

به نام خدا

مباحثی که در این جلسه بیان خواهند شد:

① تقسیم بندی بیماری های روماتوئیدی

② کلیات بافت همبند

③ بیومکانیک مفاصل

توجه: استاد در ابتدا به توضیحاتی مختصر در رابطه با ترمینولوژی و تاریخچه روماتولوژی پرداختند. دوستان علاقه مند می توانند جهت یادگیری هر چه بهتر به اسلایدهای استاد مراجعه کنند!

Classification of Rheumatic Disease

- ✓ **Regional pain syndromes:** در نتیجه یک ترومای مکانیکال مثل رگ به رگ شدگی (Sprain) و پیچ خوردگی (Strain)، یک درد خفیف و خود محدود شونده به صورت موضعی ایجاد می شود. واضح است که مکانیسم اتوایمیون یا التهابی در ایجاد آن نقش ندارد.
- ✓ **Non-inflammatory local joint involvements:** بیماری غیر التهابی داخل مفصل. برای مثال، بیماری آرتروز.
- ✓ **Inflammatory non-autoimmune arthritis:** آرتريت التهابی بدون دخالت اتوایمیونیتی. برای مثال، بیماری نقرس: کریستالی به صورت غیرطبیعی در مفصل ایجاد می شود و در پاسخ به این عمل، نوتروفیل ها به موضع آمده تا کریستال را ببلعند. در نتیجه در مفصل، التهاب ایجاد خواهد شد. مفصل گرم، قرمز، متورم و دردناک خواهد بود. شخص دچار تب و لوکوسیتوز می شود. با کشیدن مایع مفصل و تزریق کورتون التهاب فروکش خواهد کرد.
- ✓ **Autoimmune systemic disease:** بحث اصلی روماتولوژی که در جلسات آینده، به طور مفصل توضیح داده خواهند شد.

تقسیم بندی از نگاهی دیگر:

توجه: تقسیم بندی که در ادامه گفته خواهد شد، استاد تاکید کردند که نه حفظ کردنی، نه خوندنی، نه نوشتنی، و در صورت عدم تمایل، چه بسا گوش ندادنی!! و مطالب صرفاً جهت آشنایی ما دانشجویان عزیز با مطالبی خواهد بود که اساتید گرامی در ادامه تدریس خواهند کرد. پس:

✚ **Diffuse connective tissue disease:** در این بیماری ها یک اختلال در سیستم ایمنی در گردش وجود دارد که منجر به تظاهرات سیستمیک و دیفیوز در بدن خواهد شد. و بر حسب اینکه چه نوع سلول هایی به صورت مازور فعال خواهند شد (مثلاً B cell یا T cell) و اینکه چه بافت و ارگانی را درگیر خواهند کرد از یکدیگر افتراق داده می شوند.

Rheumatoid arthritis (R.A) ✓

Juvenile R.A ✓

Systemic lupus erythematosus ✓

Scleroderma ✓

Polymyositis- Dermatomyositis ✓

Vasculitis ✓

Sjogren's syndrome ✓

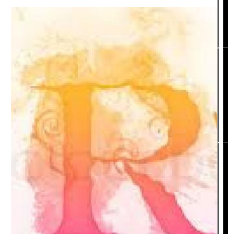
Overlap syndrome (MCTD and....) ✓

others: (polymyalgia Rheumatica) ✓

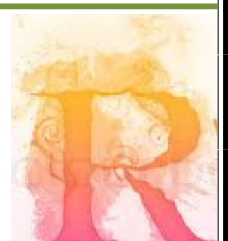
✚ **Seronegative spondyloarthropathies:** در بعضی از بیماری های مفصل که با التهاب همراه هستند مثل آرتريت روماتوئید (RA)

یکسری اتوآنتی بادی در جریان بیماری یافت می شوند که پاتوگنومونیک بیماری هستند و دارای اختصاصیت و حساسیت بالایی برای

بیماری می باشند. در جریان بیماری های سرونگاتیو همچین خرابی نیست! که مسلماً تشخیص هم دشوارتر خواهد بود.



- ✓ *Ankylosing spondylitis*: مهم ترین بیماری در این گروه.
- ✓ *Reactive arthritis*: گاهی اوقات عفونت به طور مستقیم مفصل را درگیر کرده و آرتریت سپتیک ایجاد می کند. اما گاهی عفونت وارد بدن شده، و سیستم ایمنی را تحریک می کند. سیستم ایمنی در عین اینکه عفونت را از بین می برد، مفصل را هم از پای درمی آورد!
- ✓ *Psoriatic arthritis*
- ✓ *Inflammatory bowel disease*
- ✚ **Osteoarthritis (Degenerative Joint Disease)**: برای مثال آرتروز که می تواند اولیه یا ثانویه باشد. اولیه در اکثر افراد مسن؛ و ثانویه به طور مثال در کسی که دچار شکستگی زانو می شود، چون مکانیک زانو بهم می خورد، شخص دچار آرتروز زودرس خواهد شد.
- ✚ **Infectious arthritis**: عوامل ویروسی، باکتریایی، قارچی و انگلی در ایجاد آن دخیلند.
- ✚ **Metabolic Joint Disease**: مثل رسوب کریستال ها در مفصل در جریان نقرس (gout). یا بیماری نقرس کاذب (pseudogout)
- ✚ **Neoplasms**: اولیه یا ثانویه به متاستاز
- ✚ **Neurovascular disorders**
- ✓ *Charcot Joint*: بیومکانیک مفصل و کنترل حرکات مفصل وابستگی شدیدی به کنترل عصبی دارد. در اشخاصی که دچار اختلال حس هستند، مثل نوروپاتی دیابتی ها که حس اندام تحتانی مختل شده دارند، به تدریج فیزیکی مفاصل نیز بهم می ریزد. چرا؟ چون این اشخاص به دلیل اختلال حسی که دارند درک صحیحی از موقعیت اندام تحتانی خود ندارند و هنگام قدم برداشتن فشار بیش از حد را به مفصل وارد می کنند و موجب آسیب تدریجی مفاصل خود خواهند شد. به این اتفاق، مفصل شارکوت گویند.
- ✓ *Reflex sympathetic dystrophy synd*: سمپاتیک مسئول خونرسانی به بافت ها است. هنگامیکه اختلالی در سمپاتیک به وجود آید، خونرسانی به مفصل بیشتر از حد معمول خواهد بود و باعث تخریب آن خواهد شد. همچنین به دلیل وازودیلاتاسیون باعث Resorption استخوان خواهد شد.
- ✓ *Raynaud's phenomenon*: وازواسپاسم و تغییر رنگ انگشتان و انتهاها در مقابل محرک سرما که می تواند به رنگ سفید، قرمز و سیاه باشد. که یک علت مهم این پدیده اختلالات عصبی هستند که به عروق انتهایی عصبدهی دارند.
- ✚ **Metabolic bone disease**
 - ✓ *Osteoporosis*
 - ✓ *Osteomalacia*
 - ✓ *Paget's disease*
 - ✓ *Osteonecrosis*
- ✚ **Extra articular disorders**
 - ✓ *Bursitis*
 - ✓ *Tendinitis*
 - ✓ *Enthesopathy*
 - ✓ *Low back pain*
 - ✓ *Fibromyalgia*
- ✚ **Miscellaneous disorders**
 - ✓ *Palindromic rheumatism*
 - ✓ *Sarcoidosis*
 - ✓ *Villonodular synovitis*



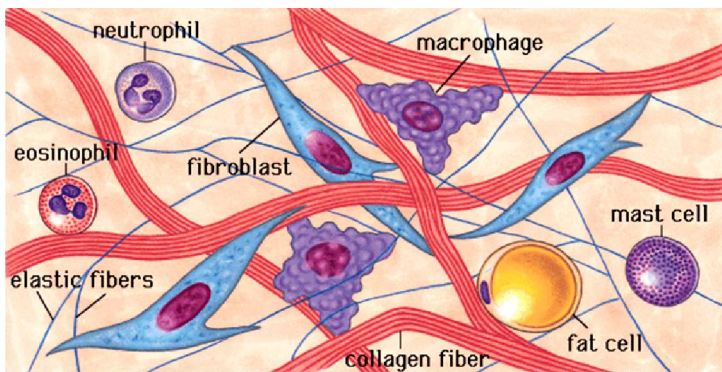
نکته: علت اینکه برای بیماری‌های روماتیسمی کرایتریای مشخص می‌شود این است که در این دسته از این بیماری‌ها گلد استاندارد تشخیصی وجود ندارد، علاوه بر آن، این بیماری‌ها در خیلی از علائم با یکدیگر همپوشانی دارند. از این کرایتریایا برای تشخیص و شیوع گروهی از بیماری‌ها، درمان و عاقبت بیماری‌ها استفاده می‌شود.
یک کرایتریای تشخیصی خوب باید حساسیت و اختصاصیت بالایی داشته باشد.

بافت همبند

بافت همبند در واقع داریستی است که از بافت‌های بدن ما محافظت می‌کند؛ که از رشته‌های کلاژن، فیبرهای الاستیک بین و اطراف عضلات و عروق، و همچنین تعدادی سلول تشکیل شده است. بافت‌های همبند اصلی بدن ما شامل: استخوان، تاندون، غضروف، پوست و لیگامان می‌باشد.

اجزاء بافت همبند

۱. سلول ۲. ماتریکس خارج سلولی (ماکرومولکول‌ها)



سلول‌ها: ماکروفاژ، لنفوسیت B، سلول‌های چربی و ...
ماکرومولکول‌ها:

کلاژن: بیشترین میزان پروتئین بدن، کلاژن می‌باشد.

الاستین: پروتئینی است در بافت همبند که خاصیت کشسانی دارد و مسئول فرم دهی به بافت‌هاست و به تعداد زیادی از بافت‌ها این

امکان را می‌دهد که پس از کشیده شدن و انقباض به حالت اولیه خود برگردند.

گلیکوپروتئین (GP): پلی ساکارید (جزء بیشتر) + پروتئین (فیبرونکتین، ویترونکتین).

پروتئوگلیکان (PG): گلیکوزآمینوگلیکان + پروتئین (جزء بیشتر)

یکی از کارهای مهمی که برای گلیکوپروتئین‌ها شناخته شده است، این است که به عنوان یک فیلتر زنده برای داخل سلول عمل می‌کند. و افتراق بین مواد مضر و سودمند را برای سلول می‌دهد. عملکردهای دیگر GP. در ساخت هورمون‌ها، کلاژن، ایمونوگلوبولین‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی مشارکت دارند.

Figure B

Proteoglycan Complex



In the cartilage matrix, individual proteoglycans (in box, from Figure A) are linked to a nonsulfated GAG, called hyaluronic acid, to form a giant complex with a molecular mass of about 3,000,000. The box indicates one of the proteoglycans of the type shown in first slide.

کمپلکس پروتئوگلیکان: در اطراف یک مولکول هیالورونیک اسید، رشته‌های پروتئوگلیکان قرار می‌گیرند و تشکیل کمپلکس را می‌دهند. این کمپلکس در مایع مفصل قرار دارد. هنگامی که به مفصل فشار می‌آید، این مولکول‌ها رو هم می‌خوابند و آب را در بین خود نگه می‌دارند. با اینکار باعث توزیع فشار در داخل مفصل خواهند شد. با برداشتن فشار از مفصل این مولکول‌ها به حالت اولیه خود برمی‌گردند و توزیع آب را داخل مفصل یکسان می‌کنند.

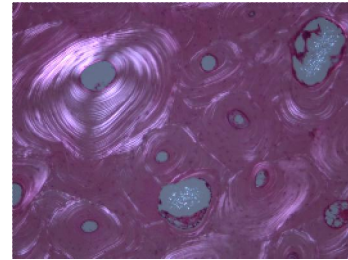
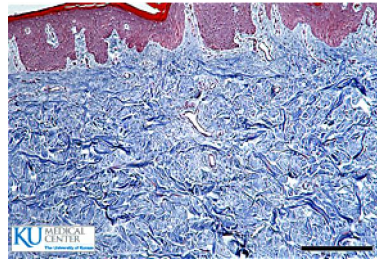
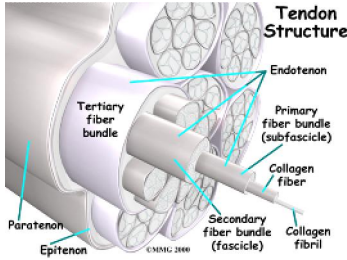
بیش از ۱۹ نوع کلاژن در بدن وجود دارد که هر کدام در بافت‌های مختلف حضور دارند و کارهای مختلفی نیز انجام

می‌دهند. کلاژن تیپ I (تاندون و لیگامان) و تیپ II (غضروف) از مهم‌ترین نوع کلاژن می‌باشند.



همانطور که گفته شد، هر نوع کلاژن نیز در بافت های مختلف نیز کارهای متفاوتی انجام می دهد و نحوه قرار گیری متفاوتی دارد. برای مثال، کلاژن تیپ I که:

در تاندون، به صورت موازی هم قرار می گیرند (parallel). در پوست، از نظم خاصی پیروی نمی کنند (randomly). و در استخوان کورتیکال نمای مارپیچی دارند و نمای سیستم هاورس را ایجاد می کنند (helical rays).

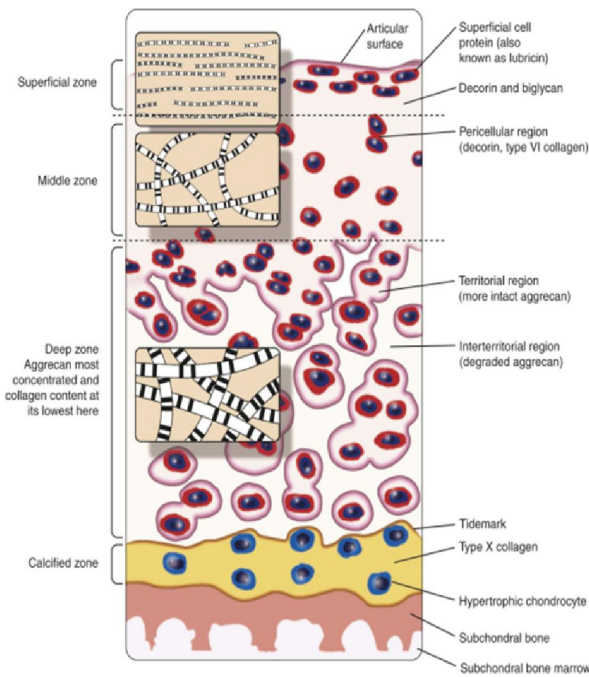


غضروف

کلاژنی که بیشتر در غضروف دیده می شود کلاژن تیپ II می باشد. در Superficial zone یا همان قسمت خارجی غضروف، که با مایع مفصلی و غضروف مقابل ارتباط دارد، کلاژن ها به صورت موازی هم قرار می گیرند تا سطحی صاف و صیقلی را به وجود آورند و اصطکاک را به حداقل برسانند. همچنین سلول های موجود در این سطح نیز به طور منظم و موازی قرار می گیرند.

در ناحیه Middle zone نوع دیگری از کلاژن ها قرار می گیرند، همچنین نحوه قرار گیری آن ها متفاوت است. نظم سلولی در این ناحیه کمتر می شود. هنگامیکه فشاری به سطح غضروف وارد می شود ناحیه Middle فشرده شده و آب را به صورت یکسان توزیع می کند تا با این کار، فشار وارده را تعدیل کند.

در Deep zone نیز تعداد سلول ها زیاد شده، نوع و نحوه قرار گیری کلاژن ها نیز تغییر می کند. و در نهایت داخلی ترین لایه، Calcified zone که قسمت کلسیفیه شده غضروف می باشد که به استخوان زیرین خود می چسبد.



تقسیم بندی مفاصل

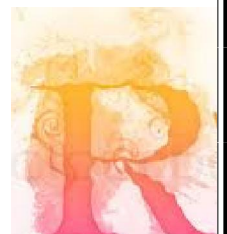
Synarthroses مفاصل مجموعه که بدون داشتن دیسک در کنار هم قرار گرفتند و با بافتی همبندی به یکدیگر متصل می شوند. این مفاصل هیچ حرکتی ندارند. (suture lines)

Amphiarthroses: استخوان های مجاوریکه که به وسیله غضروف مفصلی یا دیسک فیبروزی- غضروفی از یکدیگر جدا شده اند. به وسیله لیگامان هایی به یکدیگر متصل شده اند. مثل، سمفیز پوبیس، دیسک بین مهره ای، و مفصل ساکروایلیاک. این مفاصل دارای حرکات زیادی نمی باشند.

Synovial (diarthrodial): مفاصل زانو، هیپ، شانه. در این مفاصل چون بافت سینوویوم وجود دارد در جریان بیماری های روماتیسمی بیشتر درگیری این مفاصل مشهود است. و درگیری مفاصل Synarthroses و Amphiarthroses کمتر دیده می شود.

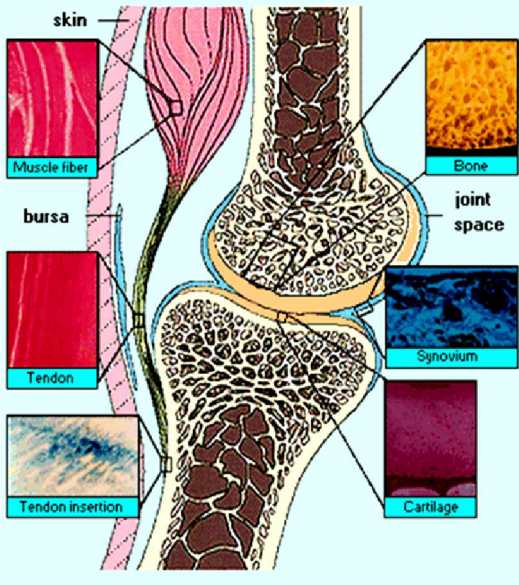
توجه: البته در جریان بیماری های سرونگاتیو (اسپوندیلیت انکیلوزان)، بیشتر مفاصل

Amphiarthroses درگیر می شوند.



مفصل سینوویال به طور طبیعی متشکل از: سینوویوم، عضله، تاندون، لیگامان، بورس، منیسک، غضروف و استخوان ساب کندرال می باشد.

SCHEMATIC STRUCTURE OF A MAMMALIAN JOINT



هرچند آناتومی مفاصل در کلیات با هم فرقی ندارند ولی، بر حسب عملکرد متفاوت هر کدام، تفاوت های ساختاری نیز با هم دارند. برای مثال دو مفصل هیپ و شانه را در نظر بگیرید. با اینکه هر دو مفصل گوی و کاسه ای (ball-and-socket) می باشند، ولی مفصل هیپ به دلیل تحمل بار بدن دارای پوشش عضلانی بیشتر می باشد و مانع در رفتگی مفصل هنگام وارد شدن فشاری مثل دویدن خواهد شد. در حالیکه مفصل شانه پوشش عضلانی کمتر و در عوض دارای range of motion قابل توجهی است و می تواند آزادانه حرکت کند.

سینوویوم

غشاء داخل مفصل که قسمت Base آن روی کپسول مفصلی قرار می گیرد و به داخل مفصل جوانه می زند. این غشا دارای عروق و سلول است و رفت و آمد سلول ها به داخل مفصل را نیز تسهیل می کند. علاوه بر آن مایع سینوویال را ترشح می کند. این مایع هم نقش تغذیه کننده را برای غضروف مفصلی دارد، هم باعث لغزندگی در سطح غضروفی می شود.

نکته: همه مفاصل سینوویوم ندارند و تنها مفاصل دی آرترودیال (سینوویال) که دارای حرکات زیادی می باشند، بافت سینوویوم دارند مثل مفاصل شانه، زانو، بندهای دست، مفاصل مشت و ... در مفصل ساکرو ایلیاک فقط در $\frac{1}{3}$ تحتانی، بافت سینوویوم مشهود است.

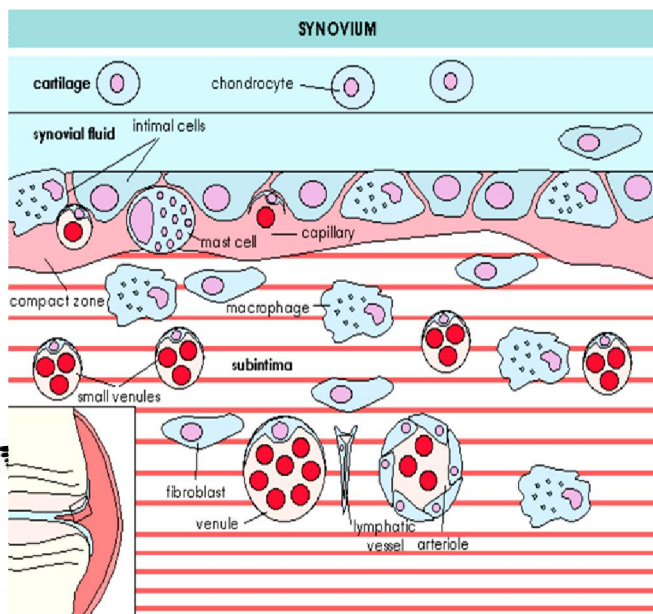
نکته: غضروف فاقد رگ و دارای تعداد اندکی سلول می باشد، و تغذیه خود را از طریق انتشار از مایع سینوویال در سطح خود یا از استخوان زیرین خود انجام می دهد. بنابراین در روند التهاب مفصل، سلول ها و عوامل التهابی از طریق سینوویوم خود را به مفصل خواهند رساند و سینوویوم می تواند سرمنشأ التهاب و ایجاد سینوویت و روماتیسم در مفصل باشد.

سینوویوم دو لایه دارد:

Synovial intima: لایه سطحی سینوویوم می باشد که عملاً در ارتباط با فضای مفصلی می باشد. و مشخصه مهم آن عدم وجود غشاء پایه در

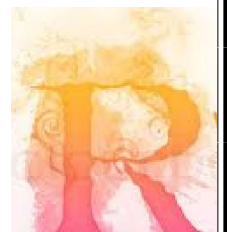
آن می باشد، که باعث تسهیل در رفت و آمد سلولها و مایع مفصلی (سینوویال) می شود. دارای دو تایپ سلولی است:

A cells: مشتق از ماکروفاژ و **B cells:** مشتق از فیبروبلاست، که هر کدام عملکرد جداگانه ای دارند. این لایه عروق خونی کمتری نسبت به لایه زیرین خود دارد.

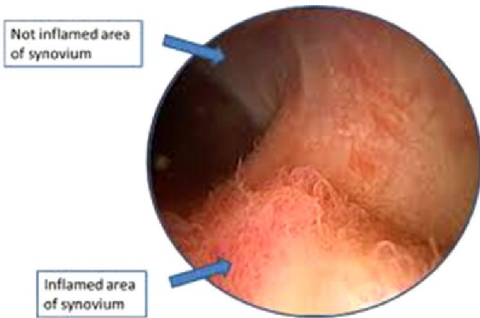


Subsynovial stroma: استروما در زیر اینتیمیما قرار می گیرد و شامل:

رگ های خونی بیشتر، عروق لنفاوی و عصب می باشد. و مایع مفصلی را ساخته و از طریق اینتیمیما به داخل مفصل ترشح می کند.



در شرایط پاتولوژیک، سینوویوم می تواند هایپر تروفی شده و باعث ایجاد زوائد انگشتی شکلی به داخل مفصل شود. این زوائد دارای عروق خونی بیشتر می باشند و سلول های التهابی بیشتری را نیز به بافت می رسانند و التهاب را به وجود می آورند.



آرتروسکوپی زانوی بیمار مبتلا به RA. به وجود سینوویوم هایپر تروفی شده و زوائد انگشتی شکل (پانوس) دقت کنید!

مایع سینوویال

در حالت نرمال این مایع به مقدار بسیار اندک (بین ۲-۴ mL، و در مفصل زانو حدود ۲.۵ mL) و به صورت یکنواخت در کل مفصل، منتشر می شود. که اگر از ۴ میلی لیتر بیشتر شود اصطلاحاً گفته می شود مفصل افیوژن پیدا کرده است. همانطور که گفته شد، این مایع لغزنده شدن سطح غضروف و تغذیه غضروف را به صورت انتشار به عهده دارد. همچنین مواد سمی تولید شده داخل غضروف که نیز با انتشار وارد مایع سینوویال شده است را تحویل عروق خونی و لنفاوی بافت سینوویوم داده و باعث تخلیه مفصل از این مواد سمی می شود.

اجزاء اصلی سنتز شده داخل مایع سینوویال:

Hyaluronic acid: این ماکرومولکول علاوه بر اینکه در غضروف وجود دارد و باعث کاهش فشار وارد آمده به غضروف می شود، در مایع مفصلی نیز با همان مکانیسم عمل، یافت می شود.

Lubricin: به آن لوبریکنت مجاور (boundary lubricant) نیز می گویند. گلیکوپروتئینی است که از هیالورونیک اسید کوچک تر است. این ماکرومولکول در مجاورت غضروف قرار می گیرد، و غضروف را لغزنده می کند. پس دو مولکول هیالورونیک اسید و لوبرسین برای کاهش *interaction friction* در سطح غضروف ضروری است.

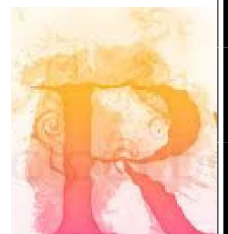
در یک مفصل نرمال فشار داخل مفصلی بین صفر تا ۵- mm Hg می باشد. در غضروف به دلیل عدم وجود رگ، این فشار منفی باعث تسهیل رفت و آمد مواد به داخل و خارج غضروف به طریق انتشار خواهد شد.

در بیماری RA سینوویوم رشد می کند و مقدار زیادی مایع به داخل مفصل آزاد می شود و فشار داخل مفصل به ۲۰ mm Hg خواهد رسید. مثبت شدن فشار، باعث مختل شدن انتشار و تغذیه غضروف خواهد شد. و غضروف به تدریج از بین خواهد رفت. حال اگر همین شخص شروع به دویدن کند، فشار داخل مفصلی به ۱۰۰ mm Hg خواهد رسید و در نتیجه کندروسیت را به دار خواهید آویخت!! بنابراین مفصلی که دچار افیوژن شده باید در حالت استراحت قرار گیرد، مایع تخلیه شود، و تا هنگامیکه التهاب رفع نشده شخص باید فقط حرکات پاسیو را انجام دهد تا عضلات آتروفی نشوند.

نکته: پاسخ یک مفصل سالم و یک مفصل دچار RA به میزان فشار یکسانی که به آن وارد می شود متفاوت است. در یک مفصل سالم، حرکات ظریف و مکرری که به آن وارد می شود باعث هایپر پرفیوژن سینوویوم و خونرسانی بهتر به بافت مفصلی می شود.

برای چندمین بار: غضروف رگ ندارد! واسکولاریزاسیون غضروف که در جریان بیماری آرتروز اتفاق می افتد باعث می شود قوام غضروف بهم ریخته و غضروف شکننده شود. البته کندروسیت ها در حالت عادی یکسری موادی ترشح می کنند که مانع آنژیوژنز حتی در حالت هایپوکسی می شود. اشخاصی که ورزش های سنگین انجام می دهند، به دلیل فشار زیادی که به مفصل وارد می کنند، مدتی جریان خون داخل مفصل قطع خواهد شد. گاهی اوقات این قطع و وصل شدن باعث ایجاد رادیکال های آزاد اکسیژن خواهد شد که برای غضروف آسیب زا هستند.

مکانیسمی که در جریان بیماری آرتروز نیز اتفاق می افتد به همین شکل می باشد: به دلیل استفاده مکرر از مفصل زانو در طول عمر، رادیکال های آزاد تولید خواهند شد و به مفصل آسیب خواهند زد.



در اشخاصی که *اضافه وزن* دارند نیز، به دلیل فشار افزایش یافته‌ای که به مفصل وارد می‌کنند زمان هایپوپرفیوژن و تولید رادیکال آزاد، افزایش یافته و مفصل آسیب می‌بیند. در اشخاص دچار *ژنو واروس (پای پرانتزی)* و *ژنو والگوس (پای ضربدری)* نیز به دلیل فشار افزایش یافته‌ای که در یک سمت مفصل ایجاد می‌شود نیز هایپوپرفیوژن و تولید رادیکال آزاد را خواهیم داشت. همچنین اگر شخص *اختلال در راه رفتن (gait)* داشته باشد باز هم این مکانیسم اتفاق خواهد افتاد.

نکته: کندروسیت‌ها به دلیل زندگی در یک محیط هایپوکسیک برای تولید انرژی از گلیکولیز بی‌هوازی استفاده می‌کنند. و از دو منبع برای تأمین انرژی خود استفاده می‌کنند: (۱) مایع سینوویال (۲) عروق استخوان ساب‌کندرال.

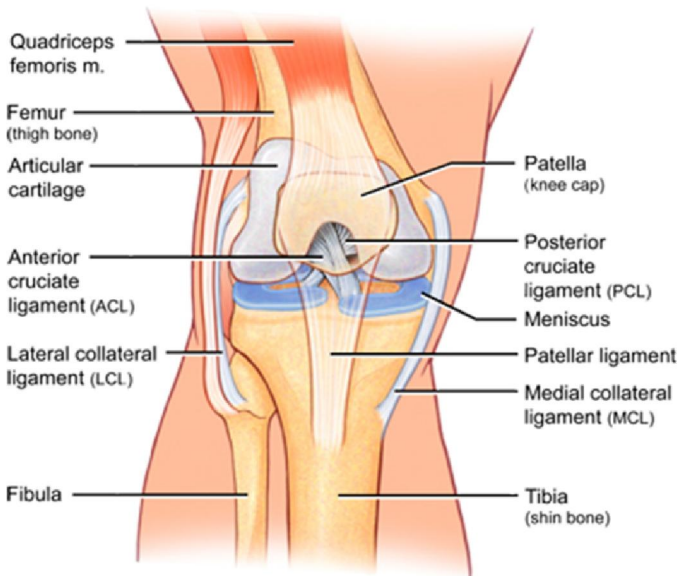
۸۰-۶۰٪ غضروف از آب تشکیل شده است، و ۴۰-۲۰٪ آن از اجزاء جامد تشکیل شده است:

(a) ۹۵٪ ارگانیک: کلاژن، PG، هیالورونات (b) ۵٪ غیر ارگانیک: کلسیم و سایر یون‌ها.

نکته: بیشترین زمان پر آبی غضروف، صبح می‌باشد. بنابراین توصیه می‌شود ورزش در صبح انجام شود. البته برای افراد جوان! چون بیشترین خطر MI در افراد مسن، صبح می‌باشد. آخر شب، آب از تمام غضروف کشیده می‌شود، به خصوص ستون فقرات، و بیشترین استعداد آسیب به غضروف در این زمان وجود دارد.

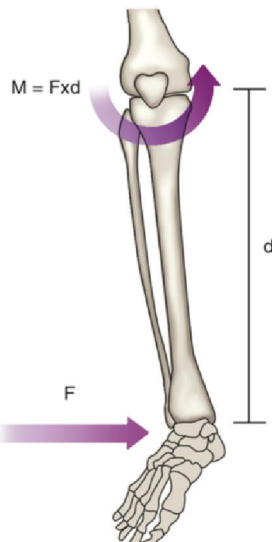
هنگام وارد شدن تروما یا ایجاد التهاب در مفصل، یکسری مواد کاتابولیک و آنابولیک در عروق اطراف التهاب ایجاد می‌شوند که سایتوکاین‌هایی را در ماتریکس اکستراسلولار آزاد می‌کنند. این سایتوکاین‌ها باعث تکثیر کندروسیت‌ها می‌شوند. این تکثیر باعث بهم خوردن نظم غضروف و نسبت آب و مواد ارگانیک و غیر ارگانیک خواهد شد. و در نتیجه غضروف شکننده و از بین خواهد رفت.

بیومکانیک مفصل



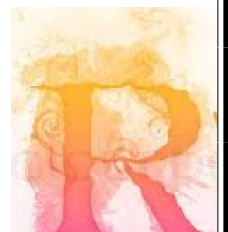
پایداری مفصل زانو در هنگام فعالیت به اجزاء مفصل، سطح مفصلی و ایмпالس‌های عصبی وارد شده به مفصل بستگی دارد.

مطالعات نشان داده است که Adduction moment (AM) در مفصل زانو به هنگام راه رفتن، یک پیش‌بینی کننده قوی برای پیشرفت کمپارتمان داخلی زانو به سمت استئوآرتریت می‌باشد.



تعریف: میزان روتیشن مفصل زانو به داخل (یا همان AM) در نتیجه حاصلضرب، فاصله بین زانو تا کف پا (d) در میزان نیرویی که وارد می‌شود تا پا روی زمین قرار گیرد (F).

نکته: بنابراین در افرادی که پای پرانتزی یا ضربدری دارند، AM بیشتر خواهد بود!



نکته: دیده شده است در افراد دچار استئوآرتریت همراه با AM بالا، در طول پیاده روی غضروف کمپارتمان داخلی نازک‌تری دارند. اما در افراد سالم با AM افزایش یافته غضروف کمپارتمان داخلی ضخیم‌تری مشهود است. چون همانطور که قبلاً نیز اشاره شد، غضروف سالم و غضروف دچار استئوآرتریت پاسخ متفاوتی نسبت به فشار خواهند داشت.

فشارهایی که به مفصل وارد می‌شود شامل: **compressive loads** و **tensile loads** می‌باشد. فشارهای کمپرسیو که غضروف متحمل آن می‌شود مثل فشار وارد آمده به هنگام پیاده روی. فشارهای تنسیل یا کششی که *تاندون* و *لیگامان* آن را تحمل می‌کنند، مانع در رفتگی استخوان‌های مفصل می‌شود.

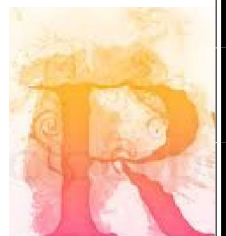
نکته پایانی: اگر به هر دلیلی سطح غضروف دژنره شود مثلاً در جریان استئوآرتریت، سطح غضروف خشن و زبر خواهد شد که خود نیز به آسیب دیدن بیشتر غضروف کمک خواهد کرد. همچنین کندروسیت‌ها تحریک شده، متابولیسمشان افزایش یافته و آنزیم‌های مخربی را آزاد می‌کنند که باعث آسیب بیشتر غضروف می‌شوند. و در نتیجه یک تناسب منفی بین فشار و ضخامت غضروف در جریان بیماری استئوآرتریت دیده می‌شود.

به بیان دیگر/استاد: هرچی غضروف نازک‌تر باشد، احتمال استئوآرتریت در آن بیشتر می‌باشد، چون فشار بیشتری را نیز تحمل می‌کند.

و به بیان دیگری نیز/نویسنده: استئوآرتریت باعث نازک‌تر شدن غضروف، و غضروف نازک نیز، باعث تشدید استئوآرتریت خواهد شد.

موفق باشید...

نخارش: بهزاد صنوبری



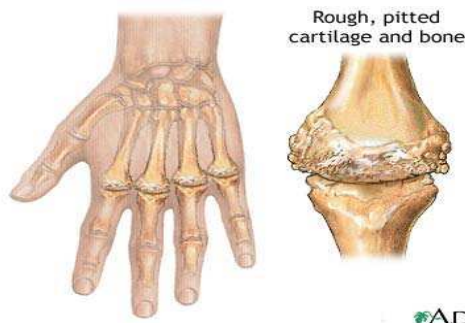
بیماری RA شایع‌ترین بیماری التهابی روماتیسمی است.

§ تعریف بیماری RA :

یک بیماری التهابی سیستمیک و اتو ایمنی با سیر پیشرونده و اغلب مهاجم با اتیولوژی Unknown است. در اتیولوژی RA موارد زیادی چون روند اتوایمیون ، عفونت‌ها و سیگار ذکر شده‌اند. (البته سیگار و عفونت بیشتر به عنوان Trigger مطرح هستند)

محل درگیری اصلی در RA ، غشا سینوویال مفاصل سینوویومی (diarthrodial) است.

در RA درگیری، باید دوطرفه (symmetric) باشد. همچنین باید پلی آرتریت (معمولاً بیشتر از ۴ مفصل) مزمن وجود داشته باشد. طی درگیری ، اروزیون های مفصلی و تخریب غضروف و استخوان اتفاق می‌افتد.



🚩 **توجه:** دقت کنید که فقط در RA اروزیون مفصلی داریم و در سایر بیماری‌های مرتبط با غضروف و استخوان اروزیون مشاهده نمی‌شود.

هدف نهایی RA هایپرپلازی فیبروبلاست های سینوویال و تخریب غضروف ، استخوان و لیگامان های اطراف مفاصل است. این بیماری ممکن است همراه با تظاهرات خارج مفصلی مانند درگیری ریه ، چشم و عضلات ، نیز باشد. شروع بیماری معمولاً حاد نیست و در اغلب موارد آهسته و آرام است.

ندرتاً سیر خودمحدود شونده و در اغلب موارد مزمن و پیشرونده است. درمان به موقع می‌تواند کنترل موثر این بیمار را در پی داشته باشد.

§ پاتوژنز :

در بیماری RA و سایر بیماری‌های روماتولوژی چند عامل در پاتوژنز بیماری موثر هستند از جمله:

۱. نقص در سیستم ایمنی که ناشی از ناکارآمدی در سیستم regulatory است.
۲. زمینه مساعد ژنتیکی : ژن‌هایی که بیشترین تاثیر را در ایجاد استعداد ابتلا به بیماری دارند، بر روی لوکوس MHC II واقع هستند. ارتباطی قوی بین RA و توالی خاص بر روی زنجیره بتای HLA-DR وجود دارد.
۳. عوامل Trigger و محرک مثل عفونت‌ها مخصوصاً ویرال ، سیگار و



توجه: در بیماری‌های خود ایمنی، ژن‌های مستعد کننده بیشتر HLA ها هستند.

صرفاً جهت اطلاع (در کلاس تدریس نشده):

آنتی ژن‌های لکوسیت انسانی (Human Leukocyte Antigen) و یا آنتی ژن‌های مجموعه سازگاری بافتی اصلی (Major Histocompatibility Complex = MHC) ملکول‌های پروتئینی روی سلول‌های مختلف بدن مثل گلبول‌های سفید، سایر سلول‌های بافت‌های مختلف بدن (مثل پوست، کلیه، قلب، ریه و سایر اعضا) می‌باشند. این آنتی ژن‌ها انواع مختلف دارند و در پیوند اعضا و پیوند سلول‌های بنیادی خون ساز نقش دارند. کمپلکس سازگاری اصلی بافتی (Major Histocompatibility Complex) به عنوان یک گروه از ژن‌های کاملاً بهم چسبیده‌ای که آنتی‌ژن‌های HLA را کد می‌کنند و آنتی‌ژن‌های اصلی سازگاری بافتی هستند، وجود دارند. این سیستم در پیوند عضو، سازگاری بین دهنده و گیرنده را تعیین می‌کند. آنتی‌ژن HLA پپتیدهای خارجی را به دام انداخته و به گیرنده‌های سلول T عرضه می‌کند. بیش از ۲۰۰ ژن در کمپلکس HLA بر روی کروموزوم ۶ حضور دارند که بیش از ۴۰ آنتی‌ژن لوکوسیتی را کد می‌کنند.

در بیماری RA به دنبال موارد فوق، التهاب مزمن مفصلی و تخریب در هدف اولیه (غشا سینوویال) رخ داده و منجر به بروز بیماری می‌شود.

غشا سینوویال چیست؟

یک لایه نازک است که زیر آن غشا پایه وجود ندارد و همه جای مفاصل سینوویومی به جز سطح غضروف را می‌پوشاند. غشای سینوویال، به طور طبیعی لایه‌ای نازک از بافت همبند است. این غشا عمدتاً از دو نوع سلول تشکیل شده است: سینوویوسیت‌های نوع A (مشتق از ماکروفاژ) و سینوویوسیت‌های نوع B (مشتق از فیبروبلاست). فیبروبلاست‌های سینوویال از بیشترین تعداد برخوردارند و اجزای ساختمانی مفاصل (شامل کلاژن، فیبرونکتین و لامینین) و نیز سایر اجزای خارج سلولی ماتریکس سینوویال را تولید می‌کنند. مایع سینوویال، که حاصل اولترافیلتراسیون خون است، از طریق بافت پوششی زیر سینوویال از خلال غشای سینوویال درون حفره مفصل انتشار می‌یابد.

§ فیزیوپاتولوژی:

RA بافت سینوویال و غضروف و استخوان زیرین را مبتلا می‌کند.

شاه علامت‌های آسیب شناختی RA عبارت‌اند از: التهاب و تکثیر سینوویال، ساییدگی‌های کانونی استخوان و نازک شدن غضروف مفصلی. التهاب مزمن موجب هایپرپلازی پوشش سینوویال و تشکیل پانوس می‌شود. پانوس بافت رشته‌ای - عروقی واکنشی است که غضروف و استخوان زیرین را مورد تهاجم قرار می‌دهد.

سلول‌های T-CD4 نقش مهمی در هماهنگ کردن پاسخ التهابی مزمن در RA بازی می‌کنند.

در ابتدا و شروع بیماری آنتی ژن‌ها (غضروف یا آنتی ژن‌های خارجی) توسط MHC II به سلول‌های CD4 عرضه می‌شود.

سلول‌های T فعال شده، ماکروفاژها و سینوسیت‌های شبیه فیبروبلاست را وادار به تولید واسطه‌های التهاب‌زا و پروتئیناز‌هایی می‌کنند که باعث تخریب استخوان و غضروف می‌شوند.

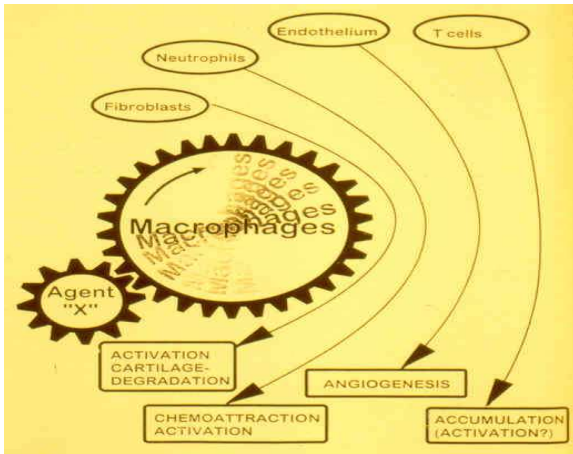
سلول‌های B فعال شده به وسیله T cell (دراثر Cell to cell contact) نیز نقش مهمی در پاسخ التهابی مزمن بازی می‌کنند. سلول‌های

B، پلاسماسل‌ها را به وجود می‌آورند که به نوبه خود RF و Anti-CCP را تولید می‌کنند. RF ها و آنتی بادی‌های تولید شده از

B سل‌ها کمپلکس‌های ایمنی بزرگی را درون مفصل تشکیل می‌دهند که این کمپلکس روی لایه سطحی کندروسیت



رسوب می‌کند. این کمپلکس‌ها از طریق ثابت سازی کمپلمان و پیشبرد روند رهاسازی مواد Chemoattractant در فرایند بیماری نقش دارند. (استاد فرمودند که این کمپلکس‌ها نقش جاذب پانوس به سمت غضروف را ایفا می‌کنند)

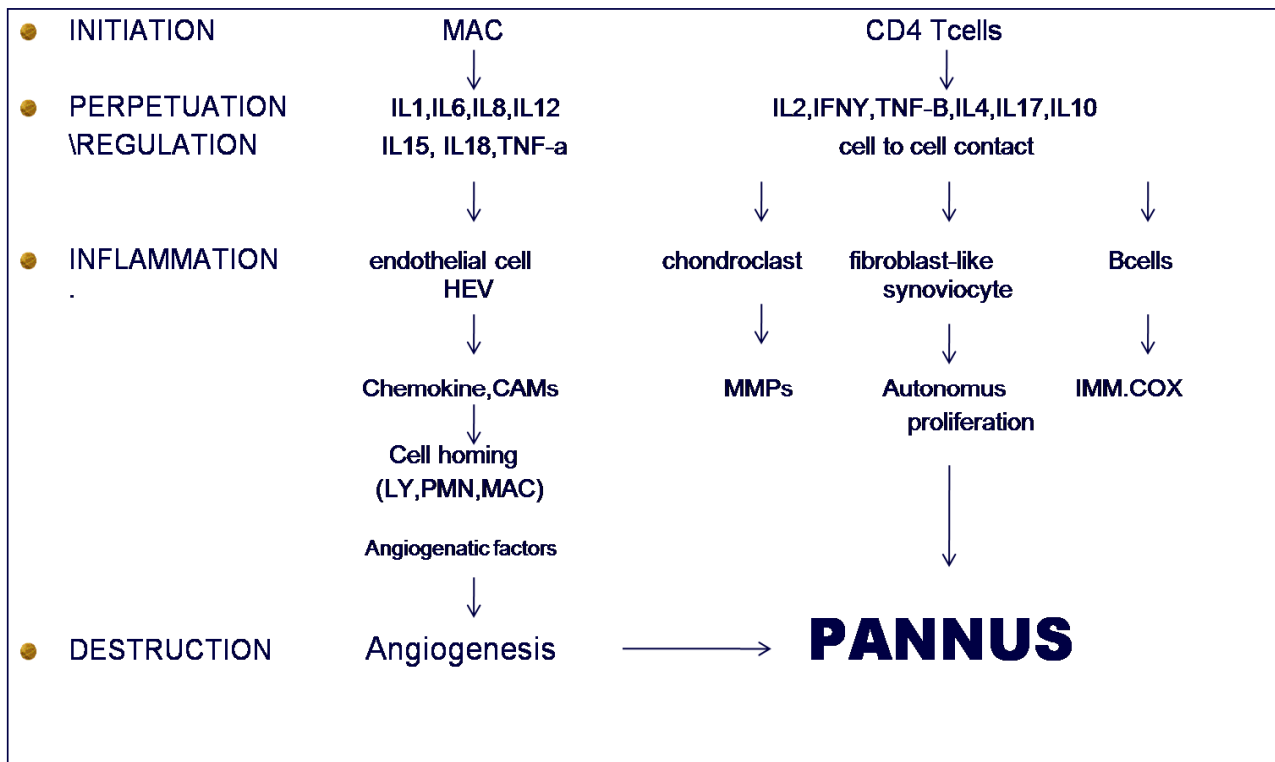


RA غالباً یک بیماری ناشی از ماکروفاژ است ، زیرا این نوع سلول منبع اصلی و عمده سیتوکاین های التهاب زای درون مفصل است. سیتوکاین های اصلی که از ماکروفاژهای سینوویال آزاد می‌شود عبارتند از: TNF- α (نقش اصلی) و IL-1 و IL-6.

TNF- α یکی از سایتوکین های اصلی در پاتوبیولوژی التهاب سینوویال است و میزان مولکول های چسبندگی (Cell adhesion molecule) بر روی سلول های اندوتلیال را در حد بالاتری تنظیم و جریان ورودی لکوسیت ها(اعم از لنفوسیت و نوتروفیل) درون مایع سینوویال را تداوم می‌بخشد. این ماده هم چنین فیبروبلاست های سینوویال را فعال می‌کند و آنژیوژنز را تحریک می‌کند.

سایتوکاین های التهابی (TNF- α و IL-1 و IL-6) باعث علائم Constitutional مثل بی اشتها، کاشکسی و تب خفیف هم می‌شوند. سلول های CD4 هم سایتوکاین هایی ترشح می‌کنند. از میان آن‌ها INF- γ و IL-17 حائز اهمیت هستند. فیبروبلاست ها و کندروکلاست ها ، متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMP) همانند کلاژناز و استروملایسین را ترشح می‌کنند. متالوپروتئینازها ، کلاژن تیپ II (کلاژن اصلی غضروف هیالین) ، الاستین و پروتئوگلیکان ها را تخریب کرده و باعث تلاشی غضروف مفصلی می‌شوند.

ماکروفاژهای سینوویومی به استئوکلاست تمایز یافته و به وسیله سیگنال هایی که از فیبروبلاست ها و سلول های T (از طریق RANKL) دریافت می‌کنند، فعال شده و موجب تخریب استخوان می‌شود. نتیجه کلی اینست که غضروف و استخوان زیر آن تخریب می‌شود.



§ اپیدمیولوژی:

شیوع RA در تمام رده‌های سنی است. اما اغلب موارد در دهه‌ی ۴ تا ۶ بروز می‌کند. شیوع کلی بین ۱/۵ تا ۳ درصد (هاریسون: ۰/۵ تا ۱ درصد) است. به طور کلی شیوع در خانم‌ها ۲/۵ برابر آقایان است. RA در تمام دنیا و در تمام نژادها دیده می‌شود. (هاریسون: در آسیا و آفریقا نسبت به آمریکا و اروپا شیوع کمتری دارد)

چرا بیماری‌های اتوایمیون در خانم‌ها بیشتر از آقایان است؟

جواب قطعی این سوال مشخص نیست اما نقش هورمون‌های جنسی زنانه در ایجاد بیماری‌های اتوایمیون را قابل توجه دانسته‌اند. کشف نوعی سلول از سلول‌های B سیستم ایمنی نشان می‌دهد که چرا زنان بیشتر دچار بیماری‌های خود ایمنی می‌شوند.

ژن‌های HLA خاص همراهی نزدیکی با بیماری دارد و حتی حضور آن‌ها می‌تواند سبب تشدید RA شود. یعنی هم در بروز و هم در پروگنوز بیماری موثرند. بدین صورت که اگر کسی این HLA ها را داشته باشد پروگنوز بیماری بدتر است. از HLAهای دخیل در RA می‌توان به HLA-DRB1 اشاره کرد. HLA-DRB هایی که بیشتر در ایجاد RA نقش دارند عبارت‌اند از: 0401 و 0404 و 0408 و 0101 و 0102 و 0405 جایگاه خاصی از این ژن یعنی آمینواسیدهای ۶۷ تا ۷۴ نقش اصلی را در بروز و پروگنوز دارند. این ژن‌ها تمایل بیشتری به اتصال به آنتی ژن‌ها و TCR(T cell receptor) دارند.

§ علائم بالینی:

RA نوعی پلی آرتریت قرینه است که معمولا مفاصل کوچک دست و پا، مچ دست و مچ پاها را گرفتار می‌کند. (هاریسون: سایر مفاصلی که در جریان RA گرفتار می‌شوند عبارت‌اند از: شانه‌ها، آرنج، هیپ، زانو، تمپورومندیبولار، آپوفیز یال و کریکوارتینوئید) در شروع بیماری معمولا بیمار دارای تب خفیف، دردهای مفصلی (آرتراژی یا میالژی) و خشکی صبحگاهی (morning stiffnes) است. [خشکی صبحگاهی معمولا بیشتر از ۳۰ دقیقه طول می‌کشد]. توجه داشته باشید که علائم این بیماران با فعالیت متوسط بهتر می‌شود.

خشکی صبحگاهی چیست؟

به هر احساس ناخوشایندی که بعد از حدود ۲ ساعت بی حرکتی در مفاصل احساس شود، Morning stiffnes گوئیم. اگر بیشتر از ۳۰ دقیقه طول بکشد به نفع بیماری‌های التهابی مثل RA و AS است. (هاریسون: بیش تر از ۱ ساعت)

بیمار RA دارای آرتریت و میالژی است.

🚩 **توجه:** بیمار RA دارای آرتریت اما بدون قرمزی است. قرمزی مفصلی برای بیماری‌های چون نقرس و Septic Arthritis تشخیصی است.

تفاوت آرترالژی با آرتریت:

در آرتریت پزشک نشانه‌های التهاب را در مفصل می‌یابد مثل Swelling، Range of motion دردناک، گرمی و قرمزی اما در آرترالژی بیمار فقط درد دارد.

طبق گفته‌های استاد اگر مفصل فقط متورم بود برای آرتریت تشخیصی است. اما اگر تورم وجود نداشت باید از سایر نشانه‌های التهاب دو تا وجود داشته باشد تا تشخیص آرتریت مسجل شود مثل گرما و قرمزی با هم.



در معاینه بیمار RA باید symmetric synovitis داشته باشیم. یعنی مفاصل دو طرف بدن در گیر باشند و این الزاما به معنای درگیری کاملا یکسان مفاصل دوطرف نیست. بیشترین احتمال درگیری در مفاصل کوچک دست و مچ دست است. به یاد داشته باشید که درگیری دو طرفه مچ دست highly suggestive و کاملا تشخیصی برای RA است. ممکن است بیماری از مفاصل کوچک پا نیز شروع شود.

🚩 **توجه:** درگیری مفاصل DIP (distal interphalangeal) در جریان RA بالغین کمتر دیده می شود و بیشتر مفاصل MCP و PIP و مچ دست را گرفتار می کند.

🚩 **توجه:** درگیری DIP در جریان بیماری هایی نظیر روماتوئید کودکان و psoriatic arthritis بیشتر دیده می شود.

در RA درگیری مفاصل به صورت درشت شدن دور مفصل است که به آن **تورم Fusi form** گفته می شود.

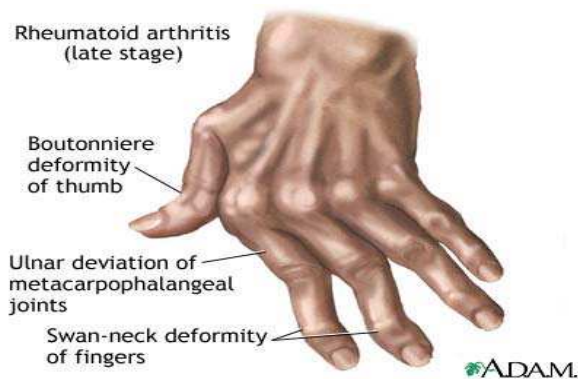
🚩 **توجه:** تورم کل انگشت داکتیلیت گفته می شود. نمای ظاهری آن انگشت سوسیسی شکل نامیده می شود و در جریان بیماری های سرونگاتیو دیده می شود.

در معاینه بیمار RA ممکن است سینوویوم لمس شود (سینوویت). در معاینه، سینوویوم حالت خمیری و نرمی دارد.

درگیری مفاصل به شکل خاص:

۱. درگیری مفصل بین مهره های C1 (atlas) و زائده ادونتوئید C2 (Axis): این مفصل هم به علت ماهیت سینوویالی خود، در جریان RA متحمل تغییراتی می شود. نکته مهم اینست که RA سایر مفاصل ستون فقرات را درگیر نمی کند (برخلاف اسپوندیلوآرتروپاتی ها). در جریان این تغییرات فاصله بین زائده ادونتوئید Axis و Atlas زیاد شده و باعث حرکات نابجای ادونتوئید می شود که می تواند به نخاع فشار وارد کند یا به بالا رفته و به مدولا فشار وارد کند که خیلی خطرناک است یا می تواند حرکات عرضی داشته باشد (بهترین حالت) [در حالت نرمال فاصله بین ادونتوئید و C1 در وضعیت فلکسیون سر نباید بیشتر از ۴ میلیمتر باشد].

۲. مفاصل انگشتان:



Z line deformity: انگشت شست به حالت Z در می آید.

دفرمیتی Swan-Neck یا گردن قو: در اثر Flexion در مفصل DIP و هایپراکستنسیون در مفصل PIP ایجاد می شود.

دفرمیتی بوتونییر (Boutonniere): در اثر Flexion در مفصل PIP و هایپراکستنسیون در مفصل DIP

Ulnar Deviation: به انحراف انگشتان از محل MCP به سمت داخل را گویند.

Palmar Subluxation: نیمه در رفتگی انگشتان به سمت کف دست اتلاق می شود.

۳. مچ دست: مکان خوبی برای تشخیص RA است. التهاب پیرامون زائده ای استیلوئید اولنا و تنوسینوئیت extensor carpi ulnaris می تواند موجب نیمه در رفتگی بخش دیستال اولنا شود که موجب "حرکت کلید پیانویی" زائده استیلوئید اولنا می شود. در معاینه اگر مکان زائده استیلوئید فشار داده شود به دلیل در رفتگی، کنده شدن و یا خوردگی استیلوئید، مکان



موردنظر فرو رفته و بیمار احساس درد می کند. (استاد این علامت را piano key sign نامیدند).
 ۴. در مفاصل پا هم ممکن است در رفتگی، روی هم افتادن انگشتان (over riding digit) و... داشته باشیم.

تظاهرات خارج مفصلی:

۱. **ندول های روماتوئید:** ندول های روماتوئید، ندول های زیر پوستی و قابل لمسی هستند که اغلب در امتداد تاندون های اکستانسور (به ویژه در آرنج) و با شیوع کمتر در ریه، پلور، پریکارد، اسکلا و... دیده می شوند. معمولاً در بیمارانی دیده می شوند که RF با تیترا بالا دارند. در مرکز این ندول ها نکرز فیبرینوئید و در اطراف آن هیستوسیت های Palisade دیده می شود که با نظم خاصی ناحیه مرکزی را احاطه کرده اند.

🚩 **توجه:** ندول های روماتوئید را با Garotte node اشتباه نگیرید. (Garotte node در اثر ضربه های متوالی و ممتد به وجود می آید و معمولاً مرتبط با شغل است).

نمای ندول تیروئید تشخیصی است. در صورت شک می توان ندول موردنظر را بیوپسی و در مورد آن قضاوت کرد.

۲. **درگیری ریه:** بیماری پلور، که شایع ترین تظاهر ریوی RA است می تواند درد پلورتیک قفسه سینه و فریکشن راب پلورال و افوزیون پلور ایجاد کنند. معمولاً یک طرفه و در آقایان شایع تر است. ممکن است ندول های روماتوئیدی را در ریه ببینیم.

🚩 **توجه:** ایجاد ندول های متعدد ریوی در بیمار مبتلا به RA و پنوموکونیوز، **سندرم کاپلان** نامیده می شود. (استاد گویا عقیده داشتند فقط در پنوموکونیوز سندرم کاپلان می گوئیم)

۳. **درگیری قلب:** می تواند به صورت پریکاردیت، وجود ندول روماتوئیدی در پریکارد و افوزیون پریکارد باشد.

۴. **درگیری چشم:** شایع ترین شکل درگیری چشم در جریان RA به صورت شوگرن ثانویه است.

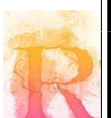
شوگرن ثانویه: وجود کراتوکونژوکتیویت سیکا (خشکی چشم) یا گزروستومی (خشکی دهان) به دنبال بیماری بافت همبند مانند RA

همچنین ندول های روماتوئیدی می توانند در اسکلا ظاهر شوند که در صورت عدم درمان به عمق چشم نفوذ کرده و باعث perforating scleromalacia می شود و در نهایت حفره چشم سوراخ می شود.

۵. **واسکولیت:** علامت خطرناک و جز اورژانس های روماتولوژی است. در اثر این واسکولیت تمامی لایه های جدار عروق ضخیم می شوند. علائم پوستی آن متغیر و شامل پتشی، پورپورا، انفارکتوس انگشتان، گانگرن و زخم های بزرگ دردناک در اندام تحتانی هستند. علائم عصبی واسکولیت، پلی نوروپاتی های حسی - حرکتی مانند فلج اندام ها می باشد.

§ تشخیص:

در بیماری های روماتوئیدی به دلیل عدم وجود Gold standard، معیارهای تشخیصی مطرح می شود. معیارها براساس مطالعات کوهورت متعدد در نژادها و مناطق مختلف در ACR پایه ریزی می شوند. معیارهایی که برای RA مطرح هستند به دو دسته معیار Classification و معیارهای Diagnostic تقسیم می شوند. (معیارهای طبقه بندی یا همان Classification بیشتر برای تحقیقات است و به تشخیص زودرس بیماران کمکی نمی کند)



ACR : مخفف American collage of rheumatology است. انجمنی از روماتولوژیست ها که در مورد بیماری‌های روماتولوژی، کرایتیریا، پروگنوز و درمان تصمیم گیری می‌کنند.

معیارهای طبقه بندی براساس ACR :

امتیاز		
۰	۱ مفصل بزرگ (شانه، آرنج، هیپ، زانو، مچ پا)	درگیری مفصل
۱	۱-۲ مفصل بزرگ	
۲	۱-۳ مفصل کوچک (PIP، MCP، IP انگشت شست، MTP، مچ دست)	
۳	۱-۴ مفصل کوچک	
۵	بیش از ۱۰ مفصل (شامل حداقل ۱ مفصل کوچک)	
۰	RF منفی و Anti-CCP منفی	سرولوژی
۲	عیار پایین RF یا Anti-CCP	
۳	عیار بالای RF یا Anti-CCP	
۰	CRP طبیعی و ESR طبیعی	واکنشگر مرحله حاد
۱	CRP غیرطبیعی یا ESR غیرطبیعی	
۰	کمتر از ۶ هفته	مدت نشانه‌ها
۱	بیشتر یا مساوی ۶ هفته	

در صورت کسب ۶ امتیاز یا بیشتر، تشخیص قطعی RA گذاشته می‌شود. (استاد فرمودند اینا مهم نیست) اما معیارهای تشخیصی که از آن برای شناسایی بیماران در کلینیک استفاده می‌شود:

- I. دو یا چند مفصل متورم
- II. خشکی صبحگاهی که بیشتر از یک ساعت و به مدت بیش از ۶ هفته به طول بیانجامد.
- III. وجود RF یا Anti-CCP در سرم بیمار.

نکاتی در مورد آنتی بادی‌ها:

- توجه ۱: Detect کردن Anti-CCP نسبت به RF از ارزش تشخیصی بیشتری برخوردار است.
- توجه ۲: مثبت بودن دو آنتی بادی بالا تشخیص RA را محتمل تر می‌کند اما منفی شدن آن، RA را رد نمی‌کند.
- توجه ۳: توجه داشته باشید که RF اختصاصی برای RA نیست چرا که در بیماری‌های دیگری نظیر کانسر، SLE، اندوکاردیت، توبرکلوز، لشمانيوز، هپاتیت B و C و حتی در افراد نرمال (در ۵ درصد افراد جامعه) می‌تواند مثبت باشد.
- توجه ۴: اگر هر دو آنتی بادی بالا مثبت باشد بیش تر از ۹۵ درصد RA را مطرح می‌کند.
- توجه ۵: هر چه تیتراژ این دو آنتی بادی در سرم بیمار بیشتر باشد، پروگنوز بیماری بدتر است.



توجه ۶: RF به دلیل وزن مولکولی زیاد نمی‌تواند به درون فضای سینوویال وارد شود. بنابراین RF موجود در فضای سینوویال توسط پلاسماسل های حاضر در آن ناحیه ساخته می‌شود.

بیماری استیل بالغین (Adult-onset Still's disease):

شکلی از روماتوئید است (خود بیماری Still بیماری روماتیسم بچه‌هاست) که ویژگی‌های خاصی دارد از جمله:

۱. تب (که فقط یک پیک در شبانه روز دارد و معمولا در شب است. هنگامی که بیمار تب ندارد حال عمومی اش خوب است.
۲. راش جلدی (که معمولا تشخیصی است. در صورت ، تنه و دست‌ها ظاهر می‌شود و صورتی کم رنگ است .معمولا همراه با تب ظاهر شده و سپس از بین می‌رود).
۳. اسپلنومگالی و ارگانومگالی
۴. بالا بودن WBC و فریتین: بالا بودن فریتین برای تشخیص این نوع از RA خیلی کمک کننده است.
۵. معمولا RF و Anti-CCP و ANA منفی است.
۶. TH1 نقش مهمی را در این مدل از روماتوئید ایفا می‌کند .
۷. حدود ۱/۳ موارد خود محدود شونده است. اگر بیماری به شکل پلی آرتیکولار جلوه کند، می‌تواند عوارضی از خود به جای گذارد.

§ درمان:

برای درمان RA می‌توان از NSAID ها ، گلوکوکورتیکوئیدها ، DMARD (Disease modifying anti rheumatoid drugs) سنتی و بیولوژیک استفاده کرد.

به محض تشخیص روماتوئید باید از DMARD هایی چون متوتروکسات ، سولفاسالازین و هیدروکسی زین استفاده کرد. از DMARD های بیولوژیک می‌توان به داروهایی چون Rituximab و Tocilizumab اشاره کرد.

روماتیسم Palindromic (PR) : (در کلاس تدریس نشده)

خیلی نادر بوده و شامل حملات ناگهانی و به سرعت پیشرونده از ورم مفاصل است. درد حاد، قرمزی، تورم از مشخصات روماتیسم پالیندرومیک است. فاصله بین حملات و همچنین مدت حمله ، متغیر است. تخریب مفاصل در این مدل از روماتیسم دیده نمی‌شود.

در صورتی که حقایق با نظریه مطابقت نمی‌کند حقایق را تغییر بده !!!!!!!

انیشترین

مترجم اسلایدهای ACR !!!! : محمود قوی



مرکزی و سیستم قلبی-عروقی) باشد، درمان پیش بینی شده برای او متفاوت خواهد بود.

اپیدمیولوژی

میزان شیوع SLE، ۱۰-۴۰ نفر در صد هزار نفر^۱ (بسته به نژاد و جنس) می باشد. لوپوس در مناطق شهری شایع تر از مناطق روستایی بوده و در نژاد های آسیایی، آمریکایی های آفریقایی تبار، کارائیبی های آفریقایی تبار و آمریکایی های هیسپانیک شایع تر است. به طور کلی بیماری های خودایمنی در خانم ها شیوع بیشتری دارد و لوپوس از این قاعده مستثنی نیست، به طوری که ۹۰٪ بیماران را در زمان تشخیص، خانم های در سنین باروری تشکیل می دهند^۲. شیوع نسبی SLE در سنین مختلف به صورت زیر است:

محدوده سنی	♀	♂
خردسال	۳	۱
بزرگسال	۷-۱۵	۱
کهنسال	۸	۱

گفته می شود ممکن است علت شیوع بیشتر بیماری لوپوس در خانم ها، این باشد که استروژن ها در شروع و تشدید این بیماری نقش ایفا می کنند.

H هاریسون: جنسیت مونث زمینه ساز SLE است و

شواهدی مبنی بر آن وجود دارند که تاثیرات هورمونی، زن های موجود در کروموزوم X و تفاوت های اپی ژنتیکی میان دو جنس در این زمینه نقش دارند. استرادیول به گیرنده های روی لنفوسیت های B و T اتصال یافته و با افزایش میزان فعالیت و بقای این سلول ها، باعث تداوم پاسخ ایمنی غیرطبیعی می شود. زنانی که قرص های خوراکی ضد بارداری حاوی استروژن دریافت می کنند، بیشتر در معرض خطر ابتلا به SLE قرار دارند؛ همچنین افراد دارای کاریوتایپ XXY (سندرم کلاین فلتز) در معرض خطر بسیار بالاتری از نظر ابتلا به SLE هستند.

لوپوس می تواند در همه ی سنین دیده شود اما در سنین باروری شایع تر است. فراوانی این بیماری در سنین مختلف به صورت زیر می باشد:



۱: آمار فوق از کتاب هاریسون برگرفته شده است. به گفته ی استاد

۴۰-۱۵ نفر از هر صد هزار نفر

۲: آمار از کتاب هاریسون برگرفته شده است. به گفته ی استاد لوپوس 95%

در خانم ها دیده می شود.

این جزوه به صورت Tablet-Friendly نگاشته شده است.
طبق گفته ی استاد رفرنس هاریسون است، اما بخشی از مطالب مهم هاریسون، در این جزوه آورده شده است.
در صورتی که فرصت کافی ندارید، قسمت های خارج از کلاس را نخوانید.

لوپوس اریتماتو به گروهی از بیماری های خودایمنی اطلاق می شود که طی آن ها، اتوآنتی بادی ها و ایمونوکمپلکس های تشکیل شده توسط سیستم ایمنی به سلول های خودی بدن اتصال یافته و باعث آسیب بافتی می شوند. نام این بیماری از کلمه ی لاتین Lupus [lʊː pəs] به معنای گرگ گرفته شده است؛ زیرا یکی از تظاهرات بالینی آن راشی پروانه مانند روی پوست صورت است که با طرح رنگ روی گونه و پل بینی گرگ ها شباهت دارد.



لوپوس اریتماتو به چهار زیرگروه طبقه بندی می شود:

- سیستمیک (Systemic)
- دیسکوئید (Discoid)
- ناشی از دارو (Drug-induced)
- نوزادی (Neonatal)

لوپوس اریتماتوی سیستمیک Systematic Lupus Erythematosus (SLE)

SLE در بین بیماری های نسج همبند، از اهمیت بسیاری برخوردار است و یک بیماری های مزمن و صعب العلاج به حساب می آید. اتیولوژی دقیق آن تا این لحظه نامشخص است، گرچه برهم کنش فاکتور های مختلف محیطی و ژنتیکی را در ایجاد آن موثر می دانند. SLE یک بیماری مولتی سیستم است و می تواند ارگان ها و بافت های مختلف بدن از جمله پوست، عضلات، مفاصل، سیستم قلبی-عروقی، سیستم کلیوی و سیستم عصبی مرکزی و محیطی را گرفتار کند. بر اساس این که بیمار مبتلا به لوپوس سبک (یعنی خفیف؛ مثلا با درگیری پوست و مفاصل) یا لوپوس سنگین (یعنی شدید؛ مثلا با درگیری کلیه، سیستم عصبی



محدوده سنی	شیوع بیماری
>۱۶	۲۰٪
۱۶-۵۵	۶۵٪
<۵۵	۱۵٪

و سلول های دندریتی به درون بافت ها، بر شدت التهاب می افزاید. در نهایت، به علت التهاب مزمن، تجمع فاکتورهای رشد و فرآورده های اکسیداسیون در بافت ها به صورت درازمدت، آسیب برگشت ناپذیر بافتی (شامل فیبروز و اسکروز) در گلومرول ها، شریان ها، مغز، رتین و سایر قسمت ها ایجاد می شود.

پاتوژنز و اتیولوژی

همراهی یک زمینه ی ژنتیکی مستعدساز (مانند HLA های خاصی که فرد را مستعد لوپوس می کنند) با عوامل محیطی مختلف، باعث ایجاد پاسخ های ایمنی غیرطبیعی می شود. طی این پاسخ ها، لنفوسیت های B و T بیش از حد فعال می شوند و آنتی بادی های تولید شده، با آنتی ژن های موجود در بدن تشکیل کمپلکس های ایمنی می دهند. این ایمونوکمپلکس ها در قسمت های مختلف بدن مثل پوست، کلیه، عروق و اعصاب رسوب کرده، باعث آسیب بافتی می شوند.



Genetic Background + Environmental Factors

Abnormal Immune Response

B-cells and T-cells Hyperactivity

Antibodies → Immune Complexes

Tissue Damage

زمینه ی ژنتیکی

مطالعات نشان می دهند زمینه ی ژنتیکی در استعداد ابتلا به لوپوس نقش دارد. همزمانی بروز SLE در دوقلوهای همسان ۲۵-۵۸٪ و در بستگان درجه یک فرد مبتلا به لوپوس ۵-۱۲٪ است. مهم ترین ژن های موثر در این بیماری HLA-DR2، HLA-DR3 و C4AQO می باشند.

فاکتورهای محیطی

اشعه فرابنفش: ثابت شده است که اشعه فرابنفش خورشید، می تواند در تشدید یا بروز بیماری لوپوس نقش داشته باشد. بیشتر اشعه UV-B و به میزان کمتر اشعه UV-A را با این بیماری مرتبط می دانند؛ به همین دلیل به بیماران لوپوسی توصیه می شود تا حد امکان از اشعه آفتاب پرهیز کرده و از کرم های ضدآفتاب استفاده کنند.

گفته می شود اشعه ی فرابنفش تابیده به سلول های پوست، باعث فعال شدن سیستم ایمنی هومورال و سلولار می شود و آنتی بادی های ایجاد شده، با آنتی ژن های موجود در بدن باند می شوند و تشکیل کمپلکس های ایمنی را می دهند. رسوب این کمپلکس ها در قسمت های مختلف بدن از جمله پوست، کلیه، عروق و اعصاب، باعث ایجاد علائم بالینی می گردد.

H هاریسون: اثر اشعه فرابنفش احتمالاً از طریق افزایش

آپوپتوز در سلول های پوست یا از طریق ایجاد تغییراتی در DNA و پروتئین های درون سلولی اعمال می گردد که باعث تبدیل شدن آن ها به آنتی ژن های محرک سیستم ایمنی می شود.

H هاریسون: پاسخ های ایمنی غیر طبیعی موثر در

جریان لوپوس:

۱. فعال سازی ایمنی ذاتی (سلول های دندریتی، سیستم منوسیت-ماکروفاژ) توسط عوامل مختلف
۲. کاهش آستانه ی فعال شدن و ایجاد مسیرهای غیر طبیعی برای فعال شدن ایمنی اکتسابی (سلول های B و T)
۳. ناکارآمد بودن فعالیت تنظیمی سلول های CD4+ و CD8+
۴. کاهش میزان پاکسازی سلول های آپوپتوتیک و کمپلکس های ایمنی. حاصل این ناهنجاری ها، تولید مداوم آنتی بادی ها و کمپلکس های ایمنی است که به بافت های مختلف بدن اتصال می یابند. همزمان با این امر، فعال شدن سیستم کمپلمان نیز باعث رهاسازی سایتوکاین ها، کموکاین ها، مواد اکسیدان و آنزیم های تخریب گر می شود؛ همچنین، ورود و ورود سلول های T، منوسیت-ماکروفاژ

در قسمت علائم بالینی خواهیم گفت که بیماران لوپوسی، دچار حساسیت به نور (Photosensitivity) هستند؛ یعنی با قرار گرفتن



بیماری مثبت است.^۴ اما هرکس ANA مثبت داشته باشد، لزوما مبتلا به لوپوس نیست؛ زیرا این اتوانتی بادی برای لوپوس اختصاصی نبوده و ممکن است در سایر بیماری های روماتولوژیک (از جمله اسکلودرمی) نیز مثبت شود.

Anti-dsDNA (آنتی بادی ضد DNA دو رشته ای): نقش قابل توجهی در فعالیت بیماری لوپوس دارد؛ به طوری که اگر بیمار لوپوسی Anti-dsDNA با تیترا بالا داشته باشد، بیماری او Active تلقی می شود، یعنی در مرحله ی فعالیت بیماری (نسبت به دوره ی خاموشی)، این اتوانتی بادی افزایش تیترا پیدا می کند. بنابراین در دوره ی خاموشی می تواند تیترا آن پایین باشد. این آنتی بادی برای بیماری لوپوس اختصاصی است.

Anti-Sm (آنتی اسمیت آنتی بادی): در تشخیص بسیار کمک کننده است؛ زیرا برای بیماری لوپوس اختصاصی است.

Anti-RNP (هاریسون): در SLE وجود دارد اما برای لوپوس اختصاصی نیست.

Anti-Ro: این اتوانتی بادی در بیماری لوپوس نوزادی دیده می شود، اما ممکن است در سایر بیماری های نسج همبند (مانند سندرم شوگرن) نیز مثبت شود، پس برای لوپوس اختصاصی نیست. (هاریسون: وجود این آنتی بادی با کاهش خطر ابتلا به نفریت همراه است.)

Anti-La: (هاریسون: معمولا با Anti-Ro همراه بوده، با کاهش خطر ابتلا به نفریت همراه است.)

Anti-Histone: به گفته ی استاد، این اتوانتی بادی، برای لوپوس ناشی از دارو اختصاصی می باشد. (هاریسون: در لوپوس ناشی از دارو، شایع تر از SLE است.)

Anti-Phospholipid: آنتی بادی بر علیه غشا سلول های آندوتلیال می باشد. (هاریسون: زمینه ساز تشکیل لخته، سقط جنین و ترومبوسایتوپنی است.)

Anti-Platelet: این آنتی بادی به پلاکت ها اتصال یافته، باعث لیز آن ها و ایجاد ترومبوسایتوپنی می شود که یکی از علائم بالینی در جریان لوپوس است. ترومبوسایتوپنی ناشی از این اتوانتی بادی، شبیه به ترومبوسایتوپنی ناشی از بیماری ITP است.

Anti-Erythrocyte: این آنتی بادی با گلبول های قرمز اتصال یافته، باعث لیز آن ها و ایجاد کم خونی در بیمار می شود.

Anti-Lymphocyte: به گلبول های سفید (لنفوسیت ها) اتصال یافته، باعث لیز و کاهش تعداد گلبول های سفید می شود.

Anti-Neuronal: آنتی بادی بر علیه اجزا نورون است که باعث ایجاد علائم عصبی در بیماران لوپوسی می شود.

در معرض نور آفتاب، تظاهرات پوستی آن ها تشدید شده و ضایعاتی اریتماتو در نواحی آفتاب گیر پوست بدنشان ایجاد می شود. فرق این ضایعات با قرمزی ایجاد شده ناشی از آفتاب در افراد عادی این است که این ضایعات در افراد لوپوسی، زودگذر نیستند و با ترک اشعه به حالت عادی باز نمی گردند.

ترکیبات شیمیایی: ترکیباتی مانند رنگ موهای حاوی هیدرازین که البته اثر آن ها هنوز به اثبات نرسیده است؛ لذا فرد لوپوسی را از استفاده از این مواد منع نمی کنیم، اما بهتر است از آن ها پرهیز کند.

کشیدن سیگار: باعث تشدید بیماری لوپوس می شود.^۳

H هاریسون: مصرف فعلی توتون، خطر ابتلا به SLE را افزایش می دهد.

ویروس ها: مثل EBV که می تواند در افراد مستعد ایجاد SLE کند.

داروها: بعضی از داروها می توانند علائمی مانند لوپوس ایجاد کنند که در بخش لوپوس ناشی از دارو بحث خواهد شد.

هورمون های جنسی: همان طور که ذکر شد، شواهدی وجود دارد که نشان می دهد وجود هورمون استروژن در خانم ها، در فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی و در نتیجه ابتلا به SLE نقش دارد.

استرس: فاکتور مهمی است که می تواند بیماری را از فاز خاموشی به فاز فعالیت ببرد. به همین دلیل به بیمار لوپوسی توصیه می کنیم از استرس دوری کند.

مواد غذایی: احتمالا بعضی از انواع جوانه های گندم تحت عنوان دانه های αα، می توانند در تشدید بیماری لوپوس نقش داشته باشند.

نکته: بیماری لوپوس دارای دوره های خاموشی (Remission) و تشدید (Exacerbation) است. بیماران لوپوسی بهتر است از همه ی عواملی که ممکن است باعث تشدید یا شروع مجدد فعالیت بیماری شوند، دوری کنند.

اتوانتی بادی ها

همان طور که ذکر شد، لوپوس یک بیماری خودایمنی است و اتوانتی بادی های زیر، در ایجاد آن نقش ایفا می کنند:

ANA (آنتی بادی ضد هسته ای): یکی

از اتوانتی بادی هایی است که در بیماری لوپوس نقش دارد. ANA در بیش از ۹۸٪ بیماران در خلال سیر



۳: در کتاب هاریسون مستقیما به کشیدن سیگار اشاره ای نشده است، اما سیگار حاوی توتون است؛ ۴: آمار از کتاب هاریسون برگرفته شده است. به گفته ی استاد ۹۵٪ افراد لوپوسی ANA مثبت دارند.

علائم بالینی SLE

شدت این بیماری از خفیف و متناوب تا شدید و تهدید کننده ی حیات متغیر است. هیچ دو فرد مبتلا به لوپوس، علائم یکسانی ندارند و به علت گستردگی علائم بالینی و شدت آن ها، تظاهرات هر بیمار با بیمار دیگر متفاوت است. اغلب بیماران لوپوسی، دوره های متناوب حملات تشدید (Exacerbation) بیماری را که در بین دوره های خاموشی (Remission) نسبی قرار گرفته اند، تجربه می کنند. دوره های Remission حقیقی که طی آن بیمار مبتلا به لوپوس هیچ علامتی نداشته باشد، تا ۲۰٪ موارد می تواند اتفاق بیافتد اما معمولا دائمی نیست و به دوره ی فعالیت باز خواهد گشت؛ به همین دلیل، نباید به بیمار مبتلا به لوپوس در هنگام خاموشی بیماری امید واهی داد، بلکه باید او را تشویق کرد تا با دوری از موارد تشدید کننده ی بیماری، مدت طولانی تری را در دوره ی خاموشی به سر ببرد.

تظاهرات سیستمیک

علائم سیستمیک بیماری SLE شامل خستگی مفرط، عدم توانایی انجام فعالیت های روزمره زندگی، احساس ناخوشی، تب، بی اشتها و کاهش وزن می باشند. SLE می تواند هر ارگانی از بدن را درگیر کند؛ تظاهرات آن در ارگان ها به شرح زیر است:

تظاهرات عضلانی اسکلتی

تقریبا همه ی بیماران لوپوسی در طول بیماری خود آرتراژی و میالژی را تجربه می کنند. اغلب بیماران پلی آرتريت متناوب دارند. دفرمیتی مفاصل غیر معمول است (برخلاف آرتريت روماتوئید که دفرمیتی در آن شایع است). ساییدگی (Erosion) نادر است (برخلاف آرتريت روماتوئید که ساییدگی در آن شایع است). میوپاتی و میوزیت همراه با ضعف عضلانی و افزایش آنزیم های عضلانی نیز می تواند روی دهد. بیماران لوپوسی در معرض استئوپروز هستند، همچنین AVN (Avascular Necrosis): نکروز ایسکمیک سر استخوان که به دلیل عدم خون رسانی مناسب ایجاد می شود) در آن ها افزایش می یابد.

H **هاریسون:** پلی آرتريت متناوب با تورم بافت نرم و حساسیت به لمس در مفاصلی مانند زانو، مچ دست و خود دست مشخص می شود.

✓ **نکته:** بیماران لوپوسی به دلایل مختلف

از جمله ماهیت التهابی خود بیماری لوپوس و همچنین مصرف بالای کورتیکواستروئید ها که جزو درمان های اصلی این بیماری



محسوب می شود، در ریسک بالاتر ابتلا به AVN (نکروز ایسکمیک استخوان) می باشند.

تظاهرات پوستی

علت عمده ی مراجعه ی بیماران لوپوسی به پزشک به علت تظاهرات پوستی بیماری می باشد.

H **هاریسون:** درماتیت ایجاد شده در لوپوس سیستمیک را می توان به زیرگروه های راش پروانه ای، لوپوس اریتماتوی دیسکوئید (DLE)، لوپوس اریتماتوی پوستی تحت حاد (SCLE) و سایر راش ها تقسیم بندی کرد.

راش بال پروانه ای: شایع ترین راش بیماری SLE بوده و راشی اریتماتو است که روی گونه ها و پل بینی ایجاد می شود ولی معمولا چین نازولابیال را گرفتار نمی کند. این راش پروانه ای، راش اصلی در بیماری SLE به حساب می آید.



لوپوس اریتماتوی دیسکوئید Discoid Lupus Erythematosus (DLE)

یکی از ساب تایپ های لوپوس اریتماتو می باشد که در آن، بیماری لوپوس فقط در پوست دیده می شود و تظاهرات آن منحصرآ پوستی است. در این نوع لوپوس، تیتر ANA پایین یا منفی است و تشخیص DLE به کمک بیوپسی راش های پوستی انجام می شود. لوپوس دیسکوئید می تواند پوست، مو و غشاهای مخاطی را درگیر کند. ضایعات پوستی در DLE معمولا به صورت پلاک و خونریزی دهنده بوده و پس از بهبودی اسکار برجای می گذارند. این ضایعات همچنین منجر به ریزش موی منطقه ای (Patchy) در آن ناحیه می شوند.



ریزش مو (Alopecia): ریزش مو به صورت نقطه ای و Patchy در بیماران لوپوس مشاهده می شود.

حساسیت به نور (Photosensitivity): در مواجهه با آفتاب در قسمت های آفتاب گیر پوست، راش های اریتماتو ایجاد می شود که برخلاف افراد عادی با دوری از آفتاب به حالت عادی باز نمی گردد. حساسیت به نور در ۷۰٪ بیماران لوپوسی وجود دارد.

حساسیت به نور را با ترس از نور (Photophobia) اشتباه نگیرید.

سایر راش ها: شامل راش های ماکولوپاپولر (Maculopapular)، کهیر (Urticaria)، تاول (Bulla) و اریتم مولتی فرم (Erythema Multiforme) می باشد. یکی دیگر از تظاهرات پوستی، زخم هایی در ناحیه کام دهان (Oral Ulcers) هستند که بر خلاف آفت عموماً بدون درد بوده، در معاینه توسط پزشک کشف می شوند و بیمار از آن ها شکایتی ندارد.

تظاهرات عصبی

SLE می تواند هم CNS و هم PNS را درگیر کند. درگیری سیستم عصبی مرکزی، جزو فاکتورهایی است که پیش آگهی بیماری لوپوس را ضعیف می کند.

علائم مربوط به CNS: لوپوس هر قسمتی از مغز را می تواند گرفتار کند. در مراحل اولیه درگیری CNS، شایع ترین تظاهر اختلال کارکرد شناختی (شامل مشکلات مربوط به حافظه و استدلال) است. سردرد، حملات تشنجی، سایکوز (روان پریشی)، میلوپاتی، اختلالاتی شبیه MS (Demyelinating Disorders)، سکته های مغزی، TIA، حرکات کره ای (تکرار یک حرکت خاص به صورت مزمن)، مننژیت آسپتیک، هموراژی ساب آراکنوئید، اختلالات خلق، افسردگی و اضطراب از دیگر تظاهرات مربوط به SLE در سیستم عصبی مرکزی می باشند.

نکته: ممکن است سایکوز، اولین تظاهر بیماری SLE باشد و روان پزشک بیمار SLE را در بخش روان بستری کند و مدتی بعد، سایر علائم لوپوس ظاهر شود. پس هنگام مواجهه با بیماری که تظاهرات سایکوز دارد (خصوصاً اگر یک خانم جوان باشد)، حتماً SLE را نیز جزو تشخیص های افتراقی در ذهن داشته باشید.

علائم مربوط به PNS: مونو نوروپاتی، پلی نوروپاتی (که می تواند مانند دیابت، پاراستزی دستکش-جورابی ایجاد کند)، مونونوریت مولتی پلکس، علائم پلی نوروپاتی حاد (شبیه گیلن باره که در آن فلج اندام ها در مدت کوتاه اتفاق می افتد و سیر آن بالارونده و قرینه است به طوری که

علت ذکر DLE جزو علائم بالینی SLE این است که ممکن است تظاهرات پوستی بیمار SLE به صورت دیسکوئید باشد، گرچه این بیماری، می تواند به طور مستقل از SLE نیز وجود داشته باشد. (هاریسون: در میان افراد مبتلا به SLE، ۲۰٪ تظاهرات پوستی به صورت DLE دارند).

در ۵-۱۰٪ موارد بیمار دیسکوئید لوپوس ممکن است در طی سالیان، به سمت لوپوس سیستمیک پیشرفت کند.

تفاوت ضایعات پوستی لوپوس سیستمیک با دیسکوئید این است که در DLE، پس از بهبود ضایعات بافت اسکار برجای می ماند، در صورتی که راش بال پروانه ای در صورت بهبود اسکار برجای نمی گذارد.

سایر تظاهرات پوستی SLE:

لوپوس اریتماتوی پوستی تحت حاد (SCLE): راش های حلقوی با حدود مشخص که گاهی در قسمت مرکز ضایعه برجسته تر هستند. معمولاً پشت تنه و روی شانه ها دیده می شوند. (هاریسون: بیماران دارای این تظاهرات نسبت به نور به شدت حساسیت داشته و بیشتر آن ها دارای آنتی بادی Anti-Ro هستند).



ضایعات SCLE از تظاهرات پوستی لوپوس سیستمیک



تظاهرات عروقی

درگیری عروقی نیز جزو مواردی محسوب می شود که وجود آن، پیش آگهی بیماری لوپوس را ضعیف می کند. تظاهرات عروقی شامل ایجاد ترومبوز و آمبولی، واسکولیت (عموما در عروق کوچک)، آترواسکلروز و پدیده رینود می باشد.



گانگرن انگشتان بر اثر درگیری عروقی در لوپوس

بیمار مبتلا به لوپوس می تواند به علت آترواسکلروز تسریع یافته، در سنین پایین دچار MI شود؛ علت ایجاد آترواسکلروز، ماهیت التهابی خود بیماری و همچنین استفاده ی مکرر از کورتیکواستروئیدها است که بیمار را در معرض هایپرکلسترولمی قرار می دهند.

H هاریسون: اختلالات عروقی باعث می شوند شیوع حملات ایسکمیک گذرا (TIA)، سکته مغزی و انفارکتوس میوکارد در بیماران مبتلا به SLE افزایش یابد.

پدیده رینود: وازواسپاسم عروقی در مواجهه با سرما که شامل سه مرحله (رنگ پریدگی، سیانوز، اریتم) می باشد و هنگامی که دست ها گرم شوند، همراه با سوزش و بی حسی و مورمور شدن دست ها به حالت عادی باز می گردند. گاهی پدیده ی رینود اولیه است (و هیچ اتیولوژی زمینه ای یا بیماری باعث آن نیست) و گاهی ثانویه می باشد و در اثر یک علت زمینه ای ایجاد می شود. در بیماران لوپوسی رینود از نوع ثانویه است.

ابتدا از پاها شروع می شود و سپس به تنه و اندام های فوقانی می رسد.

✓ **مونونوریت مولتی پلکس:** درگیری یک یا چند عصب محیطی به طور غیر قرینه، مثلا فلج دست راست و پای چپ (با اینکه در نامگذاری مونونوریت است، اما درگیری چند عصب نیز می تواند باشد).^۵ پیش آگهی خوبی ندارد.

تظاهرات کلیوی

پرمخاطره ترین و وخیم ترین درگیری بیماری لوپوس است. درگیری کلیه در پیش آگهی بیماری لوپوس بسیار مهم بوده و وجود آن با پیش آگهی بد بیماری همراه است. آسیب کلیوی اغلب به دلیل رسوب ایمونوگلوبولین ها در گلومرول ها اتفاق می افتد که باعث ایجاد نفریت لوپوسی می شود. نفریت لوپوسی یکی از شایع ترین علل مرگ و میر در بیماری SLE است. نیمی از بیماران لوپوسی مبتلا به نفریت بالینی می باشند. (یعنی دارای اختلال کلیوی با علائم بالینی مانند ادم هستند؛ در صورتی که نفریت غیر بالینی، تنها با علائم آزمایشگاهی قابل تشخیص است.) در مراحل اولیه بیماری نفریت لوپوسی در اکثر بیماران بی علامت است و ممکن است پزشک با استفاده از تست های آزمایشگاهی به وجود آن پی ببرد. در سدیمان ادراری (UA) بیمار مبتلا به نفریت لوپوسی، معمولا همآچوری، پروتئینوری و کست ادراری دیده می شود.

سازمان بهداشت جهانی، یک طبقه بندی کلی برای درگیری کلیوی بیماری لوپوس ایجاد کرده است؛ زیرا بر اساس کلاس های مختلف نفریت لوپوسی، درمان بیماری متفاوت است. شایع ترین کلاس، کلاس ۴ (DPGN) بوده که بدترین پیش آگهی را نیز در پی دارد.

در کلاس های I، II و VI درمان صورت نمی گیرد. علت عدم درمان در مورد کلاس VI این است که به علت اسکلروز بیش از ۹۰٪ گلومرول ها بیمار از درمان سودی نخواهد برد؛ بیماران این کلاس ممکن است به دیالیز نیاز داشته باشند. بیماران کلاس های III، VI و VII باید درمان شوند.

۵: به گفته ی جناب آقای دکتر جوکار؛ سرکار خانم دکتر میرفیضی فرمودند درگیری یک تنه ی عصبی است اما با توجه به منابع اینترنتی گفته ی جناب دکتر صحیح تر به نظر می رسد.

توضیحات	نام کلاس	کلاس بیماری
نرمال است و با میکروسکوپ نوری اختلالی مشاهده نمی شود.	نفریت لوپوسی مزانژیال جزئی (Minimal Mesangial)	Class I
تنها بافت مزانژیوم دچار تکثیر شده است.	نفریت لوپوسی مزانژیال تکثیری (Mesangial Proliferative)	Class II
درگیری در کمتر از ۵۰٪ گلومرول ها وجود دارد.	نفریت لوپوسی کانونی (Focal)	Class III
درگیری بیش از ۵۰٪ گلومرول ها وجود دارد.	نفریت لوپوسی منتشر (Diffuse Proliferative)	Class IV
رسوب ایمونوکمپلکس ها در زیر اپیتلیوم وجود دارد.	نفریت لوپوسی غشایی (Membranous)	Class V
بیش از ۹۰٪ گلومرول ها اسکلروز شده اند.	نفریت لوپوسی اسکلروتیک پیشرفته (Advanced Sclerosing)	Class VI

آنمی همولیتیک نیز ایجاد کند. بیمار لوپوسی با لکوپنی مراجعه می کند که عموماً به علت لنفوپنی ایجاد شده است. ترومبوسایتوپنی، اختلالات خونریزی دهنده، طحال بزرگ، و لنفادنوپاتی نیز از دیگر تظاهرات خونی این بیماری می باشند.

همان طور که در قسمت اتوانتی بادی ها ذکر شد، Anti-Phospholipide آنتی بادی زمینه ساز ایجاد لخته، سقط جنین و ترومبوسایتوپنی است. Lupus Anti-coagulant نیز یک آنتی بادی ترومبوتیک است که در بیماران SLE باعث افزایش تشکیل لخته می شود.

تظاهرات قلبی

شامل پریکاردیت، میوکاردیت، ایجاد نارسایی دریچه ای (معمولاً در دریچه های آئورت و میترال)، ایجاد اندوکاردیت Libman-Sacks (یک اندوکاردیت غیرعفونی که در جریان بیماری SLE دیده می شود) و انفارکتوس میوکارد (MI) می باشد.

تظاهرات تنفسی

پلورزی (همان پلوریت یا درد پلورتیک) و پلورال افیوژن که در جریان لوپوس شایع بوده و مهم ترین درگیری های ریوی را تشکیل می دهند.

پنومونایتیس که می تواند منجر به فیبروز ریوی شود. هایپرتنشن پولموناری که در جریان لوپوس شایع نیست.ILD که در طول زمان به سمت فیبروز پیشرفت می کند و در جریان لوپوس شایع نیست.

سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) که جزو مراحل انتهایی (End Stage) درگیری ریوی است.

آلئولار هموراژی که وجود آن در جریان لوپوس، پیش آگهی بدی دارد.

عفونت

نکته: مهم ترین عوامل مرتالیتهی بیماران لوپوسی عفونت (تنفسی، ادراری و ...) و درگیری کلیوی می باشند.

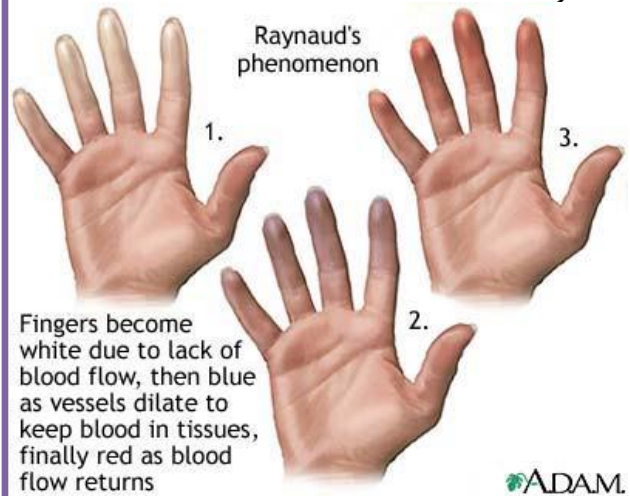
تظاهرات گوارشی

تهوع و استفراغ، اسهال، پریتونیت، واسکولیت عروق روده ها، پانکراتیت حاد، هپاتومگالی و هپاتیت

تظاهرات چشمی

واسکولیت عروق رتین، کنژکتیویت، اپی اسکلریت، التهاب عصب اپتیک، سندرم سیکا (احساس خشکی در چشم و دهان به علت تخریب غدد مترشحه بزاق و اشک؛ به گفته ی استاد شوگرن ثانویه به لوپوس نیز نامیده می شود).

H هاریسون: پدیده رینود یک تنگ شدگی اپیزودیک رگ ها در انگشتان دست و پا است که البته گاهی می تواند نوک بینی و نرمه گوش را نیز دربرگیرد. حملات آن با درگیری در معرض سرما، کاهش دما، فشار هیجانی (احساسی) و ارتعاش آغاز می شوند. این پدیده شامل سه مرحله است که توالی سه مرحله ی رنگی (رنگ پریدگی، سیانوز و قرمزی) معرف مکانیسم های بیماری زای زمینه ای تنگ شدگی رگ، ایسکمی و خونرسانی مجدد می باشند. سرانجام، قرمزی به طور خود به خود یا با گرم شدن مجدد انگشتان ایجاد می شود.



پدیده ی رینود در انگشتان

تظاهرات خونی

به علت اتوانتی بادی های ایجاد شده بر علیه پلاکت ها، گلبول های قرمز و گلبول های سفید، بیمار ممکن است با آنمی مراجعه کند. آنمی بیماری لوپوس عموماً از نوع آنمی بیماری مزمن (نرموکروم نرموسیتز) است، اما می تواند



یافته های آزمایشگاهی

هنگامی که تظاهرات بالینی فرد به نفع بیماری لوپوس باشد، برای تشخیص قطعی از پاراکلینیک کمک می گیریم:

CBC: آنمی، لکوپنی، لنفوپنی، ترومبوسیتوپنی

ESR: سرعت رسوب گلبول های قرمز که برای سنجش غیرمستقیم التهاب به کار می رود و در SLE افزایش می یابد.

CRP: یکی از مارکر های التهابی بدن است که در جریان SLE افزایش می یابد.

Urine Analysis: پروتئینوری، همآچوری، کست های سلولی و گرانولر

Immunologic tests: اندازه گیری آنتی بادی های ANA، Anti-CARDIOLIPIN، Anti-Sm، DNA، C3، C4، CH50، C4

در لوپوس مصرف کمپلمان در جریان لخته سازی ها باعث هایپوکمپلمانی می شود.

حاملگی در جریان لوپوس

میزان باروری در افراد مبتلا به لوپوس مانند افراد نرمال است، اما سقط های خود به خودی و به دنیا آوردن نوزادان مرده در میان آن ها شایع می باشد (۱۰-۳۰٪)، به خصوص در خانم هایی که آنتی بادی های LA (لوپوس آنتی کوآگولانت) و ACL (آنتی کاردیولیپین) در آن ها مثبت باشد. خانم های مبتلا به لوپوس، تنها زمانی اجازه ی اقدام برای بارداری را دارند که بیماری در مرحله ی خاموشی باشد و درگیری کلیوی وجود نداشته باشد. در بیماری که دچار درگیری کلیوی است، باید بیماری با درمان به مرحله ی خاموشی برود و درگیری کلیوی کنترل شود؛ بعد از گذشت ۶ ماه از دوره ی خاموشی و درمان کلیوی، اجازه ی بارداری به بیمار داده می شود.

لوپوس نوزادی Neonatal Lupus

به علت انتقال اتوانتی بادی Anti-RO مادری به جنین از طریق جفت، ایجاد می گردد. این نوزادان ممکن است از مادرانی متولد شوند که مبتلا به لوپوس هستند. این نوزادان به راش های گذرا دچار می شوند؛ مهم ترین عارضه در لوپوس نوزادی بلوک های قلبی دائمی است که برای نوزاد اتفاق می افتد. همچنین این نوزادان ممکن است با ترومبوسیتوپنی گذرا و موقتی مراجعه کنند.



Uptodate: لوپوس نوزادی ممکن است در نوزادان

مادران مبتلا به لوپوس و یا سندرم شوگرن که دارای اتوانتی بادی Anti-RO هستند ایجاد شود؛ اما بسیاری از موارد آن، در نوزادان مادرانی رخ می دهد که در زمان تولد فرزند، مبتلا به بیماری خود ایمنی نیستند، اما اتوانتی بادی در بدن آن ها وجود دارد. برطبق آمار نیمی از این مادران در آینده، خود نیز به بیماری های خودایمنی مانند شوگرن یا SLE دچار می شوند.

لوپوس ناشی از دارو Drug-induced Lupus

این بیماری سندرمی با ANA مثبت است که در خلال درمان با برخی داروها پدیدار می شود. علائم بالینی لوپوس ناشی از دارو شامل علائم سیستمیک (تب، کاهش وزن و بی اشتهاپی) و همچنین علائمی چون آرترالژی، پلی آرتریت و پلوروپریکارдит می باشد. این بیماری معمولاً با گذشت مدتی از قطع داروی آسیب رسان برطرف می شود. داروهایی که می توانند موجب این بیماری شوند عبارتند از: پروکائین آماید، هیدرالازین، ایزونیاژید، کلرپرومازین، دی-پنیسیلامین، متیل دوپا، کوئینیدین، اینترفرون، OCP ها. علائم لوپوس ناشی از دارو ندرتاً بیش از ۶ ماه پس از قطع دارو طول می کشد، اما ANA ممکن است سال ها پس از قطع دارو همچنان مثبت باشد.

بهبتر است در صورت عدم ضرورت، بیماران لوپوسی (SLE) از مصرف این داروها پرهیز کنند؛ اما در صورتی که مصرف دارو برای درمان بیماری دیگری در فرد ضروری باشد، او را از مصرف دارو منع نمی کنیم.

نکته ی مهم این است که در جریان لوپوس ناشی از دارو، درگیری کلیوی و سیستم عصبی مرکزی نادر است.

تظاهرات آزمایشگاهی لوپوس ناشی از دارو

همان طور که ذکر شد تمامی بیماران مبتلا به لوپوس ناشی از دارو ANA مثبت داشته و بسیاری از آن ها آنتی بادی Anti-Histone دارند. همچنین آنمی، لکوپنی، LA، ACL، ترومبوسیتوپنی، VDRL مثبت کاذب^۶ و کومبس مستقیم مثبت می تواند در آن ها وجود داشته باشد.



۶ VDRL: تستی برای غربالگری بیماری سیفلیس است که می تواند در بیماران مبتلا به HIV، بیماری لایم، افراد مبتلا به مالاریا و لوپوس به طور کاذب مثبت شود.

تشخیص

- (۱) شرح حال (شامل سابقه خانوادگی)
- (۲) معاینه فیزیکی کامل
- (۳) تست های آزمایشگاهی
- (۴) بیوپسی پوست یا کلیه: هنگامی که بیماری با تظاهرات DLE بیاید و شک داریم بیوپسی کمک کننده است. اگر بیمار لوپوسی نفریت داشته باشد باید بیوپسی انجام شود تا مشخص شود در کدام کلاس قرار می گیرد و بر اساس آن درمان شود.

H **هاریسون:** تشخیص SLE براساس علائم بالینی و اتوانتی بادی ها می باشد. حضور آنتی بادی های متعدد بدون نشانه های بالینی، نباید برای SLE تشخیصی در نظر گرفته شود، اگرچه این افراد در معرض خطر بیشتری هستند.

* معیارهای تشخیصی انجمن روماتولوژی آمریکا

اگر بیمار مشکوک به لوپوس ۴ معیار از ۱۱ معیار ذکر شده در جدول زیر را داشته باشد، تشخیص لوپوس برای او قطعی است.

درمان

داروهایی که برای درمان لوپوس استفاده می شود شامل NSAIDs، داروهای ضد مالاریا، کورتیکواستروئیدها و داروهای ایمونوساپرسیو می باشد. درمان لوپوس سبک (یک ضد مالاریا یا یک NSAID) با لوپوس سنگین (کورتیکواستروئید و ایمونوساپرسیو) متفاوت است و بر اساس شدت بیماری، از داروهای مختلف مذکور استفاده می شود.

✓ آنتی بادی Anti-Histone ممکن است در لوپوس سیستمیک نیز دیده شود؛ اما (به گفته ی استاد!) برای لوپوس دارویی اختصاصی است. (هاریسون: در لوپوس ناشی از دارو از SLE شایع تر است.)

✓ در جریان لوپوس ناشی از دارو برخلاف لوپوس سیستمیک، مشاهده ی هایپوکمپلمانمی و افزایش Anti-dsDNA نادر است.

پیش آگهی

بر طبق مطالعات بقای بیماران لوپوسی به صورت زیر تخمین زده شده است:

میزان بقا	درصد بیماران
۲ سال	۹۵-۹۰٪
۵ سال	۹۰-۸۲٪
۱۰ سال	۸۰-۷۱٪
۲۰ سال	۷۵-۶۳٪

فاکتورهای موثر بر پیش آگهی

وجود فاکتورهای زیر در فرد مبتلا به لوپوس باعث ضعیف شدن پیش آگهی بیماری می شوند:

بالا بودن کراتینین سرم

نژاد سیاه

هایپرتنشن

سندرم نفروتیک

ترومبوسایتوپنی

درگیری سیستم عصبی مرکزی (CNS)

داشتن آنتی بادی ضد فسفولیپید

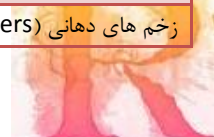
علت مرگ در بیماران مبتلا به لوپوس

شایع ترین علت: عفونت ها، درگیری کلیه (هاریسون: نفریت و عفونت، در راس علل مرگ و میر در دهه ی نخست بیماری قرار دارند)

سایر علل: درگیری قلبی، درگیری ریوی، درگیری CNS

تظاهرات پوستی	تظاهرات سیستمیک	تظاهرات آزمایشگاهی
راش پروانه ای (Butterfly Rash)	آرتریت (Arthritis)	اختلال هماتولوژیک (Hematologic Abnormalities)
راش دیسکوئید (Discoïd Rash)	سروزیت (Serositis)*	اختلال ایمونولوژیک (Immunologic Disorder)
حساسیت به نور (Photosensitivity)	اختلال کلیوی (Kidney Disorder)	آنتی نوکلئار آنتی بادی (ANA)
زخم های دهانی (Oral Ulcers)	اختلال نورولوژیک (Neurologic Disorder)	

* منظور از سروزیت، درگیری ریه به شکل پلوریت یا درگیری قلب به شکل پریکاردیت می باشد.



سندرم آنتی فسفولیپید

یک دسته از بیماری های روماتولوژی است که با حوادث ترومبوتیک مکرر یا اختلالات حاملگی (Pregnancy loss)، در حضور یک سری اتوانتی بادی های آنتی فسفولیپید (aPL)، مشخص می شود. این سندرم می تواند اولیه (بدون اتیولوژی مشخص) و یا ثانویه (همراهی با بیماری های نسج همبند مانند لوپوس یا آرتریت روماتوئید) باشد.

Pregnancy loss: عبارت است از سه بار یا بیشتر سقط جنین بعد از هفته ی دهم حاملگی و یا مرگ جنینی بعد از هفته ی سی و چهارم حاملگی. علت این زمان بندی آن است که سقط های قبل از هفته دهم، عموماً به علت اختلالات کروموزومی در جنین هستند؛ لذا تنها سقط هایی را از لحاظ سندرم آنتی فسفولیپید بررسی می کنیم که بعد از هفته ی دهم باشند.

✓ پس اگر بیماری با سه تا سقط بعد از هفته دهم مراجعه کند، باید از لحاظ این سندرم بررسی شود.

آنتی فسفولیپید ها یک دسته از آنتی بادی ها هستند که بر علیه پروتئین های پلازما و پروتئین هایی که جدار غشا وجود دارد وارد عمل می شوند و فرد را مستعد حملات ترومبوتیک می کنند.

H هاریسون: این آنتی بادی های ضد فسفولیپید

عبارتند از : آنتی بادی ضد کاردیولیپین (aCL)، لوپوس آنتی کوآگلانت (و دو آنتی بادی دیگر به نام های آنتی بادی ضد β_2 GPI و آنتی بادی های ضد کمپلکس های فسفولیپید/کلسترول)

✓ سندرم آنتی فسفولیپید می تواند ثانویه به لوپوس، آرتریت روماتوئید و تعدادی دیگر از بیماری های خودایمنی، یک سری عفونت ها، دارو ها و نئوپلاسم ها و... ایجاد شود و تحت این شرایط، آنتی بادی ضد فسفولیپید در این بیماران مثبت می شود.

✓ سندرم آنتی فسفولیپید مجموعه ای از علائم بالینی به اضافه ی علائم آزمایشگاهی است و تنها زمانی می توان فرد را سندرم آنتی فسفولیپید دانست که علائم بالینی را نیز در کنار علائم آزمایشگاهی، داشته باشد. علائم آزمایشگاهی، آنتی بادی های آنتی فسفولیپید مثبت (آنتی



کاردیولیپین آنتی بادی یا لوپوس آنتی کوآگلانت) و علائم بالینی شامل تظاهراتی چون ترومبوسایتوپنی، ترومبوز های مکرر، DVT های مکرر و حملات آمبولی ریه مکرر می باشند. پس هر فردی که آنتی بادی آنتی فسفولیپید داشته باشد لزوماً بیمار یا مبتلا به سندرم آنتی فسفولیپید نیست؛ جدول زیر فراوانی این آنتی بادی را در افراد سالم و بیمار نشان می دهد:

فراوانی APL	جمعیت افراد
۱-۵٪	نرمال
۲۷٪	DVT
۲۰-۲۵٪	PMR
۲۰-۲۵٪	Behcet's
۳۰٪	ITP
۳۰-۵۰٪	SLE

H هاریسون: بیماریزایی: عامل آغازگر پیدایش آنتی بادی های ضد فسفولیپید ناشناخته است؛ با این حال، عفونت های پیشین به عنوان رویداد آغازگر مطرح شده اند. این آنتی بادی ها، بر ضد مواد ضد انعقاد طبیعی مانند پروتئین C عمل کرده، آبشارهای انعقادی و سیستم کمپلمان را فعال می کنند و باعث بیماری زایی می شوند.

علائم بالینی

🚩 تظاهرات ترومبوتیک

DVT مکرر

آمبولی ریوی

ترومبوفلیت های سطحی

🚩 تظاهرات مربوط به زنان

سقط زودرس جنین (قبل از هفته دهم)

سقط دیررس جنین (بعد از هفته دهم)

🚩 تظاهرات پوستی

زخم های ناحیه پا

Livedo Reticularis: تظاهرات پوستی شبیه به لانه زنبور به علت التهاب در جدار رگ که منجر به ترومبوز می شود.

🚩 تظاهرات عضلانی اسکلتی

آرترارژی (ممکن است تنها علامت باشد)

🚩 تظاهرات خونی

ترومبوسایتوپنی



آنمی همولیتیک

تظاهرات قلبی

ضایعات دریچه های قلبی (اندوکاردیت لیمن ساکس)

انفارکتوس میوکارد

تظاهرات عصبی

سردردهای میگرنی

سکته

TIA

Epilepsy

تظاهرات کلیوی

فشارخون بالا

برای تشخیص قطعی در فردی که علائم آزمایشگاهی یک بار مثبت شده اند، باید ۱۲ هفته بعد علائم آزمایشگاهی یک بار دیگر چک شوند؛ زیرا ممکن است علائم آزمایشگاهی گذرا باشند.

مرا گر خود نبود این بند،

شاید بامدادی

همچو یادی دور و لغزان

می گذشتم از ترازِ خاکِ سردِ پست...

نگارش و تایپ: یاسمن نیکوئیان

هاریسون: Livedo Reticularis: یک الگوی عروقی

تورینه ای (رتیکولار) است که به صورت یک تغییر رنگ نواری مایل به ارغوانی روی پوست ظاهر می شود. این ضایعه احتمالاً ناشی از تورم وریدچه ها بر اثر انسداد مویرگی توسط لخته است.



تشخیص

برای تشخیص وجود یک علامت بالینی در کنار یک علامت آزمایشگاهی لازم است.

معیارهای بالینی:

حوادث ترومبوتیک

اختلالات حاملگی (سقط های بعد از هفته دهم، تولد جنین Premature قبل از هفته ۳۴، سه یا بیشتر سقط پشت سر هم قبل از هفته دهم به شرط رد اختلالات کروموزومی جنین)

معیارهای آزمایشگاهی:

آنتی کاردیولیپین آنتی بادی مثبت

لوپوس آنتی کوآگلانت مثبت



به نام خدا

بیماری اسکرودرمی یک بیماری مولتی سیستم و مزمن، از دسته بیماری های بافت همبند است (مثل لوپوس) که اتیولوژی آن ناشناخته است.

نکته/استاد: بچه ها یادتون باشه که اکثر بیماری های روماتولوژی مولتی سیستم و مزمن هستند (اما مطمئن باشین اون بیماری تو امتحان



میاد که هیچکدوم از این ویژگی ها رو نداره!!)

مریض دارای اسکرودرمی با چه علایمی مراجعه میکند؟

سفتی پوست که به دلیل تجمعات کلاژن و بافت همبند در پوست و ضمایم آن میباشد. این بیماری تنها محدود به پوست نمیشود و ارگان های دیگری را هم درگیر میکند.

از کجا میفهمیم کسی پوستش سفت است یا نه؟

❖ براساس تورگر پوست فرد که از ۱ تا ۵ به آن SCORE میدهند (براین اساس که پوست چه قدر میتواند از بافت زیرینش جدا شود). البته به گفته استاد فهمیدن این موضوع کاملا تجربیست و استاد نمیتوانند تجربه شان را به ما منتقل کنند و باید



خودمون در اثر تجربه دستمون بیاد حتی در مواردی که خود استاد هم شک دارند که پوست سفت هست یا نه، از اساتید پاتولوژیست کمک میگیرند، چون ممکن است در مراحل اولیه بیماری تجمع کلاژن در درم با لمس محسوس نباشد و در بیوپسی پوست دیده شود.

انواع اسکرودرمی:

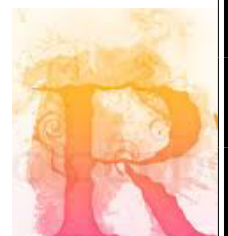
اسکرودرمی براساس اینکه سفتی پوست کجاها باشد تقسیم میشود به:

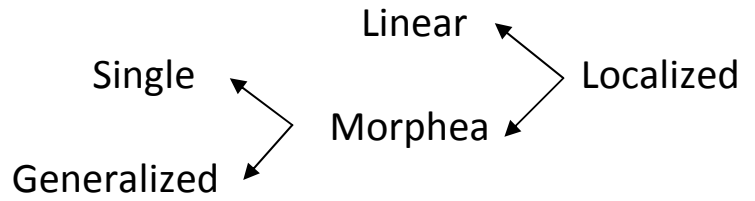
- ۱) Diffuse: وجود سفتی پوست در کل طول اندام فوقانی و تحتانی، قدام و پشت قفسه سینه و پوست ناحیه شکم و صورت را اسکرودرمی دیفیوز یا منتشر گویند. در این حالت شروع بسیار سریع رخ می دهد.
- ۲) Limited: وجود سفتی پوست از دیستال زانو و آرنج به پایین و در صورت را اسکرودرمی محدود می نامند. در این حالت شروع تدریجی است و خود بیمار متوجه سفتی پوستش نمی شود.
- ۳) Sine scleroderma: در اینجا پوست سفت نیست و ارگان های دیگر به جز پوست درگیر میشوند.
- ۴) Localized: یعنی اسکرودرمی محدود به یک اندام (فوقانی یا تحتانی) و یا یک ناحیه است. که خود ۲ نوع دارد:
 - A. Morphea: طول یک اندام را به صورت patch ای درگیر میکند. که میتواند یک یا چند PATCH باشد.
 - B. Linear: طول یک اندام را به صورت خطی میگیرد.

نکته: اگر در حالت Morphea پچ ها بهم بچسبند و کل پوست بدن پر شود، Diffuse نامیده می شود.

Overlap:

یعنی بیمار ۲ بیماری بافت همبند را دارد. مثلا لوپوس و اسکرودرمی





morphea scleroderma



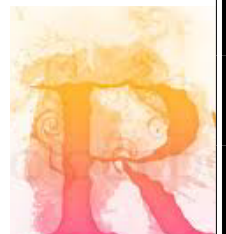
Linear scleroderma



مقایسه اسكلرودرمي ديفيوز و محدود:

Table 323-2 Subsets of Systemic Sclerosis (Ssc): Limited Cutaneous Ssc versus Diffuse Cutaneous Ssc

Features	Limited Cutaneous SSc	Diffuse Cutaneous SSc
Onset	Indolent onset.	Rapid onset. Diffuse: fingers, extremities, face, trunk; rapid progression
Raynaud's phenomenon	Precedes skin involvement; associated with critical ischemia	Onset coincident with skin involvement, may be mild
Musculoskeletal	Early arthralgia, fatigue	Severe arthralgia, carpal tunnel syndrome, tendon friction rubs
Interstitial lung disease	Occasional, moderate	Frequent, early and severe
Renal crisis	Frequent, late, may be isolated	May occur, often in association with pulmonary fibrosis
Scleroderma	Very rare	Occurs in 15%; early
Calcinosis cutis	Frequent, prominent	May occur, mild
Characteristic antibodies	Anticentromere	Antitopoisomerase I (Scl-70), anti-RNA polymerase III



نکته: پیش آگهی اسکرودرمی دیفیوز از limited بدتر است چون ظرف حدود ۶ ماه کل پوست فرد سفت میشود.

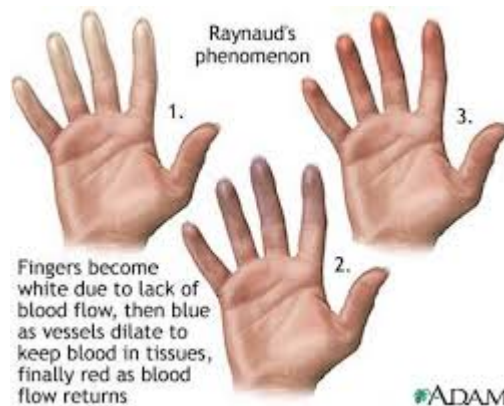
پدیده رینود:

یک vasoconstriction عروقی است که در پاسخ به سرما به صورت یک پاسخ جبرانی در اندام ها (دست و پا) رخ میدهد. این پاسخ به صورت تغییر رنگ در اندام ها (و گاهی نوک بینی، لب ها و گوش) خود را نشان می دهد که به ترتیب به صورت رنگ پریدگی، سیانوز و قرمزی خود را نشان میدهد (مریضی که رینود دارد الزاما هر سه فاز را باهم ندارد. ممکن است palor و اریتم را فقط به شما بگوید) ممکن است رینود یک طرفه یا دو طرفه باشد. این پدیده Reversible, episodic (یعنی با گرم کردن ان اندام این تغییر رنگ ها به حالت اولیه برمی گردد که در این فاز (recovery) فرد احساس tingling و pain را تجربه می کند) و self limited است.

مریض دارای اسکرودرمی limited ممکن است اولین علامت بیماری اش به صورت پدیده رینود باشد و یک پزشک روماتولوژیست باید



همیشه آگاه باشد!!!



نکته: ممکن است اولین علامت یک بیمار اسکرودرمی به صورت علائم موسکلواسکتال باشد. مثلا بیمار با علائم سندرم تونل کارپ مراجعه کند.

(CTS)Carpal tunnel syndrome:

به دلیل درگیری عصب مدین در مچ دست، علائمی مثل پارستزی، گزگز و مور مور در انگشت ۱، ۲، ۳ و نیمه انگشت ۴ بروز می کند. این سندرم اتیولوژی های مختلفی دارد، از جمله: Over use (مهمترین علت)، اسکرودرمی، آرتريت روماتوئید و ...



نکته ۱: علت tendon friction rub در جریان اسکرودرمی، سفتی پوست میباشد که باعث اصطکاک تاندون ها باهم و ایجاد این صدا میشود.

نکته ۲: pulmonary hypertension در جریان اسکرودرمی دیفیوز، ثانویه به ILD و فیبروز ریه

می باشد. در صورتی که در نوع محدود درگیری اولیه است.



نکته ۳: Anti centromere anti body نوعی ANA است که در ۵۰ تا ۶۰٪ موارد LIMITED مثبت میشود و در بقیه موارد نوع دیگری از آنتی بادی مثبت میشود.

Table 323-4 Internal Organ Involvement: Limited Cutaneous and Diffuse Cutaneous Forms of Systemic Sclerosis

Features	Limited Cutaneous SSc (%)	Diffuse Cutaneous SSc (%)
Skin involvement	90*	100
Raynaud's phenomenon	99	98
Esophageal involvement	90	80
Pulmonary fibrosis	35	65
Pulmonary arterial hypertension	15	15
Myopathy	11	23
Cardiac involvement	9	12
Scleroderma renal crisis	2	15

• احتیاجی به حفظ کردن اعداد جدول نیست.

نکته: هایپرنتشن ریوی در اسکلودرمی محدود، اولیه و شایع تر است اما در نوع دیفیوز ثانویه به فیبروز ریه است، حال فیبروز ریه در جریان اسکلودرمی دیفیوز بیشتر است. در نتیجه این دو مساله همدیگر را خنثی میکنند. به همین دلیل است که شیوع هایپرنتشن ریوی را در این جدول، در هر ۲ نوع اسکلودرمی یکسان در نظر گرفته است.



The limited symptoms of scleroderma are referred to as **CREST**

Calcinosis- calcium deposits in the skin



Raynaud's phenomenon- spasm of blood vessels in response to cold or stress



Esophageal dysfunction- acid reflux and decrease in motility of esophagus



Sclerodactyly- thickening and tightening of the skin on the fingers and hands



Telangiectasias- dilation of capillaries causing red marks on surface of skin



ADAM.

نکته:

در بالین اصطلاحی داریم به نام CREST که مخفف:

C:Calcinosis

R:Reynaud phenomena

E:Esophageal dismotility

S:sclerodactyly

T:Telangiectasia

که در جریان **limited sclerodermia** یک نوعی

داریم به نام فرم CREST. یعنی مریض کلسینوز،

تلانژکتازی در صورت، اسکلوداکتیلی (سفتی پوست

انگشتان) و مشکل در مری دارد.

اپیدمیولوژی:

i. از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر ۱۰ تا ۲۰ نفر گرفتار میشوند.

ii. در خانم ها شایعتر است (۴:۱)

iii. در سنین child bearing شایعتر است و پیک سنی آن ۳۰ تا ۵۰ سال است.



iv. از لحاظ منطقه جغرافیایی محدود به منطقه خاصی نیست.

نکته: این بیماری از لحاظ ژنتیکی با یک سری از HLAها مثل HLA DR4, HLA DR 5 ارتباط دارد.

اتیولوژی:

اتیولوژی این بیماری نیز مانند لوپوس ناشناخته است اما دیدند یک سری فاکتور ها مثل PVC (پلی ونیل کلراید)، داروها (به طور مثال داروهای شیمی درمانی مثل بلئوماپسین و پنتازوسین)، اختلالات سیستم ایمنی به شکل تشکیل اتو آنتی بادی و اختلالات سلولی، در زمینه یک Back ground ژنتیکی و بعضی ویروس ها در ایجاد سفتی پوست و اسکرودرمی نقش دارند.

مثال: در فردی با زمینه ژنتیکی (دارای HLA های خاص) که تحت عوامل exogen قرار میگیرد (داروها و یا هر عامل خارجی دیگری) سیستم ایمنی فرد تحریک میگردد: T cell ها فعالیت سیستم سلولی را افزایش میدهند، B cell ها اتو آنتی بادی میسازند که فعالیت این دو منجر به التهاب می شود و آندوتلیال عروق را درگیر میکند و فیبروبلاست ها را وادار به ساختن کلاژن میکند که این کلاژن ایجاد فیبروز میکند و باعث کاهش خونرسانی به آندوتلیال عروق و در نتیجه ایسکمی میشود که این ایسکمی باعث التهاب می شود.

پاتوژنز:

- i. هیچ دارویی کشف نشده است که به طور قطع برای درمان این بیماری پاسخ گو باشد (به جز موارد اندکی در درمان مشکلات ریه این بیماران) در نتیجه این بیماری غیرقابل کنترل است.
- ii. غیرقابل برگشت است.
- iii. نتیجه پرولیفراسیون بیش از حد بافت همبندی است که باعث افزایش ساخت کلاژن می شود.

سایتوکاین های دخیل در این بیماری:

۳ PDGF, TGF B, IL 1 سایتوکاین اصلی دخیل در این بیماری هستند که فیبروبلاست ها را وادار به ساخت کلاژن میکنند.

علائم بالینی اسکرودرمی:

بیماری اسکرودرمی از اون دسته بیماری هایست که **هنر روماتولوژیست** 😊 است که آن را در مراحل اولیه تشخیص بدهد. چون گاهی آنقدر سیر بیماری آهسته است که حتی خود فرد متوجه نمیشود و بعد از مدت زمان زیادی به پزشک مراجعه میکند که علائم خیلی پیشرفت کرده است. مثلاً بیمار با تظاهر سندرم تونل کارپ و یا ورم گهگاهی انگشتان به عنوان اولین تظاهر مراجعه میکند که کمتر ذهن روماتولوژیست به سمت اسکرودرمی می رود.

✓ سفتی پوست، تاندون ها، عضلات، مفاصل، ارگان های حیاتی (GI , HEART , ...)

✓ اولین تظاهر در جریان اسکرودرمی محدود، رینود است.

نکته: در ۳ تا ۵٪ افراد نرمال هم پدیده رینود وجود دارد که این حالت در خانم ها شیوع بیشتری دارد. به این حالت **پدیده رینود اولیه**

میگویم یعنی ثانویه به هیچ بیماری نیست. (پوست سفت نیست و اتوآنتی بادی ها هم منفی است). تشخیص رینود اولیه از رینود در مراحل

اولیه اسکرودرمی دوباره به هنر روماتولوژیست برمی گردد!!!

✚ علل رینود یا structural است یا عروقی .



نکات مهم :

۱. رینود میتواند ثانویه به: لوپوس، هایپوتیروئیدی، آکرومگالی، یک سری بیماری های هماتولوژیک (مثل پلی سیتی)، thoracic outlet syndrome، atherosclerosis، اسکرودرمی، پلی میوزیت، کرایوگلوبولینمی ها، cold agglutinin disease، فتوکروسایتوما، اختلالات شغلی (مثل کسانی که با مته کار می کنند)، یک سری از داروها مثل بتا بلوکرها (آنتولول و ...) و یک سری از داروهای ضد کانسر مثل سیس پلاتین و بلئومایسین باشد.

چگونگی افتراق رینود اولیه از ثانویه:

- ✓ رینود اولیه معمولا symmetric اتفاق می افتد.
- ✓ در رینود ثانویه به اسکرودرمی، در مطالعه با capillarscopy عروق نامنظم و بهم ریخته شده اند و به اصطلاح Drop out شده است.



خاموش کردن حس کنجاوی:



Fig. 3a : Normal nail fold capillaries



Fig. 3b : Dilated and dropout capillaries in systemic sclerosis

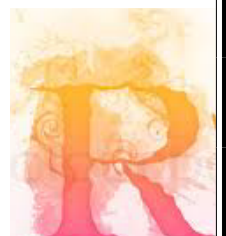


✓ در رینود اولیه آزمایشات مربوط به اسکرودرمی نرمال است و فرد در physical examination نرمال است و هیچ سابقه خانوادگی هم ندارد.

✓ گاهی رینود ثانویه آنقدر شدید می شود که باعث زخم، نکروز و گانگرن انگشتان میشود که در رینود اولیه این مسائل را نداریم.



✓ در رینود ثانویه سن معمولا بالای ۳۰ سال، طول کشیده و دردناک است.



- ✓ در جریان رینود ثانویه ممکن است اتوانتی بادی ها مثبت باشند.
- ✓ شیوع (frequency) رینود در اسکرودرمی diffuse ، ۸۵٪ و در limited ، ۹۵٪ است.
- ✓ در ۷۰٪ موارد ممکن است اولین Presentation، رینود باشد حتی قبل از اینکه بیمار سفتی پوست را حس کند.

مقایسه رینود اولیه و ثانویه به اسکرودرمی:

معیارها	رینود اولیه	رینود ثانویه به اسکرودرمی
شیوع	F : m 20 : 1	F : m 4 : 1
onset	puberty	2 سالگی
trigger	سرما و استرس	سرما
در موارد شدید	-	گانگرن ، نکروز ، ایسکمی
حملات وازوموتور	تپش قلب ، سرگیجه و غیره	-
اتوانتی بادیها	-	+ Upto 95
Anticentromer Antibody	-	+ Upto 0
Anti Scl-70	-	+ Upto 30
Capilleroscopy	-	Upto 95 عروق غیر طبیعی
اختلال فعالیت پلاکتی	-	+

مقایسه اتوانتی بادی ها در انواع اسکرودرمی:

Table 323-3 Autoantibodies and Associated Features in Systemic Sclerosis (Ssc)

Target Antigen	Ssc Subset	Characteristic Clinical Association
Topoisomerase-I	dcSSc	Tendon friction rubs, ILD, cardiac involvement, scleroderma renal crisis
Centromere proteins	lcSSc	Digital ischemia, calcinosis, isolated PAH; renal crisis rare
RNA polymerase III	dcSSc	Extensive skin, tendon friction rubs, renal crisis
U3-RNP	dcSSc	PAH, ILD, scleroderma renal crisis, myositis
Th/T0	lcSSc	ILD, PAH
PM/Scl	lcSSc	Calcinosis, myositis
U1-RNP	MCTD	PAH

- نیازی به حفظ کل موارد نیست.

نکته: Anticentromer Ab فقط در Limited مثبت نمی شود و در Diffuse هم وجود دارد ولی در Limited احتمال مثبت شدن

بیشتر است.

- ✓ رینود اولیه در حقیقت اختلال وازوموتور عروق است .



علائم بالینی :

درگیری ارگانهای مختلف مشاهده می شود:

۱- پوست :

درگیری پوست دارای سه مرحله است :

- Edemato
- Hardness
- Softness

گاهی بیمار اظهار میکند ۱۵ سال پیش پوست من سفت شده بود ولی حالا نرم شده است. سفتی از انتهاها شروع می شود و بعد از چند سال، شروع به نرم شدن می کند و در این حالت مسیر برعکس را طی میکند و از پروگزیمال نرم می شود. قبل از سفت شدن پوست یک فاز ادماتو را طی میکند و این جایی است که هنر روماتولوژیست مشخص می شود. بیمار با دست پف کرده (Puffyhand) مراجعه میکند و علائمی شبیه سندرم تونل کارپ (CTS) میدهد و روماتولوژیست باید مشخص کند که CTS نیست.



: Contracture

در این حالت بیمار نمی تواند اکستنشن انگشتان را انجام دهد و به دلیل درگیری در عروق ، یک سری اولسرهایی در نوک انگشتان ایجاد می شود. (Pitting Ulcers) این اولسرها خیلی مهم هستند زیرا اینها نشان از خوب نبودن پیش آگهی اسکلرودرما می باشند.



کلسینوز :

بیمار می گوید از ضایعات روی دست من چیزهایی مثل گچ خارج می شود. که در واقع اینها همان کلسینوز است. ✓ کلسینوز در جریان سندرم CREST هم دیده می شود .





نمای رادیوگرافیک دست بیمار :
بند انتهایی اتولیز شده و DIP در حال جدا شدن است .



تلانژکتازی :



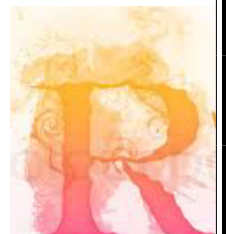
تیره شدن پوست و تغییر رنگ بصورت فلفل نمکی (Salt & Pepper) که در جاهایی بصورت هیپر پیگمانتاسیون و در جاهایی بصورت هایپو پیگمانتاسیون دیده می شود. مثلاً در پوست ناحیه پشت
✓ این تغییر بیشتر در Diffuse رخ میدهد.



✓ ضمایم پوست از بین میرود و اشکال در مو و غدد عرق را دارد.
✓ بیمار نمی تواند دست خود را کامل مشت کند . در نهایت انگیلوز و دفرمیتی رخ میدهد.

علامت Prayer hand :

وقتی در حالت عادی که دفرمیتی در انگشتان نداشته باشیم انگشتان دو دست را روی هم قرار میدهیم ، هیچ گپی بین انگشتان نداریم ولی در مواقع دفرمیتی به دلیل فلکشن، بین انگشتان گپ داریم که علامت دعا گفته می شود. این مشخصه بیماری اسکرودرمی است . اما این علامت در دیابت هم دیده می شود و در تشخیص افتراقی با اسکرودرمی قرار می گیرد. (به دلیل سفتی پوست و داشتن این علامت)



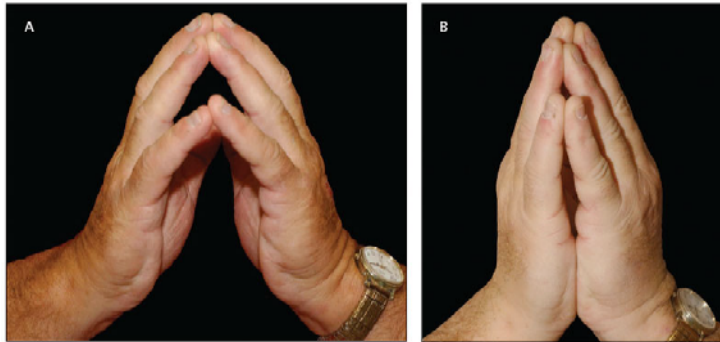
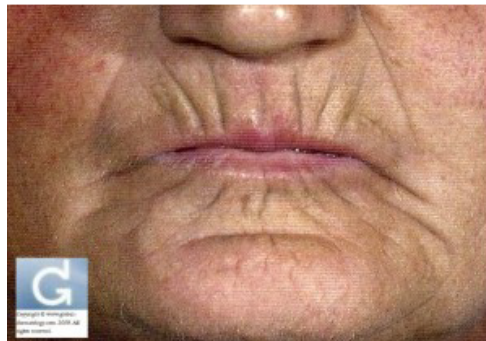


Figure 1 - The prayer sign is a simple clinical test that may be used to detect limited joint mobility in the hands. Inability of the patient to completely close the gaps between opposed palms and fingers when pressing the hands together in a praying position constitutes a positive prayer sign (A). Improvement is seen in a patient after he received 4 months of aggressive glycaemic control (B).

✓ گاهی در مراحل از بیماری به دلیل اولسره‌های Tip انگشتان اتوآمپوتاسیون (اتولیز) در DIP انگشتان اتفاق می افتد.

نکته: اسکرودرمی جزء بیماریهای Orphan's Disease است و بیگانه ترین و معصومترین بیماران روماتولوژی بیماران اسکرودرمی هستند. زیرا به دلیل Feature هایی که پیدا می کنند یک بیمار جوان ، نمای Old age را ایجاد می کند. در اسکرودرمی ، پوست همه قسمتها از دهان تا انتهای دستگاه گوارش گرفتار می شود و بیمار اسکرودرمی در مراحل اولیه می گوید : نمی توانم دهانم را خوب باز کنم . بیمار خودش متوجه می شود زیرا قاشق را نمی تواند در دهانش قرار دهد و Aparture دهان (عمودی و افقی) شروع به کم شدن می کند و بیمار نمی تواند دهانش را کامل باز کند . این در بیماری دیده می شود که چند سال (مثلاً ده سال) از بیماریش گذشته باشد (من که نفهمیدم بالاخره در مراحل اولیه است یا در بیماری که چندین سال از بیماری اش گذشته باشد !!! 😞) . چین هایی از اطراف دهان اتفاق می افتد و بینی آنها حالت نوک تیز پیدا می کند و نمای منقار پرنده را ایجاد می کند.



۲- دستگاه گوارش :

گرفتاری ناحیه مری ، روده کوچک و بزرگ را داریم. علایم بر اساس اینکه کدام ارگان گرفتار است متفاوت است.
 مری ← دیسفاژی ، GERD
 روده کوچک ← اسهال ، اجابت مزاج مدتی بصورت Diarrhea و مدتی بصورت Constipation ، کاهش پریستالتیسم روده ، سندرم سوءجذب (اسهال و یبوست های مکرر) ، Bacterial overgrowth ،
 روده بزرگ ← Obstruction ، پرفوره
 ✓ در نمای رادیوگرافیک درگیری مری، در ناحیه ای کاملاً دیلاته شده و بعد از آن تنگی رخ میدهد.

۳- ریه :

حداقل دوسوم بیماران اسکرودرمی درگیری ریه دارند.

نکته: علت مورثالیتی بیماران در زمان قدیم درگیری کلیه بیان می شد ولی امروزه علت، درگیری ریه است. درگیری ریه بصورت ILD ظاهر دارد که منجر به فیبروز ریه شده (معمولاً از Base ریه به سمت بالا) و در نهایت مرگ را به دنبال دارد.



گاهی هم بصورت درگیری عروق است که Pulmonary hypertension میدهد. در نمای رادیوگرافی PHT بصورت برجسته شدن شریان پولمونر تظاهر دارد.

نکته: PHT بیشتر در جریان Limited اسکلودرمی اتفاق می افتد.

۴- کلیه :

می تواند به شکل نارسایی کلیه باشد و منجر به مرگ شود.

تا قبل از کشف داروهای ACE Inhibitor (کاپتوپریل ، آنالاپریل و ...) علت مورتالیتی درگیری کلیه بیان می شد ولی با کشف این داروها و کاهش یکی از علائم این بیماری (Renal crisis) امروزه علت مورتالیتی درگیری ریه است.

✓ اغلب درگیری کلیه در نوع Diffuse اتفاق می افتد.

مشخصات RC :

بیمارانی که با Malignant HTN مراجعه می کنند.

نکته: MHTN یعنی فشار خون برابر با 200/120

این افراد سریعاً به سمت RF می روند و حتی ممکن است به دیالیز نیاز پیدا کنند.

شکایت بیماران RC :

کاهش حجم ادرار ، در معاینه افزایش BP دارند، آزمایش می دهیم و متوجه یک آنمی می شویم که از نوع همولیتیک است. مرحله بعد گرفتن لام خون محیطی است که در آن Fragmented RBC و شیستوسیت دیده می شود و به بیمار می گوئیم وارد RC شده است.

✓ پیش آگهی RC خوب نیست .

اخیراً با کشف داروهای ACEI توانسته اند از RC جلوگیری کنند .

سندرم SICA :

تظاهر به صورت خشکی چشم و دهان ، شکایت بیمار از وجود جسم خارجی در چشم و احساس شن ریزه در چشم است . می گوید وقتی گریه می کنم ، اصلاً اشک ندارم . در معاینه چشم پزشک تست **Schirmer** مثبت است و خشکی دهان واضح دارد . سندرم SICA در RA هم دیده می شود.

۵- مفاصل :

درگیری می تواند بصورت پلی آرتريت ، پلی آرتراالژی و درگیری بافت نرم یا عضله باشد.

۶- قلب :

درگیری به صورت آریتمی ، اختلالات هدایتی ، درگیری لایه های پریکارد و نارسایی به شکل CHF (Congestive HF) است.

علائم آزمایشگاهی :

شایع ترین AB که مثبت می شود مثل لوپوس ، ANA است (در بیش از ۹۵-۹۰٪ موارد).

آنتی سنترومر با Limited و Anti Scl – 70 با Diffuse ارتباط دارد که هر دو از ساب تایپ های ANA هستند.

: Classification

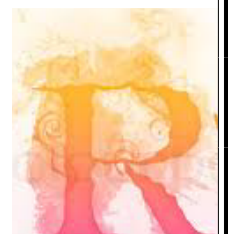


معیارهای جدید در هاریسون نیست و در حوصله ما هم نمی گنجد!!!

معیارهای قدیم شامل دو دسته معیارهای Major و Minor است :

: Major

سفتی پوست در هر نقطه پروگزیمال به متوکارپوفانژیال



: Minor

اسکروداکتیلی ، Pitting ulcer و رال در سمع ریه و Bibasillary Pulmonary fibrosis

۱ماژور + ۲ مینور مساوی است با تشخیص اسکرودرمی .

* در بیماری های روماتولوژی این کلاسه بندی ها برای طبقه بندی است و برای تشخیص کاربردی نیست.

یک سری اختلالات (خیلی مهم) : Sclerodermal like

جز اتیولوژی های بیماری داروها هستند.

ولی در یک سری اختلالات و اتیولوژی ها پوست سفت می شود :

۱. در دیابت طولانی مدت، پوست دست ها شروع به سفت شدن می کند و اسکروز در انگشتان رخ میدهد.
۲. داروهای ضد کانسر مثل بلئومایسین ← مراجعه با فیروز ریه و سفتی پوست
۳. آتروفی سودک یا (Reflex Sympathic Dystrophy Sysdrome (RSDS) رجوع شود به مبحث پری آرتريت ها) در مراحل از این بیماری پوست سفت می شود و نمای اسکرودرمی را تقلید می کند.
۴. آمیلوئیدوز یا بیماری Scleroderma adultorum buschke که سفتی پوست می دهد، عموماً به دنبال عفونت استروپتوکوکى شدید، پوست شروع به سفت شدن ناگهانی می کند و نمایی شبیه اسکرودرمی را تقلید می کند .
۵. Scleromixedema : در واقع تجمع و رسوب یک سری گلیکوپروتئین هاست که نمایی شبیه اسکرودرمی را ایجاد می کند.
۶. فاشییت آئوزینوفیلی : دارای یک سری شباهت ها و تفاوت هایی با اسکرودرمی است. پوست یک سری اندام ها سفت می شود مثل اندام فوقانی و نمایی شبیه یک چوب سفت و تنومند را ایجاد می کند ولی بر خلاف اسکرودرمی، رینود ندارند. اتوانتی بادی هایی که در اسکرودرمی ممکن است مثبت باشد در این بیماری دیده نمی شود.
۷. GVHD : در بیمار پیوندی بعد از چند سال ممکن است رد پیوند اتفاق بیفتد، پوست سفت شود و نمای اسکرودرمی را تقلید می کند.
۸. پورفیری
۹. مصرف داروی پنتازوسین
۱۰. و یک سری اختلالاتی که ممکن است بیمار علایم درگیری ارگانهای حیاتی را داشته باشد ولی پوست سفت نشود. مثل Primary Pulmonary Hypertention و یک سری فیروزهای ریه

درمان :

در واقع درمان ندارد به جز مواردی که درمان علامتی است و یا در موارد درگیری ریوی که درمان ثابت شده است .

اگر بیمار رینود دارد می گوئیم از سرما پرهیز کند ، در هوای سرد دستکش بپوشد و از آب سرد و هوای سرد دستش را دور کند.

چون در سرما دچار اختلال عروقی شدید ، ایسکمی و گانگرن می شوند.

می گوئیم پوشش آنها پشمی باشد و اقداماتی که فکر می کند او را گرم نگه می دارد انجام دهد. در صورتی که سیگاری باشد می

گوئیم سیگار رینودش را بدتر می کند. به طور کلی اقداماتی را انجام دهد که رینود را بهبود ببخشد.

بسته به اینکه کدام ارگان درگیر است درمان می کنیم :

پوست و آرتريت ← NSAID ها

کورتیکواستروئیدها ، D-Penicillamine ها (هاریسون : از دسته Anti Fibrotic ها) و

سایتوتوکسیک ها و

نکته : ارگانهایی که ما خیلی نگران درگیری آنها هستیم کلیه ، ریه و قلب است.



- ✓ در صورت درگیری ریه : کورتیکواستروئید و سایتوتوکسیک (سیکلوفسفوماید) ، جهت جلوگیری از پیشرفت فیبروز ریه
- ✓ در صورت RC : ترکیبات ACEI مثل کاپتوپریل
- ✓ مراجعه با GERD : PPI مثل امپرازول
- ✓ درگیری روده کوچک و BOG : آنتی بیوتیک های دوره ای

در برخی موارد درمان بصورت Contravercy است.
درمان های جدیدتر و حتی درمانهایی در مراحل مطالعاتی هم وجود دارد.

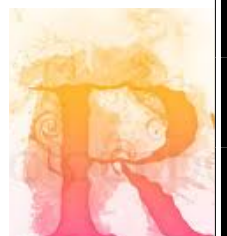


از کسانی که از من متنفرند سپاسگزارم ، آنها مرا قویتر میکنند ...
از کسانی که مرادوست دارند سپاسگزارم ، آنها قلب مرا بزرگتر میکنند ...
از کسانی که مرا ترک میکنند سپاسگزارم ، آنها به من می آموزند که هیچ چیز تا ابد ماندنی نیست ...
از کسانی که با من میمانند سپاسگزارم، آنان به من معنی واقعی دوست را نشان میدهند ...

(کوروش کییر)



نگارش : یاسمن نواری
ریمانه رهمانی
ویراستار : ریمانه رهمانی



بیماری های التهابی عروق خونی (واسکولیت ها)

تعریف:

گروهی از بیماری های بافت همبند که با التهاب در داخل جدار عروق مشخص می شوند. سلامت عروق خونی به هم می خورد و پرفیوژن نسوج دچار مشکل می شود. واسکولیت ها یک بیماری خاص نیستند. خانواده ای متشکل از بیش از 15 بیماری در این مجموعه قرار میگیرد. جزء بیماری های نادر ولی مهم هستند که بدون درمان مشکلات متعددی ایجاد می کنند(البته با درمان هم گاهی مشکلاتی ایجاد می کنند که حیات بیمار را به خطر می اندازد).

واسکولیت ها دو نوع هستند:

اولیه: بیماری های مستقلی اند./ ثانویه: در جریان یک بیماری، عفونت، مسمومیت یا استفاده از دارو ایجاد می شوند.

اپیدمیولوژی:

شیوع همه انواع واسکولیت ها ← 200 در میلیون / شیوع نوع اولیه ← 20 در میلیون

همانطور که میبینید بیماری های شایعی نیستند ولی با توجه به مشکلاتی که ایجاد می کنند هزینه های زیادی به جامعه تحمیل می شود.

تقسیم بندی واسکولیت ها (نام گذاری Chapel Hill)

Large vessel vasculitis (LVV)

Takayasu arteritis (TAK)
Giant cell arteritis (GCA)

Medium vessel vasculitis (MVV)

Polyarteritis nodosa (PAN)
Kawasaki disease (KD)

Small vessel vasculitis (SVV)

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV)

Microscopic polyangiitis (MPA)
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)

Immune complex SVV

Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease
Cryoglobulinemic vasculitis (CV)
IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)
Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)

Variable vessel vasculitis (VVV)

Behçet's disease (BD)
Cogan's syndrome (CS)

Single-organ vasculitis (SOV)

Cutaneous leukocytoclastic angiitis
Cutaneous arteritis
Primary central nervous system vasculitis
Isolated aortitis
Others

Vasculitis associated with systemic disease

Lupus vasculitis
Rheumatoid vasculitis
Sarcoid vasculitis
Others

Vasculitis associated with probable etiology

Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis
Hepatitis B virus-associated vasculitis
Syphilis-associated aortitis
Drug-associated immune complex vasculitis
Drug-associated ANCA-associated vasculitis
Cancer-associated vasculitis
Others

چند نکته :

❖ سندرم بهجت شایع ترین نوع واسکولیت در کشور

ماست.

❖ کاوازاکی بیماری حاد و تب دار اطفال است.

❖ اکثر بیماری های واسکولیت مولتی سیستم هستند بجز

دسته single organ vasculitis که می تواند یک

عضو (مغز، پوست و ...) را مبتلا کند.

❖ Vasculitis associated with probable

etiology و systemic disease جزء واسکولیت

های ثانویه هستند.

❖ Large vessel: شامل آئورت و شاخه های بزرگ آن

❖ Medium vessel: شاخه های بعدی تا قبل از

آرتریول

❖ Small vessel: از آرتریول به بعد (مویرگ ها و ونولها)

پاتوژنز:

1 با واسطه کمپلکس ایمنی

به این صورت که یک آنتی ژن اگزوژن یا اندوژن به آنتی

بادی مربوطه چسبیده و کمپلکس ایمنی تشکیل می شود

(in situ یا circulating). این کمپلکس ایمنی در نسوج

رسوب می کند و باعث ایجاد یک واسکولیت می شود. شامل :

Henoch-Schönlein purpura ✓

Vasculitis associated with collagen vascular diseases ✓

Serum sickness and cutaneous vasculitis syndromes ✓

Hepatitis C-associated cryoglobulinemic vasculitis ✓

Polyarteritis nodosa-like vasculitis associated with hepatitis B ✓



2 با واسطه تولید ANCA (antineutrophilic cytoplasmic antibodies) شامل:

- Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) ✓
- Churg-Strauss syndrome ✓
- Microscopic polyangiitis ✓

3 دخالت سیستم ایمنی سلولار و ایجاد گرانولوم، شامل:

- Giant cell arteritis ✓
- Takayasu's arteritis ✓
- Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) ✓
- Churg-Strauss syndrome ✓

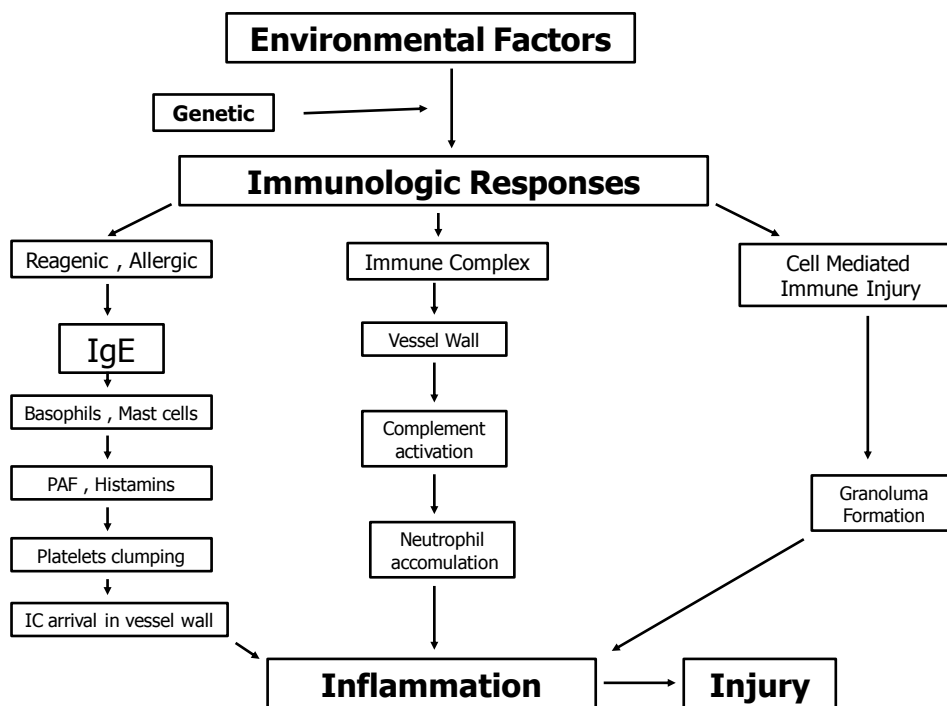
! دقت کنید که در بعضی واسکولیت ها بیش از یک مکانیسم نقش دارد!

یک بیماری اتوایمیون معمولاً نیاز به یک زمینه ژنتیکی دارد و ژن های مختلف در ایجاد بیماری ممکن است نقش داشته باشند.

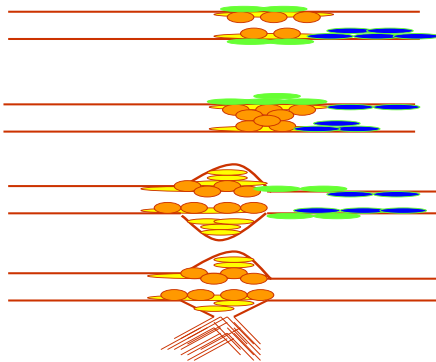
- HLA-DR4 in Giant cell arteritis
- HLA-DR1 and HLA-DQW7(?) in Wegner
- HLA-BW52 in Takayasu's, HLA-DR2
- (نیازی به یادگیری شون نیس ☺)

در کنار ژنتیک یک عامل محیطی هم لازم است که در این زمینه ژنتیکی مستعد ایجاد پاسخ ایمنی می کند. این پاسخ ایمنی از سه طریق باعث ایجاد التهاب می شود:

- 1 ایجاد کمپلکس ایمنی که در نسوج مختلف از جمله جدار رگ رسوب می کند ← فعال شدن کمپلمان ← آزاد شدن مواد کموتاکتیک ← نوتروفیل ها به محل آمده، کمپلکس ایمنی را فاگوسیتیه و آنزیمهای سیتوپلاسمی اش را آزاد میکند ← التهاب و آسیب
- 2 ایجاد پاسخ ایمنی سلولار ← فعال شدن T cell ← ایجاد گرانولوم ← التهاب و آسیب عروق
- 3 Reagenic Allergic ← آلرژن وارد بدن شده و بعنوان آنتی ژن با آن برخورد می شود ← تولید IgE علیه آن ← ایجاد کمپلکس ایمنی ← فعال شدن بازوفیل و ماست سل ← آزاد شدن PAF و هیستامین، فعال شدن پلاکت ها ← التهاب و آسیب عروق



Vessels



Ischemia

Infarction

Aneurysm

Hemorrhage

بعد از اینکه در جدار رگ التهاب ایجاد شد، آسیب عروق خونی به دو صورت رخ می دهد:

① جدار رگ ضخیم شده و منجر به تنگ شدن

لومن آن می شود ← ایسکمی نسوج ← ایسکمی باعث آسیب سلولی می شود.

(اگر جدار رگ کامل بسته شود ← آنفارکتوس)

② جدار رگ قوام اش را از دست داده و ضعیف می

شود ← بعد از مدتی حتی ضخامت رگ کاهش پیدا

می کند و نازک می شود که در اثر فشار خون قسمتی که بیشتر نازک شده به خارج برجسته می شود و آنوریسم ایجاد می شود. این آنوریسم ممکن است بزرگ و پاره شده که منجر به خون ریزی در بافت میشود.

: Antigenic factors

- ✓ آگزوژن: عفونت (ویروس، باکتری و...) / دارو ها / توکسین / پروتئین های خاصی در مواد غذایی / غذا ها
- ✓ اندوژن: بعضی اوقات برخی از پروتئین های بدن بعنوان آنتی ژن تلقی شده و بر علیه آن ها پاسخ ایمنی ایجاد می شود. مثل: DNA، کلاژن، پروتئوگلیکان، پروتئین های سلولی

کی به یک واسکولیت شک کنیم؟

- ✓ وجود یک بیماری مولتی سیستم
- ✓ وجود علائم عمومی غیرقابل توجیه (مثل تب، کاهش وزن، کاهش اشتها و...)
- ✓ وجود ضایعات پوستی منطبق با واسکولیت از جمله پورپورای قابل لمس.

پورپورا (خون ریزی های کوچک زیرپوستی) دو نوع هستند:

- ❖ قابل لمس و در جریان واسکولیت ها
- ❖ غیرقابل لمس که ناشی از کاهش تعداد پلاکت ها و یا اختلال فانکشن آن هاست.

✓ ایسکمی در بعضی از بافت ها یا چند عضو : گانگرن (ایسکمی شدید)، claudication (لنگش بدنبال ایسکمی اندامها) ، livedo ، پدیده رینود (واسکولیت ها یکی از علل نادر رینود هستند).

✓ گلومرولونفریت ثانویه

✓ مونو نوریت مولتیپلکس

: التهاب در سیستم عصبی محیطی:

- ❖ مونو نوریت ← التهاب یک عصب
- ❖ پلی نوروپاتی سمتریک ← نوروپاتی اندام فوقانی و تحتانی به شکل قرینه
- ❖ مونو نوریت مولتیپلکس ← ابتلای چند تنه عصبی به شکل غیر قرینه (مثلا در یک اندام فوقانی عصب مدین و در اندام دیگر عصب رادیال، در اندام تحتانی عصب تیبیالیس)

✓ درد عضلانی، درد مفصل، التهاب مفصل

✓ درد شکم یا درد تستیس



Giant cell arteritis and Polymyalgia Rheumatica

این دو مورد بیماری های مستقلی هستند؛ ولی به طور شایعی باهم همراهی دارند. (Positive association)
40-60% افرادی که GCA دارند علائم PMR رو هم دارند (حتی ممکنه تظاهر اولیه بیماری باشه). در حالیکه تنها 10-15% کسانی که در ابتدا تظاهرات PMR را بروز میدهند در آینده به سمت GCA پیش میروند.

همراهی دو بیماری باهم به سه شکل می تواند وجود داشته باشد :

- ❖ Random association
- ❖ Positive association ← احتمال همراهی دو بیماری از رندوم بیشتر است.
- ❖ Negative association ← احتمال همراهی دو بیماری از رندوم کمتر است.

! دقت : پلی میالژی روماتیکا جزء واسکولیت ها نیست .

"Giant cell arteritis "

Epidemiology

- ✓ یکی از انواع شایع واسکولیت ها و جزو دسته Large vessel می باشد.
- ✓ تقریبا به طور انحصاری در افراد بالای 50 سال روی می دهد.
- ✓ در اروپا نسبتا شایع تر است. (200 در 100,000) و در زنان شایع تر از مردان است (3/1)
- ✓ کدوم عروق درگیر میشه؟ محل اصلی ابتلا، شریان های سطحی کرانیال است؛ مثل شریان تمپورال (مهم ترین)، سرویکال و ورتبرال . احتمال ابتلای آئورت و شاخه های آن و شریان های کرونری هم وجود دارد.
- ! دقت : شریان های داخل جمجمه مبتلا نمی شوند.

Clinical manifestations

- ✓ سردرد (80-70%) : مهم ترین و شایع ترین علامت بیماری است. این سردرد ممکن است فقط در ناحیه تمپورال باشد (یکطرفه یا دوطرفه) و یا در کل سر احساس شود.
- ✓ Constitutional symptoms (بیش از 50%) : تب خفیف، بی حالی، کاهش وزن، خستگی و... که خیلی اختصاصی نیستند.
- ✓ Visual symptom (25-50%) : مهم ترین و ترسناک ترین مشکلی است که ممکن است ایجاد شود! علتش چییه؟ ابتلای شریان های افتالمیک و posterior ciliary که عصب اپتیک و شبکیه رو مشروب می کنند. بنابراین وقتی این شریان ها مسدود شوند، عصب اپتیک و شبکیه دچار ایسکمی شده که به کاهش بینایی، دوبینی و نابینایی نسبی یا کامل منجر می شود.
- ! دقت : نابینایی ایجاد شده غیرقابل برگشت است ☹️
- ✓ Polymyalgia rheumatica (60-40%)
- ✓ Jaw claudication (33%) : به علت ابتلای شریان عضله ماستر. عضلات فک هنگام غذا خوردن، جویدن یا حرف زدن خسته می شوند. شخص مدتی استراحت کرده و سپس به جویدن ادامه می دهد!

: Atypical Manifestation

- ✓ علائم عصبی (30%) ← stroke, TIA, نوروپاتی محیطی و...
- ✓ ابتلای سیستم تنفسی (10%) و ابتلای حلق و حنجره ← درد گلو، درد زبان، التهاب زبان و...
- ✓ ابتلای شریان های بزرگ ← لنگش بازو، آنوریسم آئورت، دایسکشن آئورت و...
- ✓ ابتلای سیستم اسکلتی، مفاصل، tenosynovitis



Physical examination

- ✓ شخص مریض (ill)
- ✓ حساسیت و تندرنس در لمس ناحیه گیجگاهی
- ✓ شریان تمپورال یا سایر شریان های کرانیال ممکن است در جریان التهاب ضخیم شده باشند. (شریان تمپورال از لحاظ آناتومیک فیکس نیست به همین دلیل شکل درگیری آن در افراد متفاوت است).
- ✓ کاهش نبض تمپورال در یک یا دو طرف
- ✓ بروئی در سمع ناحیه تمپورال
- ✓ محدودیت حرکتی در شانه، گردن و کمر بند لگنی
- ✓ سینوویت خفیف تا متوسط به ویژه در مچ دست و بازو.

Laboratory findings

- ✓ افزایش ESR ($100 \text{ mm/h} <$) ← مهم ترین آزمایشی که در تشخیص کمک کننده است.
- ✓ آنمی (نرموکروم نرموسیتتر)، WBC نرمال، افزایش پلاکت، افزایش CRP

Diagnosis

- مریض با سن بالای 50 سال همراه با :
✓ سردرد جدید/ کاهش دید ناگهانی/ علائم مربوط به PMR/ تب با منشأ ناشناخته/ افزایش ESR/ افزایش CRP
- چطور بیماری رو اثبات کنیم؟
- تشخیص قطعی: بیوپسی از شریان مبتلا که اکثرا تمپورال هست (حساسیت: 90-95%). چی میبینیم؟ التهاب و انفیلتراسیون سلول های التهابی رو داریم به همراه سلول ژانت و تکه تکه شدن الاستیک لامینای اینترنال .
- اولتراسونوگرافی : حساسیت 68-88% و اختصاصیت 77-82%.
- آنژیوگرافی، CT scan و MRI آنژیوگرافی

Treatment

- استفاده از پردنیزولون $40-60 \text{ mg/d}$ ← زمانی که مریض بهتر شد دوز را کم می کنیم. به طور متوسط دوسال نیاز به درمان دارد و اگر سیکلی به خصوص اختلال بینایی ایجاد نکرده باشد بعد از دو سال بیماری کاملا برطرف می شود ☺

"Polymyalgia Rheumatica (PMR)"

شیوع آن 700 در 100,000 نفر است.

Clinical diagnosis

- ✓ سن بالای 50 سال
- ✓ دو ناحیه از این سه ناحیه دچار درد و خشکی صبحگاهی باشد: گردن، کمر بند شانه ای، کمر بند لگنی
- ✓ ESR بالای 40
- ! دقت: در صورتی که همه این موارد را داشتیم/ و فرد بیماری دیگری نداشت؛ می توان گفت که به PMR مبتلاست.
- درمان: پردنیزولون $20-75 \text{ mg/d}$



Takayasu arteritis:

Epidemiology

- ✓ علت ناشناخته / سن شروع 10 تا 40 سال / نسبت خانم ها به آقایون 9 به 1 / جزو دسته Large vessel vasculitis
- ✓ عوامل ژنتیکی : HLA -Bw52 & HLA-B39.2
- ✓ کدوم عروق درگیر همیشه؟ قوس آئورت و شاخه های آن به خصوص ساب کلاوین چپ (شایع ترین شریان مبتلا)؛ به دلیل همین نمای غالب، نام دیگرش "سندرم قوس آئورت" است.
- ✓ آئورت توراسیک و ابدومینال / شریان پولمونری و کلیوی / در سایر شریان ها مثل شریان های داخل مغز هم احتمال ابتلا وجود دارد.

Clinical manifestations

این بیماری سه فاز دارد :

- ❖ **Early phase**: احساس خستگی، کاهش وزن، تب خفیف
- ❖ **Vascular phase**: در این فاز شریان ها تنگ شده و اختلال پرفیوژن ایجاد می شود ← لنگش دست یا پا و سرد و دردناک شدن اندام ها
- ❖ **Advanced phase (occlusive)**: در این فاز التهاب و بیماری خاموش است. علائم عمومی در این فاز دیده نمی شود و فقط تنگی شریان های اندام ها و احشاء باقی مانده، گاهی آنقدر شدید است که منجر به اولسر و گانگرن می شود.

✓ علائم مفصلی و عضلانی (50٪)

✓ ضایعات پوستی به شکل اریتم ندوزوم یا پیودرما گانگرنوزوم

✓ ابتلای شریانها (مهمترین علائم) :

- ✓ ساب کلاوین (شایع ترین شریان درگیر) : لنگش بازو و رینود
- ✓ شریان کاروتید و ورتبرال (تغذیه کننده های مغز) : سرگیجه، سنکوپ، سردرد، دمانس، تشنج
- ✓ شریان کلیه : HTN و نارسایی کلیه
- ✓ شریان مزانتریک : درد شکم، اسهال، خونریزی گوارشی
- ✓ شریان پولمونری : تنگی نفس، درد قفسه سینه، هموپتزی، PHTN
- ✓ شریان کرونری : آنژین پکتوریس
- ✓ شریان آئورت صعودی : نارسایی دریچه (AR)

Physical examination

✓ بیمار ill و تب دار

✓ کاهش فشارخون (بیش از 10mmHg) در یک یا دو اندام؛ و یا اختلاف بیش از 10mmHg در فشارخون دو اندام (که نشان

میدهد در یکی از شریانها تنگی داریم). البته دقت داشته باشید که این فشارخون واقعی بیمار نیست و در واقع به علت تنگی

شریان، بطور کاذب کاهش یافته !

✓ pulse ↓ (اغلب بصورت غیر قرینه، در یکی از اندامها یا هر دو) حتی ممکنه یکی از اندامها نبض نداشته باشه، به همین دلیل هم

نام دیگر این بیماری "pulseless disease" است.

✓ بروئی درسمع ناحیه ساب کلاوین و گردن (که نشانه تنگی شریان است)

✓ HTN (بیش از نیمی از موارد) : در مناطق غیر مبتلا ، مثل اندام تحتانی، است. (در مناطق مبتلا، کاهش BP رو داشتیم). علت اینه

که بدلیل ابتلای شریان کلیوی، ایسکمی کلیه و فعال شدن سیستم رنین رو داریم که باعث افزایش فشارخون میشود.

✓ علائم Aortic regurgitation درسمع قلب

✓ Synovitis



Laboratory findings

✓ آنمی (N/N) - WBC نرمال - ESR ↑ و CRP ↑

Imaging studies

✓ چون محل ابتلا شریانهای بزرگ است، برای اثبات این بیماری بیوپسی لازم نیست.

✓ CXR : اتساع آئورت و پهن شدگی مدیاستن

✓ آنژیوگرافی conventional روش گلد استاندارد تشخیصی است، اما امروزه بدلیل **invasive** بودن، کاربردی ندارد و بجای آن از

CT angiography و MRI و یا سونوگرافی داپلر برای تشخیص استفاده میشود.

Diagnosis

به کی شک کنیم؟

✓ خانم/ زیر 40 سال/ با علائم عمومی مثل تب، خستگی، بی اشتهایی، کاهش وزن و.../ و علائم ایسکمی اندامها یا تنگی شریانهای بزرگ

Treatment

✓ Anti TNFa - Azathioprine - MTX-(45-60 mg/d) Prednisone

Polyarteritis nodosa

Epidemiology

✓ در هر سنی حتی بچه ها هم میتواند دیده شود، اما بطور کلی سن شیوع آن 40-60 سال است.

✓ در هر دو جنس تقریبا به نسبت مساوی (M/F: 1.5 /1) جزو دسته **Medium vessel vasculitis**

✓ اتیولوژی این هم ناشناخته است اما در درصدی از موارد آلودگی با **HBV** (در ماه های اول ابتلا به این ویروس)، **HCV** و همینطور به دنبال **Vaccination** دیده شده است.

Clinical manifestations

✓ علائم عمومی (شایعترین ظاهر) : تب، کاهش وزن و... (خودتون میدونید دیگه!)

✓ علائم موسکولواسکلتال (72٪): میالژی، ضعف عضلانی، CPK ↑

✓ علائم عصبی (60٪): بصورت درگیری عصبی محیطی (**mononeuritis multiplex**) و یا مرکزی

✓ علائم گوارشی (45٪): درد شکم، استفراغ، ملنا و ..

✓ علائم کلیوی (42٪): **HTN** و نارسایی کلیه

! **دقت:** درگیری کلیه به شکل ابتدای شریانهای قبل از گلومرول است (شریان قوسی، اینتر لوبولار، اینتر لوبار و شریان آوران). پس خود گلومرول مبتلا نمیشه .

✓ علائم پوستی (40٪): **livedo reticularis** (ضایعات شبکه ای؛ در واقع اتساع شبکه مویرگی زیر پوسته که یکی از عللش

واسکولیتهاست)، ندولهای قرمز حساس زیر پوستی، ضایعات **bullous** و وزیکولر، پورپورای قابل لمس، گانگرن، **splinter**

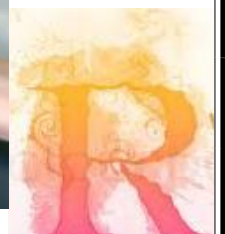
hemorrhage (خونریزی خطی زیر ناخن)

✓ علائم قلبی/ و همینطور **orchitis** که نادره!

livedo reticularis



افتادگی مچ به علت درگیری عصب رادیال



Laboratory findings

- ✓ آزمایشات اولیه رو باید درخواست کنیم، یعنی:
- ✓ Aldolase, CPK, LDH (بعلت ابتلائی عضله)
- ✓ UA, Cr (بعلت ابتلائی کلیه)
- ✓ LFT, ESR, HBV and HCV (کبد)

! دقت: در این بیماری معمولا ANCA منفی است.

Diagnosis

- ✓ بیوپسی از بافت مبتلا: چی میبینیم؟ اینکه لومن رگ تنگ شده، نکروز فیبرینوئید جدار رگ هم ممکنه دیده شه (که اگه بشه خیلی تشخیصیه) و همینطور انفیلتراسیون سلولهای التهابی
- ✓ آنژیوگرافی: مشاهده آنوریسم در شریانهای مبتلا (دانه تسبیحی و نامنظم)

❖ **هاریسون:** همیشه لازم نیست که آنوریسم داشته باشیم، گاهی ممکنه محدود به قطعات stenotic یا انسداد عروق و زایل شدن (obliteration) باشد.

کی باید به فکرش باشیم؟ New onset HTN + systemic symptoms (تب، کاهش وزن، درد مفصل)

سیر بیماری چطوره؟ اگه درمان نشه در عرض یکی دو سال کشنده اس ☹️ اما با درمان توسط پردنیزولون + ید داروی آکلیه کننده تا 80٪ زندگی طولانی خواهند داشت 😊

Treatment

- ✓ prednisone 60-80 mg/d + cyclophosphamide 1.5-2 mg/kg/d Moderate and severe PAN
- ✓ Corticosteroid + Lamivudine + Plasma pheresis : HBV associated PAN

Vasculitis Associated with ANCA

محل دقت: در اکثر این بیماریها ANCA مثبت، نه در همه شون!

ANCA چی هست اصن؟ آنتی بادی هایی هستند که سیستم ایمنی بدن علیه آنتی ژن های داخل سیتوپلاسم PMN (مثل پروتئیناز 3، میلوپتیداز، الاستاز و...) میسازه.

بر اساس طرح ایمونوفلورسانس 2 نوع ANCA داریم:

- ✓ **cANCA:** رنگ IF بصورت منتشر تمام سیتوپلاسم را میگیرد. آنتی ژن این نوع آنتی بادی PR3 هست.
- ✓ **pANCA:** رنگ IF فقط در اطراف هسته پراکنده میشود. آنتی ژن این نوع آنتی بادی MPO هست.

نکته: **cANCA** تقریبا برای وگنر اختصاصی است، ولی **pANCA** در بیماریهای مختلفی از جمله بیماریهای اولیه کلیه، RA، لوپوس، میوزیت و IBD هم مثبت میشود. (البته در اختلالات غیر واسکولیتی، **pANCA** تولید شده، علیه MPO نیست، بلکه ضد سایر پروتئینهای پلاسما مثل الاستاز و .. است)

حالا این ANCA چجوری ایجاد واسکولیت میکنه؟

در حالت معمول همیشه تعدادی PMN دگرانوله و تخریب میشن و آنتی ژن های داخل گرانولشون رو آزاد میکنند. اگر کسی آنتی بادی

علیه این آنتی ژنها داشته باشه، باعث تشکیل کمپلکس ایمنی و این کمپلکس هم باعث فعال شدن کمپلمان

میشه، کمپلمان مواد کموتاکتیک (مثل C5a و C3a) رو آزاد میکنه که باعث فراخوانی بیشتر

نوتروفیل ها میشه. خلاصه که این سیکل همینطور ادامه پیدا میکنه و بیماری رو بوجود میاره...



Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)

سه عضو رو بیشتر گرفتار میکنه : سیستم تنفسی فوقانی (بینی، سینوسها، حلق و حنجره)

سیستم تنفسی تحتانی (ریه ها)

کلیه ها

نکته : اگر کلیه ها درگیر نباشند به آن "limited wegner" گفته میشود (25٪ موارد). البته این رو هم داشته باشید که 80٪ اینها هم درآینده کلیه شون مبتلا و به نوع کلاسیک تبدیل میشه.

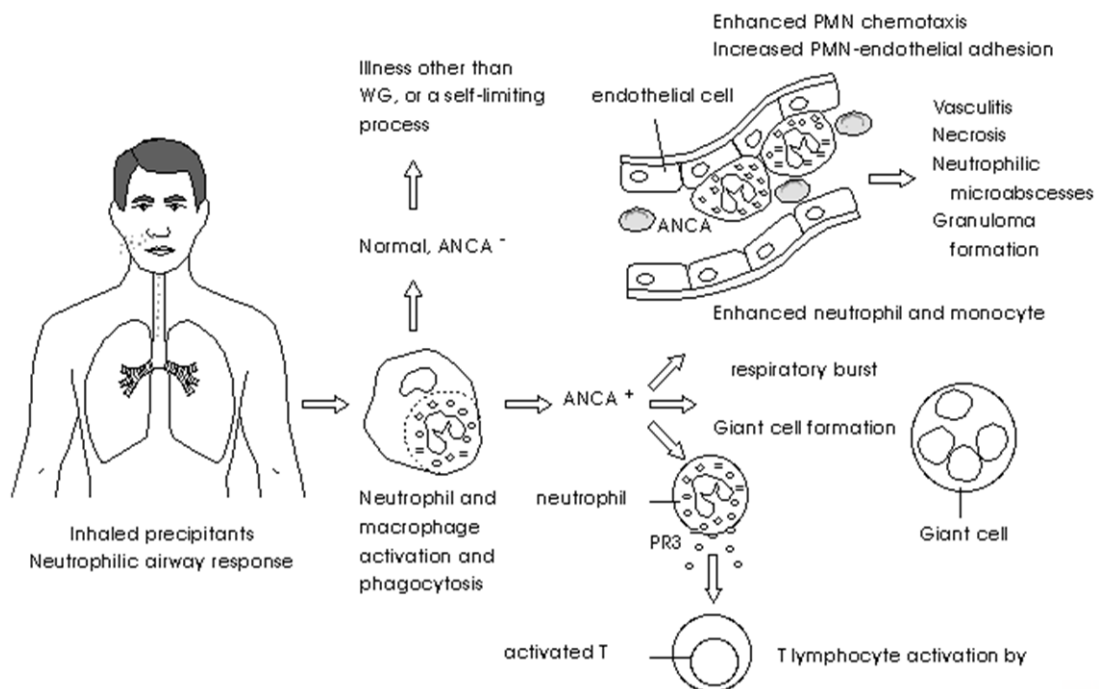
Epidemiology

- ✓ بیماری نادری است و هر دو جنس را به یک نسبت گرفتار میکند.
- ✓ در همه سنین دیده شده ولی سن متوسط ابتلا 41 سال است (زیر 19 سال بسیار نادره)
- ✓ 97٪ مبتلایان سفید پوست اند/ جزو دسته Small vessel vasculitis

Pathogenesis

- ✓ ژنتیک : بعضی از انواع HLA نقش دارند (HLA DQw7 & HLA-DR1)
 - ✓ عوامل عفونی : استافیلو کوک
 - ✓ ANCA
 - ✓ T cell (ایجاد گرانولوم در نسوج)
- فرضیه مطرح شده: همیشه تعدادی آنتی ژن همراه با دم وارد ریه ها شده که توسط PMN ها برداشته میشوند و باعث دگرانولاسیون میشود، حالا اگر ANCA منفی باشد؛ بیماری خود محدودشونده است و مشکلی ایجاد نمیکند. اما اگر ANCA مثبت باشد؛ به این آنتی ژن چسبیده و در جدار رگ ایجاد التهاب (واسکولیت) میکند. نهایتاً T هم فعال شده و گرانولوم تشکیل میشود.

PATHOGENESIS OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS: HYPOTHESIS



Clinical manifestations

سیستم تنفسی فوقانی (70٪)

- ✓ به شکل ابتلای بینی (رینیت، زخم، اپیستاکسی و دفرمیتی بینی زینی شکل) / سینوزیت
- ✓ درگیری گوش: کاهش شنوایی، سرگیجه، Serous Otitis media (بعثت انسداد در شیپور استاش و اختلال تهویه گوش میانی)
- ✓ درگیری Laryngotracheal: Hoarseness, Stridor, Subglottic stenosis, obstruction

سیستم تنفسی تحتانی (45٪)

- ✓ سرفه، تنگی نفس، هموپتری، پلوریت
- ✓ پنومونی
- ✓ پلورال افیوژن

Diffuse Pulmonary Hemorrhage

- ✓ **عجل دقت:** در 1/3 موارد بدون علامتند در حالیکه CXR غیر طبیعیه.
- ✓ یعنی چی مثلا؟ یعنی اینکه انفیلتراسیون (67٪)، ندول (57٪) و حفره (50٪) رو میتونیم در عکس ببینیم.
- ✓ تظاهرات کلیوی (11-18٪) در ابتدا، ولی در نهایت 70٪ مبتلایان این تظاهرات را دارند

بدون علامت ✓

هماچوری میکروسکوپیک ✓

RBC CAST ✓

پروتئینوری ✓

ازوتمی ✓

سایر تظاهرات:

- ✓ درگیری موسکولواسکلتال (25-35٪): آرتریت، آرترالژی، میالژی
- ✓ درگیری پوستی (13-25٪): پورپورای قابل لمس، زخم، ندول و...
- ✓ درگیری چشمی (8-16٪): Uveitis, Proptosis, Red eye Conjunctivitis, Scleritis, Keratitis و...
- ✓ درگیری عصبی: در ابتدا خبیلی نادره ولی نهایتا ممکن است ایجاد شود. بصورت منونوریت مولتی پلکس، درگیری اعصاب جمجمه ای بخصوص زوج 2 و 7 و 6 (مختل شدن ابداکشن چشم و انحراف چشم به داخل و در نتیجه دوبینی)
- ✓ درگیری GI، قلب، GUT

Laboratory findings

- ✓ آنمی (N/N)، لکوسیتوز، پلاکت، ESR ↑
- ✓ و مهمترین اش CANCA: (sensitivity 90% in active generalized WG, sensitivity 60% in limited WG)

Diagnosis

- ✓ بیوپسی: از بینی، پوست، کلیه، ریه
- ✓ چی میبینیم؟ نکروز، تغییرات گرانولوماتوز، واسکولیت

Treatment

Prednisone: 1mg/kg/d + oral Cyclophosphamide



Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)

Epidemiology

- ✓ نسبتا نادر ، و هر دو جنس را به یک نسبت گرفتار میکند، سن متوسط درگیری اش 50 سالگی است
- ✓ اتیولوژی ناشناخته/ جزو دسته *Small vessel vasculitis*

Clinical manifestations

- ✓ درگیری سیستم تنفسی: در 95٪ افراد مبتلا سابقه آسم دیده شده است.
- علائم درگیری بینی مثل رینیت، انسداد، پولیپ و...
- امکان عودهای مکرر سینوزیت هم وجود دارد
- ✓ درگیری پوستی (66٪): در فاز واسکولیت و به شکل پورپورای قابل لمس، ندولهای زیر جلدی هموراژیک
- ✓ درگیری قلب (مهمترین علت مورتالیته): به شکل MI و پریکاردیت و نارسایی قلب
- ✓ درگیری عصبی (75٪): *mononeuritis multiplex*
- ✓ درگیری کلیه: بصورت HTN (نارسایی کلیه نادره)
- ✓ درگیری GI: درد شکم (59٪)، اسهال (33٪)، خونریزی (18٪) و کولیت
- ✓ درگیری موسکواسکلتال: میالژی، پلی ارتراژی و ارتريت

Laboratory findings

- ✓ اتوزینوفیلی (5000 to 9000/mcL)
- ✓ انمی (N/N)، لکوسیتوز، ESR ↑ ، IgE ↑
- ✓ PANCA (38-59%)

Radiographic features

- ✓ ایپاسیته گذرا و یا بدون علامت،
- ✓ ممکنه یکطرفه یا دو طرفه باشد،
- ✓ ممکنه ندول ببینیم (*cavity* و پلورال افیوژن و ادنوپاتی شایع نیست)

در این بیماری سه فاز داریم :

- ❖ فاز *Prodromal* یا فاز آلرژیک: به شکل آسم، رینیت یا علائم پوستی آلرژیک (بیماری اتوپیک)
- ❖ فاز *Eosinophilic* (بعد از سالها یا دهه ها) : ↑ اتوزینوفیل در خون یا انفیلترای آن در ارگانها (معمولا تشخیص داده نمیشه مگر بصورت اتفاقی در آزمایشات)
- ❖ فاز *Vasculitic*: در این فاز علائم بالینی واسکولیت ایجاد میشود

Diagnosis

براساس علائم بالینی + بیوپسی از ریه یا نسوج مبتلا (مثلا در بیوپسی عضله انفیلترای سلولهای التهابی بخصوص اتوزینوفیلها را در لابلاهی رشته های عضلانی میبینیم).

Treatment

CYC, AZT, and IVIG in fulminant disease / Prednisone: 0.5 - 1.5 mg/kg/d

از دو مفهوم "انسان" و "انسانست"؛ اولی در کوفه ها سرگردان است و دومی در کتاب ها ... (ویکتور هوگو)



نگارش اولیه: هانیه زمانی
ویرایش و تایپ: زهرا آتب روشن، زهرا بهنام رسولی



میوپاتی التهابی ایدیوپاتیک (IIM)

طبقه بندی میوپاتی ها :

- Adult PM
- Adult DM
- PM/DM همراه با بدخیمی ها (در سنین < ۴۵ سال دیده میشود و در بچه ها بسیار نادر است)
- Childhood DM
- PM/DM همراه با بقیه ی بیماری های نسج همبند (CTD)
- (inclusion body myositis) IBM

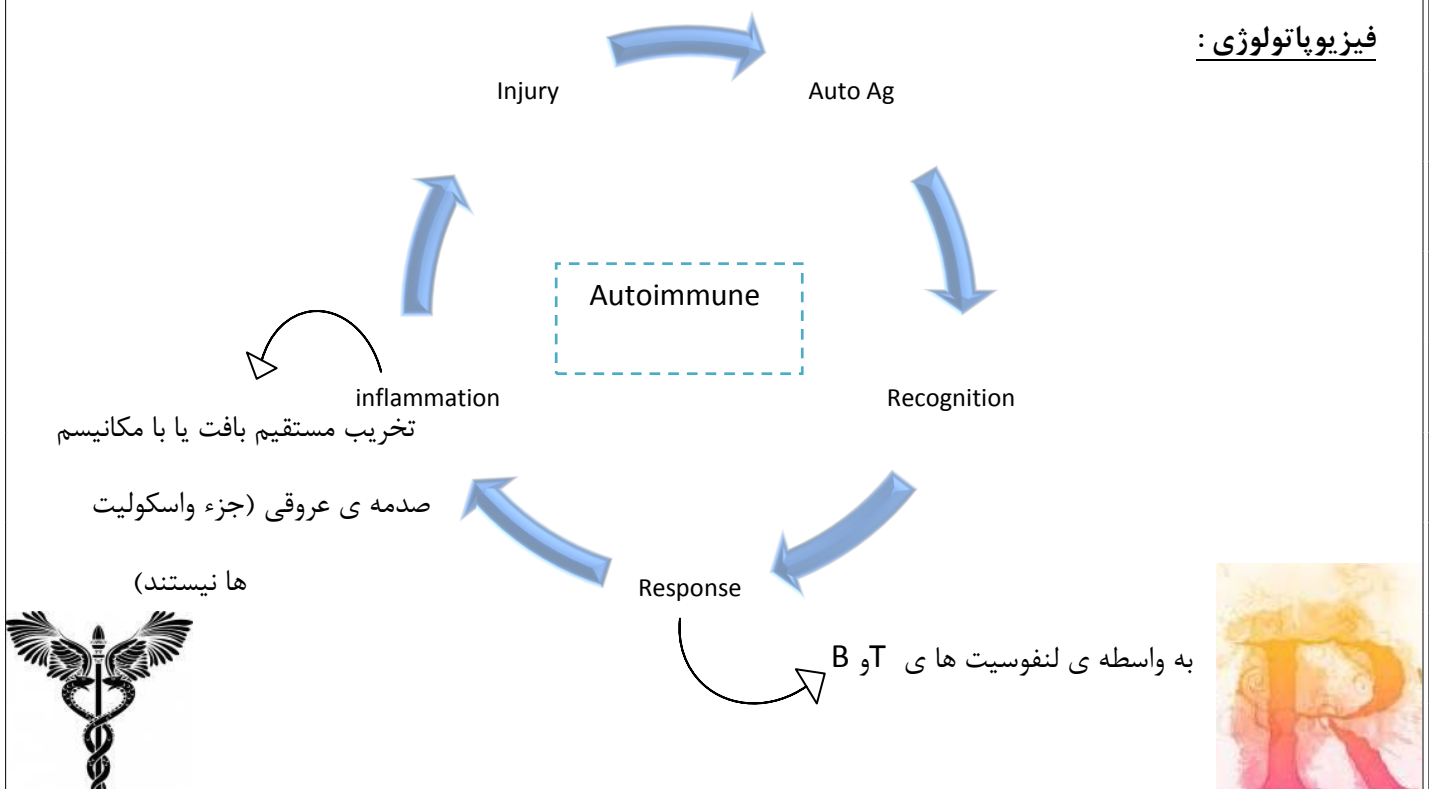
پلی میوزیت (PM) و درماتومیوزیت (DM):

بیماری نسج همبند که یک اختلال اتوایمیون است که در آن التهاب غیر عفونی عضلات را به صورت غیر قرینه (هاریسون:قرینه) و پیش رونده داریم که منجر به تخریب عضلات و ضعف عضلانی میشود. زیاد شایع نبوده و میزان شیوع ۱ در ۱۰۰۰۰۰ است. در هر سنی دیده میشود. در خانم ها شایع تر است (نسبت ۲ به ۱)

PM بیشتر در بالغین دیده میشود و DM هم در بچه ها و هم در بزرگسالان با دو پیک سنی، یکی ۱۰ تا ۱۴ سال و دیگری ۴۰ تا ۴۵ سال (هاریسون ۴۰ تا ۶۰ سال) بروز می یابد.

IBM* در مردان مسن شایع تر است.

فیزیوپاتولوژی :



اتیولوژی:

ناشناخته است. یک عامل ویروسی یا یک دارو میتواند بیماری را شروع کند. این عامل + اختلال در سیستم ایمنی = ایجاد پاسخ ایمنی سلولی و هومورال که منجر به تخریب عضلانی و عروقی میشود و در نهایت نکروز سلول های عضلانی را باعث میشود.

اتوانتی بادی ها:

ANA: در ۵۰٪ موارد مثبت میشود.

Anti JO-1 (آنتی سنتتاز): شایع ترین اتوانتی بادی مختص میوزیت که در درماتومیوزیت و پلی میوزیت دیده شده است.

نسبت به بقیه ی آنتی بادی ها شایع تر است. در بیمارانی که این آنتی بادی در آنها مثبت شده است احتمال بیماری بینابینی ریه بیشتر است.

Anti SRP (آنتی بادی ضد پارتيكل شناخت سيگنال): در ۵٪ موارد در پلی میوزیت مثبت میشود. در صورت مثبت شدن

پاسخ به درمان ضعیف میگردد.

✱ **نکته خارج از کلاس:** این آنتی بادی با ضعف شدید و تپش قلب و شروع ناگهانی علائم ارتباط دارد.

Anti Mi2: در صورت مثبت شدن پاسخ به درمان خوب است.

✱ **نکته خارج از کلاس:** اغلب در درماتومیوزیت مثبت است (۱۰٪ موارد) و با علائم جلدی (علامت V، Shawl، رشد بیش از حد

کوتیکول) همراهی دارد.

Anti RNP: همراه با سایر بیماری های نسج همبند معمولا مثبت میشود.

علائم:

۱ - **ضعف:** Weakness تدریجی عضلات پروگزیمال (۸۰٪ موارد پروگزیمال و ۲۰٪ موارد دیستال) در عرض چندماه رخ

میدهد. ضعف پروگزیمال اندام تحتانی به این صورت است که بیمار از پله ها بالا نمی تواند برود یا از روی صندلی نمی

تواند بلند شود. اختلال در راه رفتن را نیز به صورت wedding gait یا راه رفتن اردک وار دارد.

ضعف پروگزیمال اندام فوقانی به صورت عدم توانایی در پوشیدن لباس یا شانه کردن موها دیده میشود.

✱ **نکته خارج از کلاس:** در ضعف دیستال عضلات (در IBM بیشتر) در اندام فوقانی عدم توانایی پوشیدن لباس یا شانه کردن موها

و در اندام تحتانی عدم توانایی در پوشیدن کفش و جوراب دیده میشود.

۲ - **میالژی:** یا درد عضلانی



۳ - **علائم پوستی:** اغلب علائم جلدی در DM زودتر ظاهر میگردد. گاهی نیز فقط علائم جلدی داریم که آن را فرم DM sine myositis می نامند.

*** بشورات پوستی:**

الف) راش گوترون (gottron): ماکول یا پاپول پوسته ریزی دهنده هستند با رنگ قرمز در سطوح اکستنسور مفاصل آرنج ، زانو، MCP، DIP، PIP. در لوپوس این پاپول ها در فواصل بین مفاصل ایجاد میشود.

ب) علامت V: بخشی از گردن که از یقه لباس بیرون است به رنگ قرمز در میاید.

ج) علامت Shawn: قرمزی پوسته دار در پشت گردن و روی سینه و شانه ها (به دو علامت Shawn و V روی هم رفته پوئی کیلودرما می گویند)

د) راش هلیوتروپ: به ضایعه با رنگ آبی کم رنگ تا بنفش در پلک فوقانی و گاهی تحتانی در زمینه ی پف آلودگی می گویند که در ۳۰ تا ۶۰ درصد موارد دیده میشود.

۴- تظاهرات غیرپوستی و عضلانی:

الف) علائم عمومی: ضعف و بی حالی و خستگی پذیری. کاهش وزن . تب low grade و ...

ب) درگیری مفاصل: ممکن است آرتريت مفاصل کوچک به صورت غیر قرینه و non erosive بدهد. اکثرا گذرا بوده و زیاد شدید نیست. گاهی در بچه ها ایجاد محدودیت حرکت در عضلات ران و بازو میکند که علتش فیروز شدن عضله است .

ج) درگیری GI: درگیری ۱/۳ فوقانی مری در ۳۰ درصد موارد منجر به دیس فاژی میشود. دیس فونی و nasal speech ، سرفه های تحریکی به علت پریدن غذا در گلو نیز رخ میدهد. گرفتاری عضلات حلقی پروگنوز را ضعیف میکند.

*** در اسکلوئودرمی ۲/۳ تحتانی در پشت استرنوم درگیر است که منجر به گیر کردن غذا و ایجاد حس fullness میشود.**

د) درگیری قلبی: ممکن است به صورت بلوک هدایتی ، میوکاردیت ، کاردیومیوپاتی و آریتمی دیده شود. در نهایت میتواند باعث مرگ بیمار شود.

ه) درگیری ریه: عضلات جدار قفسه سینه دچار ضعف شده و تنفس را با مشکل مواجه میسازد . پنومونیت یا ILD هم ممکن است رخ دهد.



(و) بدخیمی: خطر بدخیمی ظرف دو سال بعد از تشخیص بیماری ۲ برابر میشود. (به خصوص در DM). بدخیمی ها در ۱۵٪ موارد رخ داده و در افراد بالای ۴۵ سال ایجاد میشود.



شکل ۲- راش ۷

شکل ۱- راش هلیوتروپ



شکل ۳- پاپول های گوترون



Lab test:

۱ - CBC: علامت عمده ای را نشان نمی دهد و فقط ممکن است یک آنمی ناشی از بیماری مزمن نشان دهد.

۲ - ESR: نرمال تا بالا (غیر اختصاصی)

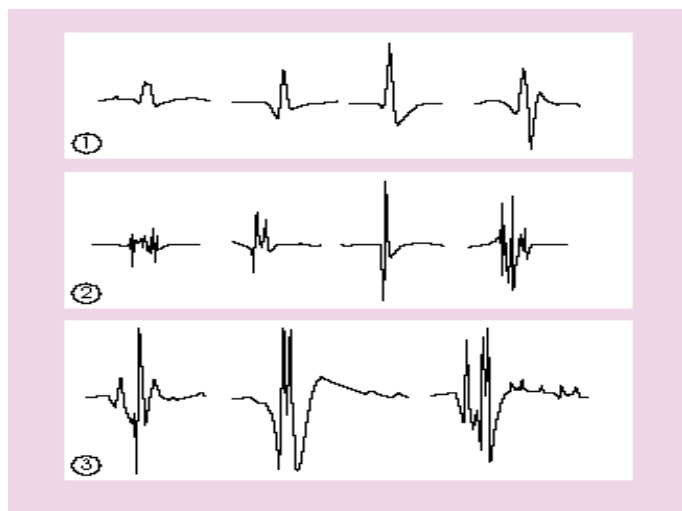
۳ - آنزیم های عضلانی: CPK در بالغین بیشتر دیده میشود و حساس تر از بقیه ی آنزیم هاست. آلدولاز و LDH بیشتر در بچه ها دیده میشود. SGOT و SGPT هم مثبت میشود. آنزیمهای عضلانی به طور کلی در ۹۵٪ موارد مثبت میشوند.

۴ - اتوانتی بادی ها: ANP - RF - Anti dsDNA و ...

۵ - علائم NCV/EMG:

سه مشخصه دارد }
 Short duration
 low amplitude
 polyphasic unit که ناشی از Discharge های غیر همزمان است.

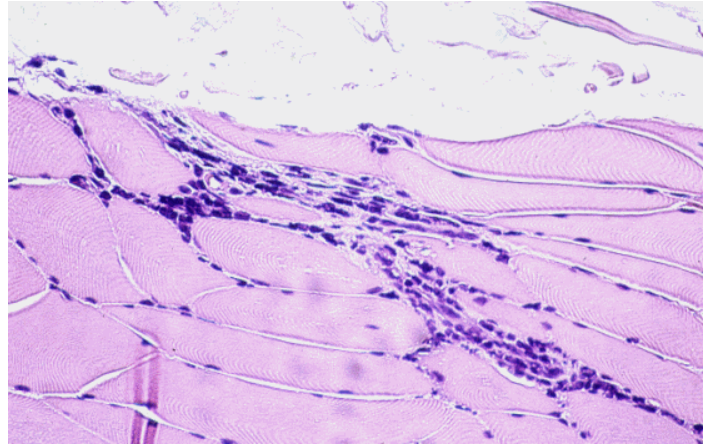
افزایش ورودی و فیبریلاسیون هم دیده میشود.



پاتولوژی:

نکروز سلول های عضلانی. التهاب اندومیوزال (PM) و پری میوزال (DM). فاگوسیتوز در رشته های عضلانی. فیبرهای عضلانی با سایز های متفاوت و اینفیلترای آماسی در اطراف عروق. در مراحل پیشرفته فیبروز عضلانی هم داریم.





تشخیص DM:

۱ - ضعف عضلانی پروگزیمال

۲ - راش پوستی

۳ - افزایش آنزیم های عضلانی (در DM تا ۳۰-۵۰ برابر هم زیاد میشود ولی در سایر ضعف های عضلانی تا ۱۰ برابر بالا میرود.)

۴ - EMG

۵ - هیستولوژی: بیوپسی از عضله ی گرفتار و بررسی هیستولوژی کمک میکند ولی چون عضلات به صورت Patchy

گرفتار میشوند نرمال بودن بیوپسی بیماری را رد نمیکند. مشاهده ی روند التهاب در نمونه ی بیوپسی با روش MRI دقیق تر است.

✱ از این ۵ مورد اگر ۴ تا مثبت شود تشخیص قطعی و اگر ۳ تا مثبت شود تشخیص احتمالی گذاشته میشود.

✱ در PM تشخیص مشکل تر است چون مورد راش پوستی را نداریم و فقط ۴ کرایتیریا خواهیم داشت.

DDX:

۱ - اختلالات عصبی (neuromuscular disorders): عمدتاً ضعف عضلانی دیستال میدهند مثل میاستنی گراویس.

همراهی با یک اختلال حسی مثل گزگز یا هایپرپاراستزی دارند. رفلکس های تاندونی مشکل دارد که در صورت مشکل

در Upper motor تشدید رفلکس ها و در صورت مشکل در Lower motor ضعف رفلکس ها را خواهیم

داشت. مگر اینکه بیماری در مراحل پیشرفته ی فیبروز عضلانی باشد که رفلکس ها منفی خواهد بود. ضمناً آنزیم های

عضلانی نرمال است.



۲ - **دیستروفی عضلانی**: شروع در سنین پایین است. زمینه ی ارثی در خانواده وسیر کندی دارد و آنزیم های عضلانی بالا هستند.

۳ - **اختلال در neuromuscular junction**: مثل میاستنی گراویس

۴ - **اختلال اندوکراین**: هایپوتیروئیدی، هایپر تیروئیدی، آکرومگالی، کوشینگ، دیابت و ...

۵ - **داروها**: کلشی سین که در درمان نقرس و بهجت استفاده میشود. هم عصب و هم عضله را درگیر میکند و با افزایش آنزیم های عضلانی همراه است.

کورتیکو استروئیدها. داروهای کاهش دهنده ی چربی (استاتین ها). داروهای ضد ویروسی. الکل. کوکائین. هروئین و ...

۶ - **Steroid disease**: اختلال در متابولیسم چربی ها

۷ - **اختلالات متابولیک**: electrolyte disease -storage disease – nutritional disease- مثل هایپو

منیزی، هایپوناترمی یا هایپوکالمی که باعث ایجاد فلج دوره ای فامیلیال میشود. در این افراد به دنبال مصرف مواد نشاسته ای ورود پتاسیم به داخل سلول بیشتر شده و علائم ظاهر میشود.

۸ - **Miscellaneous**: Other rheumatic disorders - بدخیمی ها - Organ failure

IBM

شایع ترین میوزیت التهابی در سن بالای ۵۰ سال است. بیشتر مردان را مبتلا می کند. در نیمی از موارد دیس فاژی دیده میشود. سیر بسیار کند و چند ساله دارد. آنزیم های عضلانی نهایتا تا ۱۰ برابر افزایش می یابند. درگیری عصب و عضله را با هم داریم. به علت عدم پاسخگویی به کورتیکواستروئیدها پروگنوز ضعیفی دارد. در بیوپسی inclusion body دیده میشود. معمولا با CTD وبدخیمی ارتباطی ندارد.

درمان PM و DM:

۱ - **استروئیدها**: اساس درمان IBM است. (۲ تا ۴ ماه با دوز بالا ۱ mg/kg شروع کرده و ادامه میدهیم تا اینکه سطح آنزیم های عضلانی به میزان طبیعی برگردد یا قدرت عضلانی به طور قابل توجهی بهبود یابد. سپس کورتون را به تدریج قطع می کنیم تا مقاومت نسبت به دارو ایجاد نشود.

۲ - **سایتوکسیک ها**: در موارد مقاومت به استروئید، ایجاد عوارض کورتون، یا عدم امکان کاهش دوز

کورتون به خاطر خطر flare up، میتوان MTX یا AZT تجویز کرد.



۳ - Ig IV: فقط در DM استفاده میشود چون مانع رسوب کمپلمان میشود.

* شایع ترین علت مرگ و میر در میوپاتیت ها ابتدا عفونت وایرال به دنبال مصرف دارو و اختلال ایمنی خود بیمار و سپس اختلال کاردیومیوپاتی و ریوی است.

بیماری شوگرن:

نوعی اختلال التهابی مزمن و ایمنولوژیک که با اختلال عملکرد غدد اگزوکراین و تظاهرات سیستمیک مشخص میشود.

یک اختلال اتوایمیون است که میتواند اولیه باشد = بیماری شوگرن

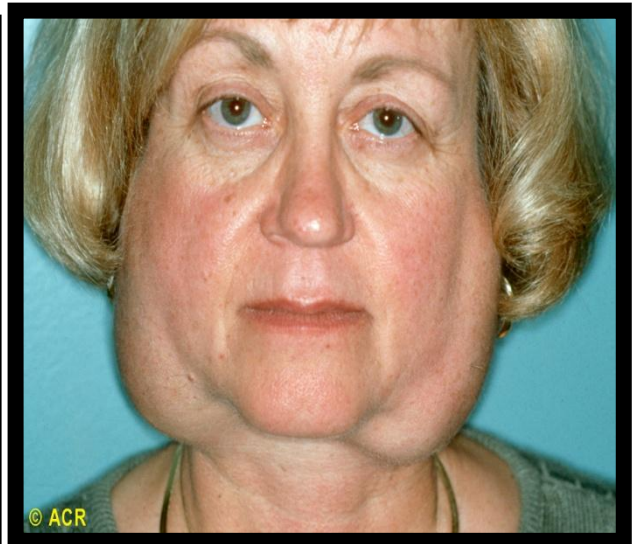
یا ثانویه باشد = سندرم شوگرن. فرم ثانویه در RA، SLE، اسکرودرمی، سیروز صفراوی اولیه و ... دیده میشود که در خانوم ها

شایع تر است. احتمال درگیری غدد لنفاوی نیز در این فرم کمتر است.

غدد برون ریز اصلی که درگیر میشوند:

غدد لاکریمال <خشکی چشم، سوز و ناراحتی چشم، زخم قرنیه، احساس جسم خارجی در چشم و کراتوکانژیکتیویت

غدد بزاقی < کاهش بزاق و گزروستومی، اختلال در بلع و دیسفاژی



اتیولوژی: انفیلتراسیون لنفوسیت T helper در غدد و تخریب غدد.

تشخیص:

۱ - اختلال در غدد اشکی:

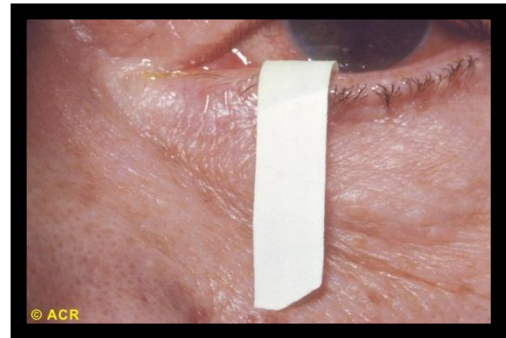


تست Schirmer: کاغذ خشک داخل پلک تحتانی بیمار میگذاریم اگر کمتر از ۵mm طی ۵min خیس شده و تغییر رنگ دهد، کراتوکونژیکتیویت سیکا مطرح میشود.
تست رزبنگال: خراش های قرنیه را مشخص میکند.

۲ - بیوپسی از غدد درگیر: مشاهده ی اینفیلترای غیر عادی در غدد اگزوکراین (بیش از ۵۰ سلول مونونوکلئر در زیر میکروسکوپ)

۳ - بزرگی غدد بزاقی: به خصوص پاروتید، البته غدد تحت فکی هم می تواند بزرگ شود.

۴ - وجود اتوآنتی بادی: ضد هسته مثل ANA, SSA/RO, SSB/La



DDX های بزرگی غدد بزاقی:

- ۱- شوگرن ۲- لنفوم ۳- سارکوئیدوز ۴- HIV ۵- GVH ۶- دیابت طول کشیده

علائم بالینی:

Dry eye

بزرگی غدد بزاقی

در پوست و مخاط: خشکی پوست و مخاط- پورپورای اندام تحتانی به همراه هایپرگاماگلوبولینمی- واسکولیت

لوکوسیتوکلասیک

در کلیه: نفریت توبولی بینابینی- RTA تیپ ۱

سیستم عصبی: نوروپاتی حسی حرکتی محیطی- نوروپاتی حسی تری جمینال- درگیری سیستم عصبی مرکزی (درگیری

در حد لوپوس نیست)

گرفتاری مفصلی-عضلانی: پلی میوزیت، پلی آرتراژ، پلی آرتريت

ریوی: برونشیت مزمن ثانویه به خشکی مجاری هوایی و... (نمای بالینی سرفه)



سایر تظاهرات: لنفوم < در شوگرن در ۴٪ موارد لنفوم می تواند عارضه ی بیماری باشد. لنفوم معمولا از نوع Low grade B cell lymphoma است.

Sicca syndrome manifestation

۱ - Xerostomia: خشکی دهان - زبان خشک و کبابی و قرمز - دیس فاژی - عفونت دهان و لثه - پوسیدگی دندان به خاطر

کاهش بزاق و Trush - IgG

۲ - کراتوکونژیکتیویت سیکا: خشکی چشم و زخم قرینه

۳ - خشکی سایر غدد: nasal dryness و epistaxis - (درد هنگام مقاربت) و خشکی واژینال

روشهای تشخیص سندرم شوگرن :

۱ - علائم کلینیکی ۲- اندازه گیری سطح بزاق

۳-MRI: بزرگی غدد بزاقی ۴- تست سرولوژی: افزایش پروتئین های فاز حاد

۵- اتوانتی بادی ها: Anti SS-A و Anti SS-B و RF و ANA

۶- lymph biopsy: وقتی شک به لنفوم داریم یا وقتی غدد بزاقی به صورت غیر قرینه بزرگ باشند.

۷-dental evaluation

۸- Cryoglobulin و SPEP

۹-ارزیابی RTA ۱۰-Slit lamp exam

۱۱-Salivary flow ۱۲-Scintigraphy

شرایط مرتبط با سندرم شوگرن:

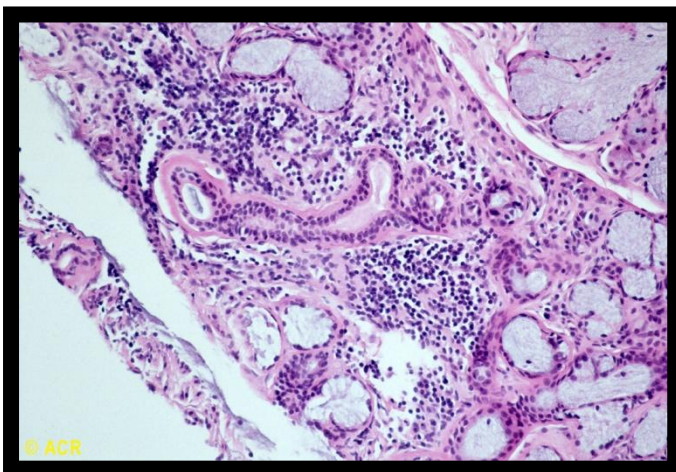
۱ - Connective tissue disease

۲ - هایپوتیروئیدیسم

۳ - هپاتیت اتوایمیون

۴ - کرایوگلوبولینمی

درمان شوگرن:



۱ - برای علائم موضعی:

فقط درمان علامتی انجام میدهیم. شامل: استفاده از عینک آفتابی، اشک مصنوعی، مسدود کردن مجرای اشکی به منظور ممانعت از ورود اشک به بینی، داروهای کولینرژیک مثل پیلوکارپین، افزایش مصرف مایعات به منظور تحریک ترشح بزاق، کاهش مصرف داروهای کاهش دهنده ی بزاق مثل آنتی هیستامین، ضد افسردگی ها و ...

۲ - برای درمان تظاهرات سیستمیک و آرتریت: NSAID، استروئیدها، داروهای ایمنوساپرسیو و ...



- آزادی، ارمان پر سر و صدای تمدن ماست، اما فقط آنهایی که ازش بی بهره بودن، بیشترین آگاهی رو نسبت به آن داشته اند.

دیالوگ ماندگار فیلم Cloud atlas

نگارش: آرزو محتشم

تایپ و صفحه آرایی: زهرا امیریان



ادامه ی مبحث واسکولیت ها ...

میکروسکوپیکی پلی آنژیت :

اپیدمیولوژی :

- بیماری نسبتاً نادری است ، 3.6 در میلیون
- مختصری در آقایان بیشتر دیده می شود.

سن شیوع : 30-50

تظاهرات بالینی : بیماری مولتی سیستم است :

✓ کلیه : در 100% بیماران دیده می شود و مشکل اصلی آنهاست. به صورت Necrotizing Glomerulonephritis

نشان می دهد .

✓ سیستم تنفسی : در 50% افراد. علائم به صورت سرفه (هاریسون: خلط خونی که نشان خونریزی آلوئولیست، در 12%

بیماران دیده می شود. بیماری راه های تنفسی فوقانی و ندول های ریوی اگر وجود داشته باشند تشخیص و گنر خواهد

بود.)

✓ سیستم اسکلتی : آرترالژی و میالژی .

✓ پوست : پورپورای قابل لمس .

✓ سیستم عصبی محیطی : پلی نوروپاتی و یا مونونوریت مولتیپلکس .

✓ علائم عمومی : تب ، کاهش وزن .

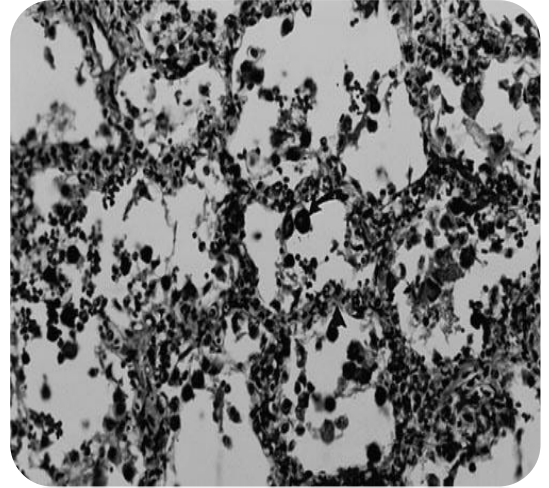
تفاوت MPA(Microscopic PolyAngitis) با PAN(PolyArthritis Nodosa) :

MPA	u
Small/medium arteries, arterioles, venules, capillaries	u
Glomerulonephritis	u
Lungs involved in up to one third	u
ANCA positive ← از نوع pANCA	u
PAN	u
Small/medium muscular artery	u
Renal vascular nephropathy	u
No lung involvement	u
ANCA negative	u

➤ نکته : pANCA در MPA ممکن است مثبت شود . cANCA مختص و گنر است.

درمان : شبیه درمان PAN کلاسیک است . پردنیزولون، سیکلوفسفاماید و ...

شکل 1. درگیری ریه در جریان MAP ، آلوئولها و سپتوم بین آنها، انفیلتراسیون شدید سلولهای التهابی .



HSP (Henoch-Schonlein Purpura) :

نام دیگر : Ig A vasculitis یا پورپورای آنافیلاکتوئید(هاریسون)
از انواع small vessel vasculitis است و با واسطه ی کمپلکس های ایمنی ایجاد می شود .
➤ نکته : شایع ترین نوع واسکولیت در بچه ها محسوب می شود.

اپیدمیولوژی :

- اغلب در بچه هاست (سن 4-7 سال)ولی در شیرخواران و بالغین هم دیده می شود .
- پیک سنی در بچه ها : 3-15 سال .
- Incidence :
- I. در بچه های کمتر از 17 سال : 10-20 در 100,000 درسال
- II. در بالغین : 13 در میلیون درسال
- در پسر بچه ها کمی بیشتر از دختر بچه ها(1.5 برابر)
- در سیاه پوستان کمتر از سفیدپوستان و آسیایی ها
- احتمال ابتلا در زمستان و بهار بیشتر است. چرا ؟ چون یکی از علل این بیماری ، عفونت های ویروسی است .

- اغلب ناشناخته است (ایدیوپاتیک)
- در 50% موارد ، سابقه ی عفونت سیستم تنفسی فوقانی در بچه وجود داشته .
- ممکن است به دنبال واکنش های گزش حشره رخ دهد . Ag های مختلفی در ایجاد آن دخیل هستند .

تظاهرات بالینی :

بیماری مولتی سیستم است ولی چهار عضو بیشتر درگیر می شوند (classic tetrad) :

- I. **Palpable purpura** : شایعترین علامت و معمولاً اولین تظاهر بیمارسیست (نبود علائم پوستی نادر است) .
- II. **Arthralgia** : در 75% بیماران ، پلی آرتراالژی در غیاب آرتريت (هایسون) در مفاصل بزرگ اندام تحتانی (زانو و مچ پا) ، این درد گذراست .
- III. **Abdominal pain** : در 50% بیماران ، ناشی از واسکولیت عروق مزانترو و ایسکمی احشاء است ، عدم درمان ← عوارض .
- IV. **Renal disease** : در 10-50% بیماران . محل ابتلا : گلوмерول .

➤ نکته : بیماری در بالغین شدیدتر بوده و احتمال ایجاد عوارض جدی در آنها بیشتر است . (هایسون : شروع در بالغین با درگیری پوست و مفاصل است و مراجعه با درگیری روده نادر است . درگیری کلیه در بالغین سیری پنهانی و مودی دارد . درگیری میوکارد میتواند در بالغین روی دهد که در کودکان نادر است .)
 ✓ سایر درگیری ها :

- اسکروتوم : در 2-38% موارد
- درگیری سیستم عصبی نادر است (PNS, CNS)
- درگیری چشم به صورت Keratitis و Uveitis که نادر است .

❖ درگیری پوست : پورپورا در مناطق dependent که ورید و کاپیلرها تحت فشار هستند دیده می شود (اندام تحتانی و باتوک) .

پتشی : ریزتراز پورپورا در ناحیه ی باتوک و ران
 پورپورای قابل لمس : در پشت پاها و مچ پا (زانو به پایین)

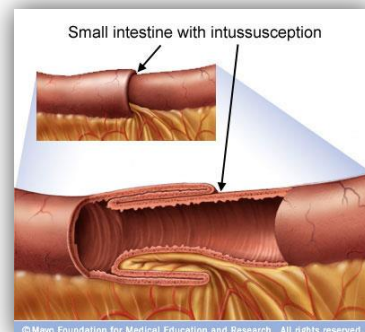
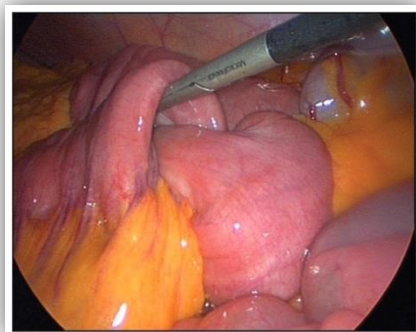


Petechiae in Henoch-Schönlein purpura Clusters of palpable, pruritic petechiae on the thigh of a patient with Henoch-Schönlein purpura. These lesions could be mistaken for thrombocytopenic petechiae.

شکل 2. پورپورای هنوخ - شوئن لاین

❖ درگیری GI: شیوع آن به اندازه ی ضایعات پوستی نیست اما اهمیت آن بیشتر است .

- درد کولیکی شکم همراه با تهوع و استفراغ و اسهال یا یبوست .
- ملنا یا هماتوجزی 25%
- Occult GI bleeding 50%
- از عوارض نادر ولی مهم : **Intussusception** (پرولاپس یک قسمت از روده به داخل مجرای گوارشی بخش مجاور) ، Cholecystitis ، Pancreatitis .



شکل 3 . Intussusception

❖ **درگیری کلیه :** گلومرولونفریت خفیف، که منجر به پروتئینوری و همچوری میکروسکوپی و RBC cast می شود.

اغلب خفیف وبدون علامت و فقط افزایش کراتینین داریم. گاهی شدیدتر شده به صورت سندروم نفروتیک، HTN یا ARF تظاهر می یابد.

در بچه ها در 95% موارد پروگنوز خوب است (یک تا چند هفته درمان می کنیم و بیمار خوب می شود. در بالغین تا 30% احتمال عود وجود دارد). در 5% به سمت نارسایی کلیه پیش می رود.

➤ **نکته :** درصد crescent در بیوپسی کلیه نشان دهنده ی شیفت به سمت نارسایی است (انجام بیوپسی به ندرت برای تشخیص مورد نیاز است اما در تعیین پروگنوز اهمیت دارد).

تظاهرات آزمایشگاهی :

▪ افزایش WBC و ESR که اختصاصی نیستند .

▪ افزایش Iga سرم (50-70% موارد) که بسیار اختصاصی است.

▪ PLT & PT نرمال

▪ U/A : RBC & WBC Cast و پروتئینوری

تشخیص :

✓ در بچه ها بر اساس علائم بالینی است (تتراد).

✓ در بالغین چون نادر است در تشخیص افتراقی با سایر واسکولیت ها قرار می گیرد.

تشخیص قطعی در بالغین : بیوپسی ← اغلب از پوست (مشاهده ی رسوب Iga در جدار رگ)

از کلیه (مشاهده ی رسوب Iga در مزانژیوم با میکروسکوپ IF) ←

هیستولوژی :

✓ میکروسکوپ معمولی : دیدن واسکولیت (مخصوص این بیماری نیست و در تمام واسکولیت های درگیرکننده ی عروق کوچک می تواند وجود داشته باشد).

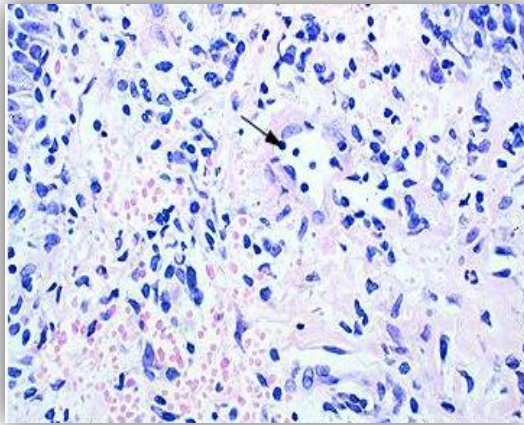
Leukocytoclastic vasculitis : 1. انفیلتراسیون جدار رگ با سلولهای التهابی (معمولاً PMN)

2. تکه تکه شدن لکوسیت ها در نسج

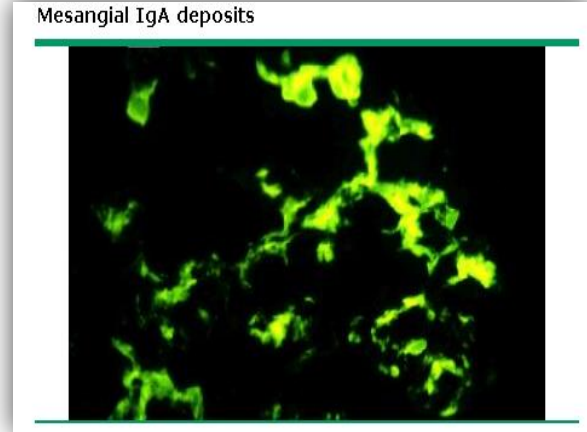
Necrotizing small vessel vasculitis : ممکن است دیده شود.

✓ میکروسکوپ ایمونوفلورسانس : اختصاصی تر است و رسوب Iga در جدار رگ، پوست و گلومرول دیده می شود.

➤ **نکته :** اگر فقط کلیه درگیر باشد، به آن *Iga نفروپاتی* می گویند که نوع سیستمیک آن هَنوخ_شوئن لاین است.



شکل 5. لکوسایتوکلاست



شکل 1. رسوب IgA در مزازیوم با میکروسکوپ IF

پیش آگهی :

- بهبودی کامل رادر 95% بچه ها و 90% بالغین داریم؛ حتی اگر درمان دارویی نکنیم هم ممکن است بهبودی حاصل شود، مگر اینکه درگیری GI داشته باشیم که حتماً باید درمان شود.
- افرادی که درگیری کلیه در آنها شدیدتر است (سندروم نفروتیک) ممکن است به سمت CRF بروند.
- در افرادی که اسکروفیبروز در بیوپسی کلیه ی آنها دیده شده احتمال ایجاد مشکلات کلیوی مزمن بالاست و پروگنوز خوبی ندارند.

درمان :

- در بسیاری از موارد درمان خاصی لازم نیست، مثلاً فقط علائم پوستی داشته باشیم (conservative therapy)
- درد مفصل : NSAID
- اگر علائم شدید باشد (علائم شدید پوستی، نفریت و یا درگیری شدید GI) : گلوکوکورتیکوئیدها و داروهای سایتوتوکسیک

: Hypersensitivity vasculitis

- از خانواده ی small vessel vasculitis است و با واسطه ی کمپلکس های ایمنی ایجاد می شود.
- ورود آلرژن به بدن ← تولید Ab با مکانیسم های ازدیادحساسیتی (اغلب IgA) ← ایجاد ایمنو کمپلکس ها ← رسوب در بخشهای مختلف

اپیدمیولوژی :

- انسیدانس : 18-30 در میلیون

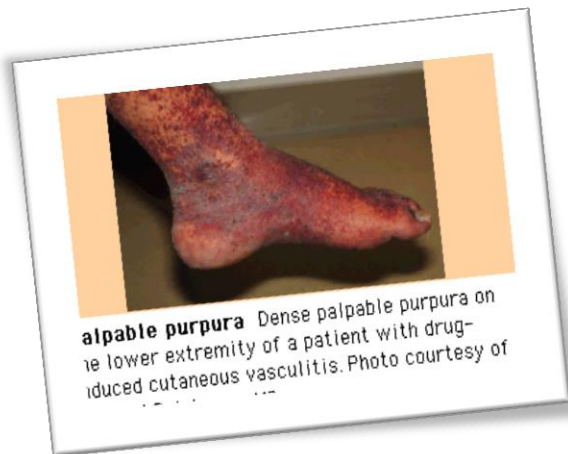
- سن : 37-59 (قبل و بعد این سن هم ممکن است ولی نادر)
- در زن و مرد به یک نسبت

اتیولوژی :

- ایدیوپاتیک
- داروها (پنی سیلین، تiazیدها، NSAID، سولفونامیدها و...) ← سابقه ی دارویی بررسی شود.
- واکسیناسیون : بویژه واکسن هپاتیت B
- عفونت ها : بویژه عفونت های ویروسی

تظاهرات بالینی :

- ابتلای پوست شایع است (33%) :
- به صورت پورپورای قابل لمسی که کف دست، کف پا و مخاط را درگیر نمی کند.
- کهیر: در همه ی واسکولیت ها دیده می شود و در این نوع شایع است. (هاریسون: سایر تظاهرات پوستی واسکولیت از جمله ماکول، پاپول، وزیکول، بول و ندول زیر پوستی که می تواند خارش دار یا دردناک باشد هم ممکن است دیده شود. در افرادی که قادر به حرکت هستند در اندام تحتانی و در افرادی که در بستر هستند در منطقه ی ساکرال)
- *علت کهیر معمولاً آلرژی است که کمتر از 24 ساعت طول می کشد. اگر بیش از 48 ساعت طول کشید باید به واسکولیت فکر کنیم.
- علائم عمومی مثل تب
- آرتراژی، لنفادنوپاتی، ابتلای احشاء (بویژه کلیه و GI)



شکل 7. پورپورای قابل لمس؛ واسکولیت ازدیاد حساسیتی. شکل 6. کهیر؛ واسکولیت ازدیاد حساسیتی.

علائم آزمایشگاهی :

- ESR افزایش و کمپلمان کاهش می یابد .
- ANCA منفی

- بیوپسی ← میکروسکوپ نوری ← واسکولیت لکوسیتوپلاستیک

درمان :

- i. حذف Ag و درمان بیماری زمینه ای.
- ii. بسته به اینکه بیمار چه مشکلاتی داشته باشد از درمان جزئی تا پیشرفته متفاوت است.
 - مشکل پوستی خودمحدودشونده : هیچ درمانی به جز درمان علامتی.
 - مشکل پوستی پایدار: Corticosteroids, Antihistamines, Colchicine, Dapsone.
 - هیدروکسی کلروکین، NSAID.
 - درگیری احشاء در نوع ایدیوپاتیک: گلوکوکورتیکوئیدها.

: Cryoglobulinemia vasculitis

کرایوگلوبولین ها : gهای تک دودمانی یا چنددودمانی قابل رسوب درسرما (معمولاً 30 درجه) ← بسته شدن

میکرووسل ها و ایجاد واسکولیت (small vessel vasculitis)

در موجودات خونگرم، دمای مرکزی بدن ثابت است (37 درجه). درهوای سرد احتمال اینکه نمای انتهاها به 30 درجه برسد، زیاد است. این Abها درهوای سرد ودرانتهاها (microvessels) رسوب می کنند و موجب التهاب و علائم مربوط به آن می شوند. دمای محیط که بالا می آید، اگرآسیب وارد شده شدید نباشد، علائم بهبود می یابد.

تظاهرات بالینی :

✓ علائم ناشی ازرسوب کرایوگلوبولین :

- سیانوز انتهاها (Acral Cyanosis), Necrosis, Ulceration

سیانوز مرکزی : سیانوز انتهاها و مخاط

محیطی : سیانوز فقط انتهاها

دلیل سیانوز : بسته شدن میکرووسل ها ← بازگشت وریدی ضعیف و باقی ماندن خون درکاپیلرها ←

مصرف O₂ ها و ایجاد سیانوز.

- Reynaud's phenomenon

✓ علائم ناشی ازایمونوکمپلکس ها : پورپورا، نوروپاتی، دردمفصل، نفریت.



این بیماری سه تیپ دارد :

1. 10% موارد را شامل می شود :

- فقط یک جزء مونوکلونال دارد که معمولاً IgM است.
- علل : بدخیمی های هماتولوژیک، بیماری های پرولیفراتیو مثل : مالتیپل میلوما، لنفوم (CLL و AML)، ماکروگلوبولینمی (Waldenstrom's macroglobulinemia)
- علائم : ایسکمی انگشتان، پدیده رینود.

2. به آن تیپ mix گفته می شود .

- دوجزء دارد : مونوکلونال (معمولاً IgM) ، پلی کلونال (معمولاً IgG)
- شاسعترین علت : هپاتیت C (50%)
- سایر علل : دیگر عفونت های ویروسی، بدخیمی های خونی، برخی بیماریهای روماتیسمی.

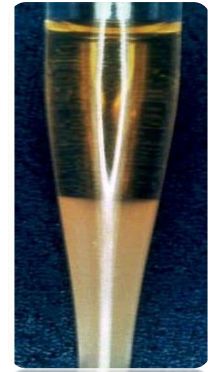
3. دوجزء پلی کلونال دارند : IgM پلی کلونال ، IgG یا IgA پلی کلونال.

علل : عفونت های مزمن، بیماری های روماتیسمی مزمن و سایر بیماری های التهابی.

نکته : malignancy ها بیشتر مونوکلونال هستند .

تشخیص : آزمایشگاهی است؛ بررسی سرم از نظر وجود کرایوگلوبولین و تعیین نوع آن.

هاریسون : RF تقریباً همیشه مثبت است. در همه ی بیماران آزمایش جهت جستجوی Ab های هپاتیت C و RNA ویروس انجام می شود.



شکل 2. رسوب کرایوگلوبولین

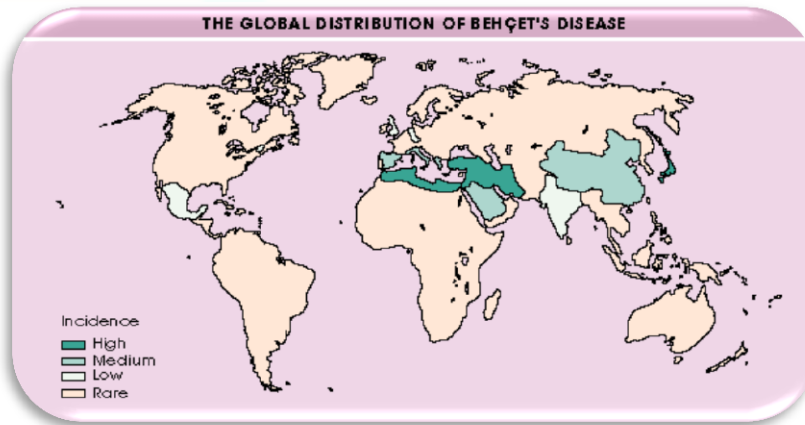
: Behcet's disease

تاریخچه : Hulusi Behcet یک متخصص پوست اهل ترکیه بود که یک سندرم عودکننده و مزمن را توضیح داد :

- آفت های دهانی
 - آفت های ژنیتال
 - درگیری چشم به صورت Uveitis
- ← بیماری مولتی سیستم است.

اپیدمیولوژی :

- در کشورما شایع است . شایعترین نوع واسکولیت در کشورما و بسیاری کشورهای دیگر است.
- در زن و مرد به یک نسبت
- سن آغاز : 20-40 (بالغین جوان)
- احتمال ابتلا در بچه ها کم (1-2%)
- در تمام دنیا هست ولی بیشتر در مسیر جاده ی ابریشم! (اطراف دریای مدیترانه، ترکیه، ایران، عراق، ژاپن، آسیای دور)



u

شکل 3. مسیر جاده ی ابریشم؛ پراکندگی بیماری بهجت.

اتیولوژی : ناشناخته مثل سایر بیماریهای اتوایمیون (ایدیوپاتیک)

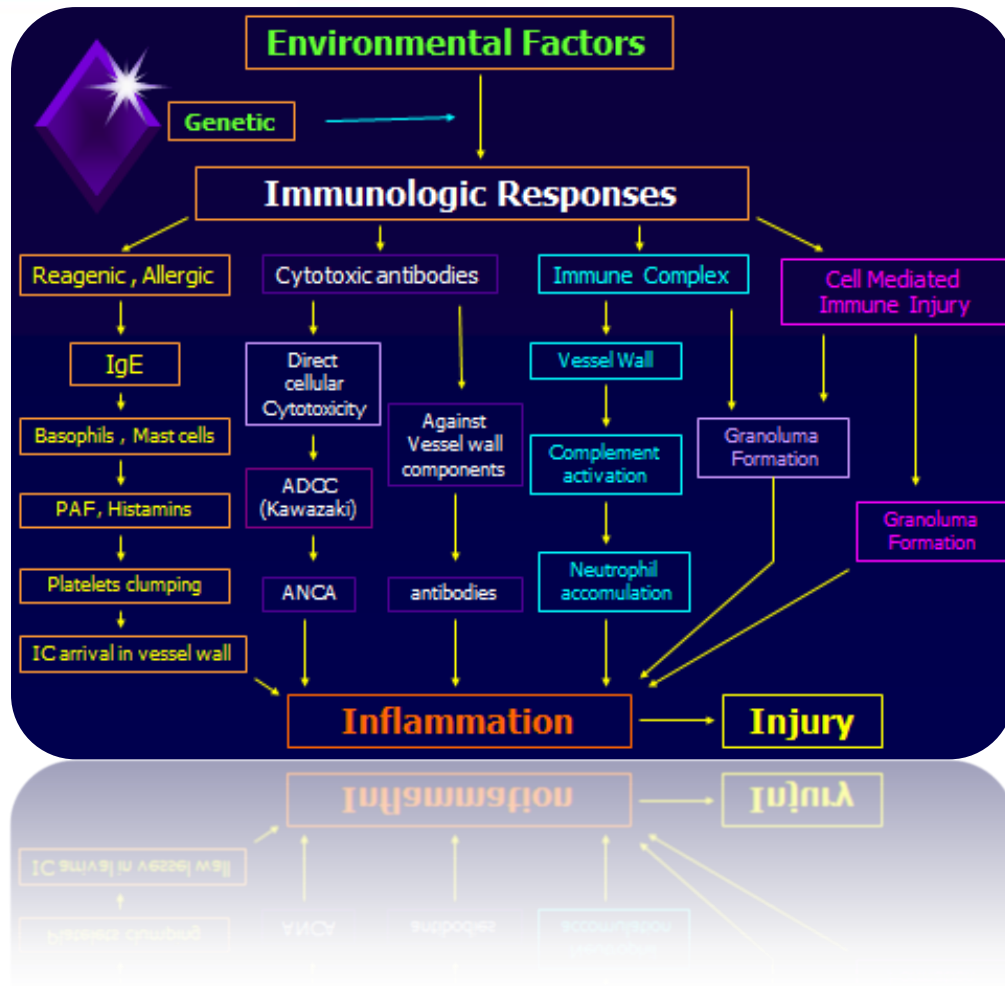
پاتوژنز :

به طور خلاصه : زمینه ی ژنتیکی + عامل خارجی + اختلال در سیستم ایمنی ← فعال شدن ایمنی هومورال و سلولار ← آسیب و التهاب رگ و ایجاد علائم بالینی .

✓ زمینه ی ژنتیکی : دو ژن HLA-B₅ (در ایران 33% جمعیت و 55% بهجتی ها! این ژن را دارند) و HLA-B₅₁

➤ نکته : اینگونه نیست که هرکس این HLAها را داشت مبتلا می شود، ولی در صورت ابتلا بیماری آنها شدیدتر خواهد بود.

✓ عوامل محیطی : استرپتوکوک، استافیلوکوک، مایکوباکتریوم، مواد شیمیایی، ویروس ها... که البته اثبات نشده اند.



✓ مکانیسم ها :

- Crossreacting antigens : تشابه بین Ag های خودی و خارجی ← واکنش بین Ag خودی با Ab.
- Cellular immunity : ایمنی سلولی با واسطه ی سلول های T
- Immune complex & Autoantibody formation
- Neutrophil activation : PMN بیش از حد معمول فعال می شود.
- Cytokines : IL-4, IL-10, and IL-13

تظاهرات بالینی :

- شایعترین علامت : آفت های دهانی (97-99%)
- آفت ژنیتال و اسکارناشی از آن (75%)
- پاپول و پوسچول در پوست
- اریتم ندوزا
- درگیری مفاصل به صورت آرتریت (30-50%)

- درگیری چشم به صورت Uveitis (50%) ← از اهمیت ویژه ای برخوردار است چراکه باعث کاهش بینایی و حتی نابینایی می شود.(حتماً باید درمان شوند)
- ترومبوفلیت سطحی و عمقی
- علائم با شیوع کمتر : انسداد و آنوریسم در شریان ها ، ابتلای CNS ، DVT ، ابتلای GI.

Table 1 Frequency and epidemiology of the clinical manifestations of Behçet's syndrome.

Manifestation	Frequency (%)
Oral ulcers	97-99
Genital ulcers	~85
Genital scar	~50 (more frequent in males)
Papulopustular lesions	~85
Erythema nodosum	~50
Pathergy reaction	~60 (predominantly in Mediterranean countries and Japan)
Uveitis	~50
Arthritis	30-50
Subcutaneous thrombophlebitis	25
Deep vein thrombosis	~5
Arterial occlusion (aneurysm)	~4
CNS involvement	~5
Epididymitis	~5
Gastrointestinal lesions	1-30 (more frequent in Japan)

Abbreviation: CNS, central nervous system.

❖ آفت دهانی :

- قسمتی از مخاط دهان قرمز و ملتهب شده، و در مرکز آن نکروز گرد یا بیضی به رنگ سفید یا سفید مایل به کرم یا خاکستری دیده می شود.
- چند cm تا چند mm
- متعدد یا منفرد
- همیشه دردناک
- در هر قسمتی از دهان و حلق می تواند باشد.(بیشتر در lips, gingiva, buccal, tongue و کمتر در (palate, oropharynx)
- معمولاً بدون برجای گذاشتن اسکار خوب می شود؛ ولی عودکننده بوده و به دفعات در سال ایجاد می شود.

➤ نکته: تقریباً تمام کسانی که بیماری بهجت دارند، آفت دهانی دارند؛ ولی تعداد کمی از کسانی که آفت دهانی دارند، بیماری بهجت دارند(1%).



شکل 4. آفت دهان در زبان و لب و لثه؛ در جریان بیماری بهجت.

❖ آفت ژنیتال :

- در مردان دردناک؛ در زنان در قسمت پوستی دردناک و در قسمت مخاطی بدون درد.
- در قسمت پوستی اسکار ایجاد می شود.

➤ نکته : 70% علت آفت ها ایدیوپاتیک است؛ از علل شناخته شده می توان کمبود Vit B₁₂ ، فولات، آهن، انتروپاتی ناشی از گلوتن (سلیاک)، IBD، التهاب روده و بهجت (1% علل آفت) را نام برد.



شکل 11. آفت ژنیتال؛ در جریان بیماری بهجت.

➤ DDX زخم ژنیتال :

- هرپس، سفلیس (امروزه نادر است)، تروما، عوارض دارویی
- Precarcinoma (Bowen's disease)
- کارسینوم های پوستی (BCC, SCC)
- سندرم رایتر (توضیح بیشتر: نوعی از آرتریت راکتیو که آن را بعنوان مجموعه ای از علائم مختلف توصیف کرده اند و در این بین سه علامت عمده آرتریت (Arthritis)، اورتریت غیر گونوکوکی و التهاب چشم (کنژکتیویت یا یوئیت) تشکیل تر یاد مشخص این سندرم را می دهند).
- بیماری کرون

- بهجت

❖ ابتلای چشمی : (60-70%)

هرکجای چشم را می تواند درگیر کند. (هاریسون : پان یووئیت دوطرفه ی جوشگاه گذار هولناک ترین عارضه است چراکه به سرعت به سوی کوری پیشرفت می کند.)

- Anterior Uveitis : در 10% موارد دیده می شود و برای بهجت! اختصاصی است.

- Posterior Uveitis : در نهایت منجر به کوری می شود (شایع در ژاپن).

- Hypopion : تجمع چرک و سلول های التهابی در اتاقک قدامی

- Conjunctivitis

- Corneal ulceration

- Papilitis, Arteritis : درگیری شریان های ته چشم. (ممکن است به دلیل التهاب ایجاد شده در

عروق ته چشم، نشت پلاسما و خون را از کاپیلرهای ته چشم داشته باشیم).



شکل 5 . Hypopion . وجود چرک در اتاقک قدامی چشم؛ در جریان بیماری بهجت.

❖ درگیری مفاصل : (50%)

- اغلب متناوب (عود می کند)

- یا مهاجر (یک مفصل خوب می شود و بعد از مدتی مفصل دیگری درگیر می شود).

- درگیری یک یا چند مفصل

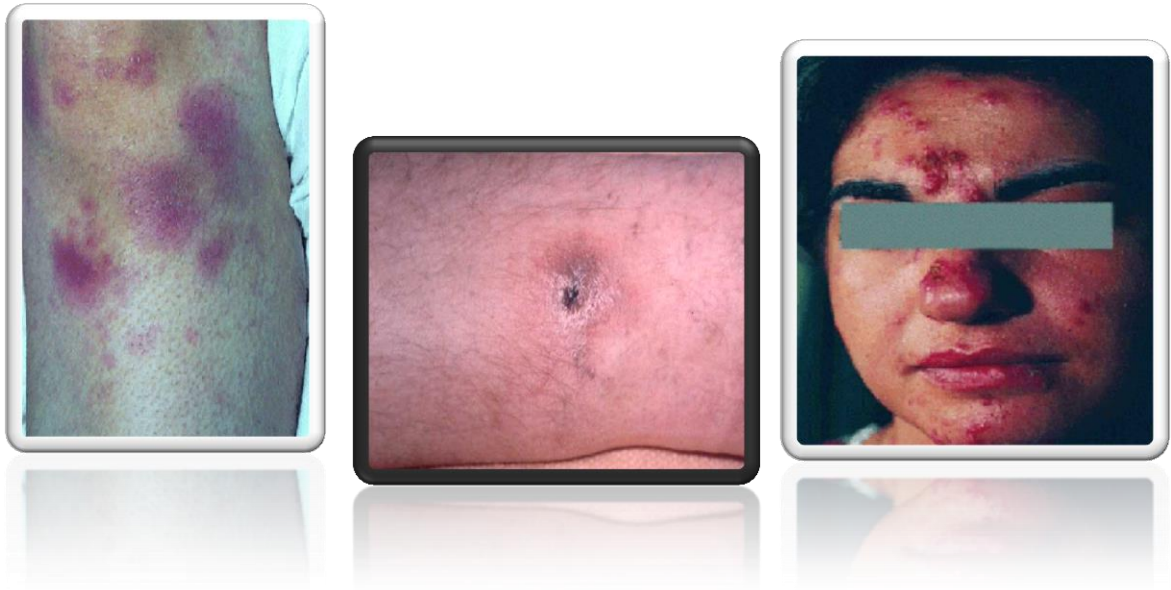
- بیشتر زانو، مچ پا، آرنج و مچ دست.

- معمولاً غیرقرینه (درگیری قرینه به شکل RA نادر است)

- باعث تخریب مفصل نمی شود.

❖ درگیری پوست : (80%)

- اریتم ندوزا (التهاب چربی زیرپوست)
 - اگزانتهم شبه آکنه (شدیدتر از آکنه ی معمول)
 - فولیکولیت (پوسچول کوچک که در مرکز آن مو است) و سودوفولیکولیت (شبه فولیکولیت ولی بدون مو در مرکز)
 - واسکولیت، سندرم سوویت، پیودرما گانگرنوزوم (نادر)
 - واکنش دهی التهابی پوست نسبت به هرگونه خراشیدگی یا تزریق داخل پوستی سالیین (آزمون pathergy) یک تظاهر شایع و اختصاصی است.
- نکته : آفت پوستی خیلی نادر است و در صورت وجود، به نفع بهجت است.



شکل 6 . به ترتیب از راست به چپ : ضایعات شبه آکنه، پوسچول بعد از خراش (آزمون پترژی)، اریتم ندوزا.

❖ درگیری نورولوژیک : (5-10%)

- در کشور ما کمتر دیده شده
- سردرد (52%)
- منگوانسفالیت (28%)
- افزایش فشاردرون جمجمه ای به دلیل ترومبوز سینوس ها (20%)
- درگیری اعصاب کرانیال
- صرع، آتاکسی منچه ای، پارزی (فلج ناقص و کم شدت)، علائم اکستراپیرامیدال

❖ درگیری سیستم عروقی : (30%)

- هم شریان و هم ورید را می تواند درگیر کند.

- شایع ترین آن واسکولیت است؛ انواع دیگر از جمله ترومبوفلیت سطحی و عمقی (آمبولی در این حالت نادر است چون محکم به جدار رگ چسبیده است) هم محتمل هستند.
- درگیری شریان ها : ترومبوز ، آنوریسم
- درگیری IVC و SVC وعلائم مربوط به این درگیری. برجستگی عروق پوست شکم را در انسداد IVC داریم (کولترال ها متسع شده تا خون را درناژ



شکل 7 . برجستگی عروق پوست شکم به دلیل انسداد IVC؛ در جریان بیماری بهجت.

تظاهرات آزمایشگاهی :

- آزمایش خاصی که اختصاصی باشد وجود ندارد.
- ممکن است ESR و CPR بالا باشد.

Pathergy test : افزایش واکنش نسج به آسیب

- در حالت نرمال التهاب متناسب با شدت سبب است. پاسخ التهابی بیش از حد و نامتناسب با شدت آسیب اساس این آزمون می باشد؛ که علت آن افزایش فعالیت PMN است.
- روش تست : سرسوزن را در نسج بیمار کرده و بیرون می آوریم، بعد از 24-48 ساعت بررسی می کنیم؛ با مشاهده ی پاپول یا پسچول قابل لمس تست مثبت تلقی می شود.
 - تست پاترژی مثبت در ژاپن و ترکیه زیاد دیده می شود، در ایران تا 30%، و در کشورهای غربی کمتر.



شکل 8 . pathergy test

تشخیص :

هیچ یافته ی بالینی و آزمایشگاهی اختصاصی برای این بیماری نداریم؛ بنابراین از معیارهای تشخیصی استفاده می کنیم:

- | | | | |
|---|----------------|---|--------------|
| 1 | -آفت دهانی | 1 | -ابتلای عروق |
| 2 | -آفت ژنیتال | 2 | -ضایع ی چشمی |
| 1 | -ضایعه ی پوستی | 1 | -تست پترژی |

★ حداقل سه امتیاز ← احتمال ابتلا به بهجت < 90% (حساسیت این معیار 90% است).

➤ **نکته :** هرکسی که مشکوک به این بیماریست را از لحاظ بیماری هایی نظیر: لوپوس، رایتز، بیماریهای التهابی روده و... هم بررسی می کنیم.

درمان :

نسبت به شدت بیماری متفاوت است. (بیماری یک طیف است از خفیف تا کشنده) :

- ✓ انواع خفیف : NSAID, Dapsone, Levamisole
- ✓ انواع شدید : کورتیکواستروئیدها و داروهای سایتوتوکسیک.

همه می پرسند ...

چيست در نغمه / ميهيم آب ۱؟

چيست در همه / دلکش برگ ۱؟

چيست در باز / آغ ابر سپيد ۱؟

رو اينج آب آرام بندر... که تو را مر برد اينگونه به زرفا / خيال ...

نه به ابر ، نه به آب ، نه به برگ ، نه به اينج آب آرام بندر :

منج به اينج جمله نمر اندرستم

به تو مر اندرستم ... ابر سرايا همه فوسر ، تک و تنها به تو مر اندرستم ...

تو بردانج اينج را ؛ تنها تو بردانج ،

تو بهانج با منج ؛ تنها تو بهانج ...

قهه / ابر هوا را تو بفوانج ؛ دردل ساغر هستر تو بهوشر ؛

منج همينج يک نفس از جرمه / جانم باقيست ؛

آخريمنج جرمه / اينج جام تهر را تو بنوشر ...

فردوخ مشير

نگارش : کيميا فاضلي

ويراستاري و تايپ : ريحانه زاهدي

Seronegative spondyloarthropathies

دسته ای از بیماری های مفصلی خودایمن یا اتوایمیون هستند و به این علت به آنها می گوئیم سرونگاتیو که مارکهای اتوآنتی بادی مثل RF و Anticcp و ANA و ... در این ها منفی است.

تعریف: بیماری اتوایمیون است. در افرادی ایجاد می شوند که استعداد ژنتیکی داشته باشند.

(در بیماری هایی که قبلاً تدریس شده نیز گفته شده که بیماری های اتوایمیون در زمینه استعداد ژنتیکی ایجاد می شوند اما بیماری های سرونگاتیو نسبت به همه ی بیماری های اتوایمیون به جز FMF یا همان تب فامیلی مدیترانه ای بیشترین زمینه ی ژنتیکی را دارند.)

۲ مشخصه مهم دارند: synovitis و enthesitis: محل اتصال تاندومها به استخوان ها دچار التهاب می شود.

این دسته از بیماری ها شامل چند زیر گروه می شوند که تفاوت این ها با هم در تابلوی presentation و عامل زمینه ای اولیه ای است که باعث شروع بیماری می شود ولی در عمل ، پاتوژنز همگی تقریباً مشترک است این بیماری ها شامل:

Ankylosing spondylitis (سردسته)

Reactive arthritis

Enteropathic spondyloarthropathy (وابسته به IBD)

Psoriatic arthritis (همراه با بیماری پسوریازیس پوستی)

Undifferentiated spondyloarthropathy

بیماری هایی که در هیچکدام از ۴ زیر گروه اول قرار نمی گیرند چون نه کرایتریای AS را دارند ، نه IBD زمینه ای دارند و نه یک پسوریازیس زمینه ای و نه معیارهای آرتريت راکتیو در زیر گروه آخر قرار می گیرند.

مشخصات:

یک مشخصه ی مهم این بیماری ها این است که یک وابستگی ژنتیکی دارند که استعداد ژنتیکیشان را نشان می دهد و بین همه ی انواع و اقسام ژن های مختلفی که در مورد این بیماری شناخته شده و متعدد هستند ، از همه پر رنگ تر $HLA B_{27}$ است یعنی بیمارانی که به این بیماری مبتلا می شوند اغلب $HLA B_{27}$ مثبت هستند ولی این HLA نه شرط لازم است و نه کافی. یعنی بیمارانی هستند که به این بیماری مبتلا می شوند ولی HLA^+ نیستند و از طرفی فقط ۲-۳٪ افراد HLA^+ جامعه مبتلا به این دسته از بیماری ها می شوند.



نکته: $HLA B_{27}$ جزء class I است و این کلاس بیشتر با $CD_8 Tcell$ واکنش می دهند ولی در RA واکنش با CD_4 غالب است چون HLA آن HLA DR است.

پس: ❶ ارتباط با $HLA B_{27}$

❷ سابقه ی فامیلی (در این ها نسبت به بقیه ی بیماری های رماتیسمی می تواند مثبت تر باشد).

❸ آرتریت پریفرال

❹ Sacroiliitis

❺ Enthesopathy

❻ منفی بودن RF و بقیه ی مارکرهای اتوایمیون در نتیجه دچار ندول روماتوئید و بقیه علائم بیماری RA هم نمی شوند.

❼ تظاهرات خارج مفصلی:

این دسته از بیماری ها هم مثل بیماریهای RA تظاهرات خارج مفصلی دارند یعنی علاوه بر مفصل، خارج مفصل هم مبتلا می شود. طبق معمول بافت هایی که از نظر ساختاری با سینوویوم شباهت دارند امکان ابتلا در این بیماری ها را دارند که بعداً اشاره خواهد شد.

❽ شیوع بیشتر در آقایان: اکثر بیماری های اتوایمیون که قبلاً گفته شده در خانم ها شایع تر بود مثل لوپوس، RA، اسکلرودرمی، میوزیتها و ... ولی سرونگاتیوها معمولاً شیوعشان در آقایان بیشتر است.

نکته: بعضی از انواع سرونگاتیو، مثل انواع وابسته به IBD یا پسوریازیس از شیوع این بیماری های زمینه ای در خانم ها و آقایان تبعیت می کنند ولی خود AS و آرتریت راکتیو در آقایان شایعتر است.

Ankylosing spondylitis & other SpA

همانطور که گفتیم عوامل ژنتیکی و غیر ژنتیکی در ایجاد AS موثر هستند. ما می دانیم که عوامل محیطی در ایجاد بیماری های اتوایمیون نقش زیادی دارند به خاطر تفاوت های جغرافیایی، آب و هوایی و بیماری هایی که در افراد نژاد فاقد یک بیماری خاص به دنبال مهاجرت ایجاد می شود، ثابت شده که این بیماری ها با عوامل غیر ژنتیکی هم ارتباط دارد. مثلاً در لوپوس ← UV، RA ← عفونت ها، سرونگاتیوها ← عفونت ها علاوه بر $HLA B_{27}$ عوامل وابسته و غیر وابسته به MHC در ایجاد بیماری نقش دارند.

در این بیماری هم ایمنی Innate و هم ایمنی adaptive فعال می شود.

نکته: زمانی گفته می شد، در زمینه ی بیماری های اتوایمیون، سیستم adaptive ایجاد

کننده بیماری است ولی الان مشخص شده در تمام این بیماری ها سیستم Innate فعال می



شود و ایمپالس هایی که به سیستم adaptive می فرستد دیگر محدود نمی شود و سیر التهاب را به خود ایمنی تبدیل می کند. عواملی که باعث می شوند بیماری های خود ایمنی فعال شوند ، میکروب های شناخته شده ای هستند مثل کلامیدیا، یرسینیا، سالمونلا، شیگلا (آرتریت راکتیو) و ... که ارتباطشان خیلی خوب ثابت شده است.

☑ در بیماری لوپوس EBV مهم است (ویروسی) ولی در این دسته از بیماری ها تا الان عوامل باکتریال مهم تر بوده اند.

HLA B₂₇

در مورد HLA B₂₇، تئوری های مختلفی وجود دارد که یکی از آن ها این است: HLA یک B pocket دارد که به پپتیدهای میکروبی می چسبد.

B₂₇ ساب تایپ های خیلی مختلفی دارد و همه ساب تایپ ها با AS ارتباط ندارند، حتی بعضی از ساب تایپ ها در مقابل AS protective هستند به همین خاطر است که هر کسی + B₂₇ باشد، AS₊ نیست.

☑ ۹۰٪ بیماران AS می توانند + B₂₇ باشند ولی ۱۵-۵٪ افراد جامعه + B₂₇ هستند و از این ها درصد کمی AS می گیرند بنابراین همانطور که گفته شد وجودش شرط لازم و کافی نیست.

☑ در مجموع نقش این HLA در ایجاد AS، ۳۰-۵۰٪ است. اما در توارث های مندلین یک penetration، بر حسب اتوزومال غالب یا مغلوب می تواند بین ۵۰ تا ۱۰۰٪ نقش داشته باشد.

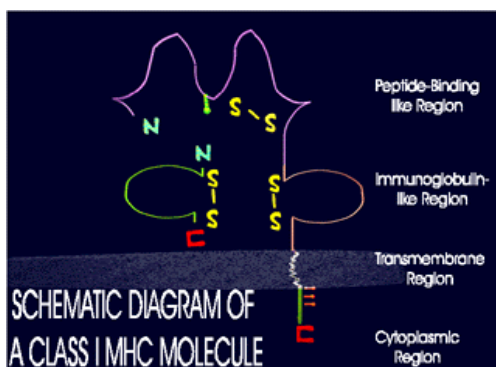
☑ کمتر از ۵٪ یا حتی ۳٪ افراد + B₂₇، AS می گیرند.

☑ اگر فردی + B₂₇ باشد و یک فامیل درجه یک مبتلاء به AS داشته باشد، احتمال ابتلا به بیماری خیلی بیشتر می شود، این

نشان می دهد عوامل ژنتیکی جز B₂₇ هم در ایجاد بیماری نقش دارند.

HLA های کلاس ۱ معمولاً با یک پا داخل سلول قرار می گیرند و دارای یک

cleft هستند، جایی که معمولاً Pro داخلش قرار می گیرد.



چند تئوری درباره پاتوژنز بیماری و نقش B₂₇:

۱- The arthritogenic peptide hypothesis

این فرضیه بر اساس molecular mimicry است.

یک سری پپتیدهایی هستند که در واقع با HLA B₂₇ نشان داده می شوند که این پپتیدها

در درجه اول میکروب ها هستند و بعد B₂₇ توانایی این را دارد که پپتیدهای خودی بدن را هم



برای CD_8 هایی که به آن حساس شده اند *present* کند و بالطبع پروسه ی اتوایمیون ادامه پیدا می کند.

۲- Self association of B_{27} molecule

گاهی B_{27} refolding پیدا می کند یعنی نمای اولیه اش به هم می خورد و بدن این B_{27} را که یک fold جدید به آن اضافه شده ، به عنوان یک پاتوژن خارجی می شناسد و علیه آن واکنش می دهد (فعال شدن Tcells).

۳- Enhanced bacterial survival

بیان می کند ، survival باکتری به عنوان عامل ایمونوژن در بدن کسانی که $B_{27} +$ هستند، بیشتر از افراد نرمال است. مثلاً دیده شده سالمونلا در بدن این افراد بیشتر زنده می ماند و سیستم ایمنی را بیشتر تحریک می کند و این منجر به ایجاد پروسه ی اتوایمیون می شود.

۴- Recognition of B_{27} as an auto-antigen

یعنی بدن B_{27} را به عنوان اتوآنتی ژن می شناسد. می تواند از طریق CD_4 Tcell وقتی به عنوان HLA class II *present* می شود به عنوان اتوآنتی ژن شناخته شود و بعد این پروسه ی خود ایمن را ایجاد کند.

این ۴ تئوری، تئوری هایی هستند که تا کنون در مورد اهمیت و نقش $HLA B_{27}$ در ایجاد بیماری AS به نتیجه رسیده است.

پنداستاد: فیزیوپاتولوژی را خوب بخوانید تا بتوانید خوب تشخیص دهید چه دارویی را کجا تجویز کنید. مثلاً در بیماری RA بیشتر CD_4 و در لوپوس و AS CD_8 درگیر است و اینجاست که می فهمید چرا RA را با 5mg کورتون می توانید کنترل کنید ولی به AS هر چه کورتون بدهید جواب نمی دهد چون کار کورتون این است که CD_4 را به CD_8 تبدیل کند، بنابراین روی بیماری هایی که پاتوژنشان CD_4 است خوب اثر دارد.

دیگر ژن های مرتبط با AS:

other MHC genes : MHCII , MICA , TNF , $B_{60,38,39}$

Non MHC genes : IL-1 , IL-6 , TGF- β , ...

پس چی شد؟ یک فرد با استعداد ژنتیکی به این بیماری من جمله $HLA B_{27} +$ یا HLA کلاس دیگری در معرض یک عامل محیطی مثل عفونت های باکتریال از جمله GI و دستگاه ادراری قرار می گیرد و این باعث می شود سیستم ایمنی تحریک شود

(این واکنشی است که همه ی ما نشان می دهیم یعنی عفونت ایجاد شده و واکنش ایجاد می

شود) و بعد به دنبال آن $HLA B_{27}$ یا دچار molecular mimicry می شود یا در اثر آن



میکروب، $HLA B_{27}$ refolding, کرد یا اصلاً $HLA B_{27}$ از اول قیافه ی خوشی نداشت و توسط CD_4 ها به عنوان اتوانتی ژن شناخته شد و یا B_{27} باعث شد میکروب در بدن فرد زیاد زندگی کند و سیستم التهابی تبدیل به سیستم خود ایمن شود.
پاتولوژی AS:

شایع ترین جاهایی که در این بیماری التهاب پیدا می کند، مفاصل ساکروایلیاک، مهره ها در مجاور دیسک ها و مفاصل محیطی بزرگ اندام تحتانی. (تفاوت با RA: در RA معمولاً مفاصل کوچک اندام فوقانی ملتهب می شود هر چند اندام تحتانی هم گرفتار می شود ولی پاتوگنومونیکشان آن ها هستند).

* ممکن است بیماری داشته باشید با الیگوارتریت ۲ زانو که از اول ندانیم تشخیص RA است یا AS. ولی اگر مریض گفت زانو همراه با کمر درد می کند (التهابی) تشخیص اولیه را سرونگاتیو و اگر گفت زانو همراه با مچ دست، تشخیص اولیه را RA می گذاریم.

در کنار تظاهرات آرتیکولار تظاهرات اکسترا آرتیکولار بیماری AS، بیشتر از همه GI (اسهال، علائم شبیه IBD) و چشم (بیشتر از همه uveitis) است. (در مورد RA: چشم (کراتوکونژکتیویت سیکا)، ندول، پلورزی و پریکاردیت)

بیوپسی در ساکروایلیت: سینه‌ویت، نمای تورم مغز استخوان، $Tcell$ و $granulation\ tissue$ و CD_4 و CD_8 و همچنین ماکروفاژ داریم. سایتوکاین های مهم در اینجا $TNF - \alpha$ و $TGF - \beta$ هستند.
 $TNF\alpha$ التهاب ایجاد می کند و $TGF\beta$ مثل اسکلودرمی فیبروز ایجاد می کند.

* $TGF - \beta$ جزء اتوانتی بادی های خوب بدن است که از Th_2 ترشح می شود. Th_2 یک سری اتوانتی بادی های خوب ترشح می کند مثل $IL_{4,10}$ و $TGF - \beta$ (وقتی کورتون می دهیم این ها را در بدن زیاد می کنیم) ولی وقتی از یک حدی زیادتر شوند، پاتوژن می شوند، در واقع تعادل این ها در بدن خیلی مهم است. $TNF\alpha$ از ماکروفاژها و Tcellها ترشح می شود و سایتوکاین Hallmark بیماری سرونگاتیو است.

الان تمام داروهای بیولوژیکی (منوکلونال آنتی بادی ها) که در درمان AS استفاده می شوند و ما از آن ها زیاد استفاده می کنیم Anti $TNF\alpha$ هستند. (در درمان RA هم استفاده می شود).

پاتوژن استخوان:

اتفاقی که در جریان RA می افتاد این بود که erosion ظریف ژوکستا آرتیکولاری ایجاد می شد و استخوان خورده می شد ولی بعدش فیبروز و over production استخوانی نداشتیم یعنی وقتی دوباره عکس می گرفتیم کثیف و خط

خطی و پر نمی شد ولی در AS اتفاقی که می افتد این است که اول یک erosion داریم بعد



بلافاصله آنجا **enchondral ossification** و به دنبال آن آنکیلوز استخوانی اتفاق می افتد به همین خاطر این بیماران حالت سفتی و گرفتگی در کمر و ستون فقرات دارند و دولا راست شدن و حرکت کردن برایشان خیلی سخت است در صورتی که در RA نیم ساعت خشکی صبحگاهی دارند و بقیه ی روز آنقدر سفتی ندارند ولی بیمار AS به خاطر آنکیلوز در هیچ ساعت شبانه روز دامنه ی حرکتی اش به حالت عادی بر نمی گردد. این آنکیلوز به خاطر **TGFβ** اتفاق می افتد ولی ما در درمان **TNFα** را هدف قرار می دهیم چون ابتدا باید **erosion** توسط آن ایجاد شود و سپس **TGFβ** خرابکاری های خودش را انجام دهد و با مهار **TNFα** جلوی **TGFβ** هم گرفته می شود.

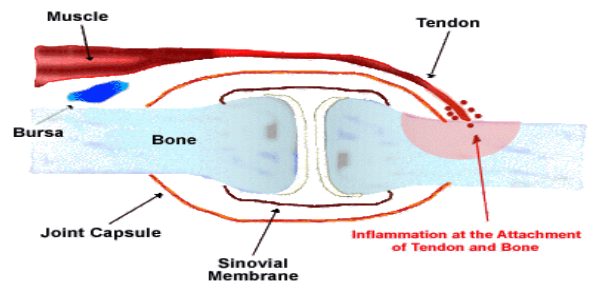
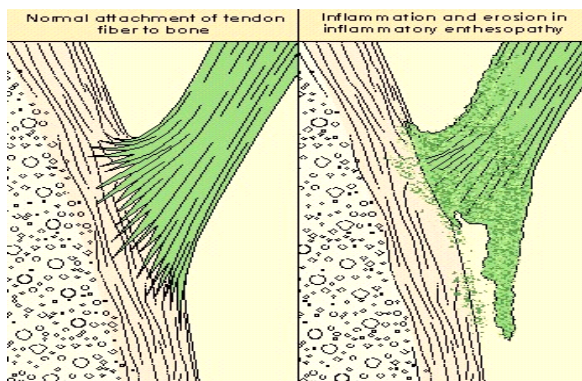
در بیوپسی: گرانولاسیون، $CD_4 \uparrow$ ، $CD_8 \uparrow$ ، تورم **BM** و بعد فیبروز

Synovitis

↑واسکولاریتی، فعالیت سلول های اندوتلیال، انفیلتراسیون $CD_8 < CD_4$ ، تجمع ماکروفاژ و **B** سل.

Enthesitis

Hallmark بیماری است. در انتهای تاندون ها، ضایعات التهابی ایجاد می شود که منجر به این می شود که استئوکلاست ها در آنجا اینفیلتره شوند و CD_4 و CD_8 و ماکروفاژ به آن جا آمده و بعد یک **erosion** و التهابی در محل اتصال تاندون اتفاق بیفتد به همین خاطر مثلاً تاندونیت آشیل می شود جزء مشخصات مهم این بیماری.



مهم ترین تاندونی که مبتلا می شود، تاندون آشیل است.

در شکل، عضله، تاندون و محل اتصال آن به استخوان دیده می شود و چیزی که مهم است این است که التهاب در استخوان است نه تاندون (تاندون رگ ندارد و بافت زنده ی کمی دارد) که باعث **Bone formation** می شود وقتی پروسه ی التهابی پیشرفت می کند می تواند باعث جدا شدن تاندون از محل اتصال شود و **tendon rupture** که یکی از مشخصات نادر بیماری است اتفاق افتد.

در رادیوگرافی تاندون ملتهب چه دیده می شود؟





در بیماران سرونگاتیو به خاطر التهاب تاندون، **Ossification** و کلسیفیکاسیون اتفاق می افتد و زائیده ی استخوان جدیدی ایجاد می شود که شبیه خار است.

در محل فلش، خوردگی و نامنظمی در محل اتصال تاندون آشیل است (به علت التهابی که ایجاد شده)

خوردگی در فاز **Bony erosion** هست و خاری که در کف پا می بینید در فاز

Bony formation است که از مشخصات **AS** است و ما در **RA** در کف پا دنبال چنین چیزی

نمی گردیم.

به جز **TNF α** و **TGF β** سایتوکاینهای دیگری مثل **IL-6** و **IL-8** هم نقش دارند. تا اینجا **erosion** در استخوان ایجاد شده و در

stage دیرتر **new bone formation** ایجاد می شود و **remodeling** اتفاق می افتد که باعث می شود مثلاً در مهره که در

حالت معمولی جلوی حالت مقعر دارد، مربعی شود که به آن **squaring** مهره می گوئیم.

این تخریب ها و ساخته شدن های مجدد باعث آنکیلوز ساکروایلیاک و بقیه ی مفاصل می شود.

دیده شده **PGE₂** هم در پروسه ی **remodeling** نقش زیادی دارد و به همین خاطر جزء درمان های اصلی بیماری **AS**.

NSAIDs هستند (جزء کرایتریای تشخیص هم **NSAIDs** هستند مثل اندومتاسین و ...)

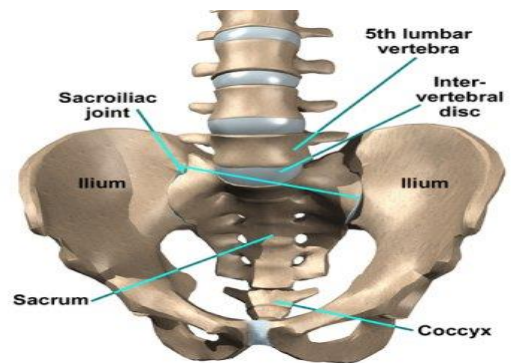
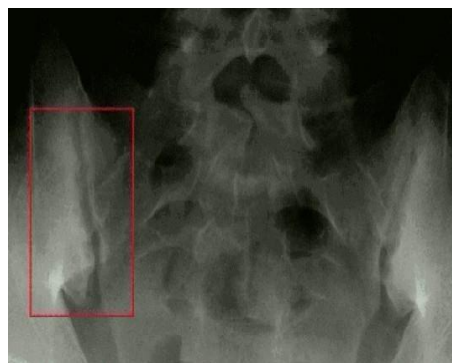
☑ گاهی بیمار می گوید من درد ندارم مسکنم را بخورم یا نه؟ باید بدانیم **NSAID** جزئی از پاتوژنز بیماری را مهار می کند و

فقط مسکن نیست، **PGE₂** و یک سری از سایتوکاین ها را مهار می کند و جلوی پیشرفت بیماری را می گیرد. بیمارانی که

همیشه **NSAID** خود را مصرف می کنند نسبت به کسانی که فقط هنگام درد استفاده می کنند، آنکیلوز و پیشرفت بیماری

کمتری دارند.

:Sacroiliitis



محل اتصال ایلیوم به ساکروم می شود محل ساکروایلیاک معمولاً در $\frac{1}{3}$ تحتانی، سینوویوم دارد.

یک مفصل ساکروایلیاک در حالت معمولی ۲ تا خط صاف منظم کنار هم هست که یک فاصله



حدود 1mm باید داشته باشد، در ساکروایلئیت، مفصل wide شده و فاصله از 1mm بیشتر می شود و نامنظمی در سطح مفصل دیده می شود انگار تو و بیرون آمده است در صورتی که در حالت معمول باید یک خط صاف باشد و همچنین erosionهایی در سطح مفصل اتفاق می افتد و اسکروز وجود دارد ← سفیدی هایی در دو طرف مفصل دیده می شود و به نفع بیماری AS است.

Reactive arthritis

یک آرتریت واکنشی است، واکنش نسبت به عفونت های باکتریال.

قبلاً یک تریاد داشت شامل کونژکتیویت و آرتریت و uveitis.

معمولاً به دنبال اسهال اتفاق می افتاد یا عفونت های سیستم ادراری تناسلی. الان این تابلو را کمتر می بینیم به دلیل رعایت بهداشت اسهال کمتر شده و عفونت های sexual هم به موقع درمان می شوند ولی در پاتوژن بیماری عفونت ها واقعاً نقش مهمی دارند.

تعریف:

بیمار با تابلوی تقریباً acute (آرتریت یا راکتیو آرتریت نسبتاً حاد) به شما مراجعه می کند. مفصلش مایع دارد ولی چرکی نیست (کشتش منفی است) بنابراین، عفونت مستقیم مفصل نیست، و فقط یک واکنش نسبت به عفونتی است که به بدن وارد شده و نوعش التهابی است. اگر از مریض شرح حال بگیریم، سابقه ی یک عفونت را در ۴-۱ ماه قبل از بیماری اش می دهد (عفونت اوروژنیتال یا روده ای) یعنی بیمار از الان تا ۳-۴ ماه بعد از اسهال یا عفونت UG می تواند علائم را بروز دهد. (نزدیک ترین فاصله معمولاً یک ماه است) و ممکن است در کشت خون و مایع مفصل، میکروب عامل پاتوژن بیماری را پیدا نکنیم یعنی بیماری اتوایمیون است نه عفونی.

اپیدمیولوژی:

کلاً بیماری های سرونگاتیو در نژاد سفید از نژاد سیاه شایع تر هستند و از لحاظ جنسیت در آقایان از خانم ها شایع تر هستند (البته در مورد راکتیوها که به دنبال عفونت گاسترواینتستینال هستند شیوع در M و F برابر است).

Age: ۴۰-۱۸ سال و متوسط ۲۶ سال. (سن را یاد بگیرد)

پاتوژن:

عوامل عفونی در این بیماری مهم هستند.

در ۲۱-۱٪ اپیدمی های اسهال یا عفونت UG امکان دارد همزمان آرتریت راکتیو اتفاق افتد.



در مورد پاتوژنز اختصاصی این بیماری بعضی معتقدند که امکان دارد تکه های آنتی ژنی باکتری در داخل *synovial tissue* وجود داشته باشد، یک علت عمده ی این تشابهات به خاطر شباهت بافت شناسی *GI* و سینوریوم هست که اتوانتی ژن ها و سلول هایی که به *GI* تمایل دارند به داخل مفصل هم می آیند.

بعضی از این عفونت ها مثل *DNA* کلامیدیا و *RNA* بعضی از این میکروب ها در داخل مفصل دیده شده ولی میکروب کشت داده نمی شود. فرق این ۲ چیست؟

یعنی با *PCR* می توان *DNA* و *RNA* را *detect* کرد ولی کشت منفی است و از لحاظ درمان باید دقت کنیم که فقط در صورت وجود عفونت فعال آنتی بیوتیک تجویز کنیم، پس می فهمیم آنتی بیوتیک در درمان این بیماری نقش عمده ای ندارد.

عفونت های روده ای: شیگلا، سالمونلا، کمپیلوباکتر، یرسینیا

عفونت های دستگاه ادراری: *chlamydia trachomatis, ureaplasma*

اکنون ارتباطش با عفونت های سیستم تنفسی هم دیده شده مثل کلامیدیا پنومونی.

در عمل انواع و اقسام باکتری ها می تواند *trigger* بیماری باشد ولی همانطور که گفته شد عفونت *GI* و *UG* به دلیل شباهت بافتی بیشتر موثر هستند.

HLA B27 در این بیماری نیز نقش دارد ولی نسبت به *AS* نقشش کم رنگ تر است.

Clinical features

یک عفونت *GI* یا *UG* شاید در شرح حال بیمار پیدا کنیم ولی گاهی متوجه نمی شویم (عفونت در ۴ هفته تا ۴ ماه قبل).
تظاهرات موسکولواسکتال و غیر موسکولواسکتال می توانیم داشته باشیم. آرتریت راکتیو تظاهرات غیر عضلانی- مفصلی اش بیشتر از دیگر بیماری های سرونگاتیو است (به جز آرتریت پسوریاتیک که عامل زمینه ایش بیماری پوستی است).

Extra- musculoskeletal symptoms

① **Constitutional symptoms**: مثل تب، کسالت، ↓ اشتها و وزن همانطور که یک اورتریت باکتریال می تواند زمینه ساز آرتریت راکتیو شود، خود آن و سرونگاتیوها می توانند اورتریت استریل بدهند (التهاب مجاری اورونیتال که عفونتی در آن یافت نمی شود).

پس ② **uro genital lesion** شامل:

urethritis (46%)

prostatitis

epididymitis



salpingitis

vulvovaginitis که همه استریل هستند.

③ **muco cutaneous lesion** : ضایعات پوستی در ۴۳٪ افرادی که تریاد دارند دیده می شود. که اکنون به دلیل درمان سریع عفونت ها به ندرت دیده می شود مگر در HIV+.

* در HIV، $CD_4 \downarrow$ ، $CD_8 \uparrow$ می یابد پس RA و لوپوس در جریان این بیماری کاهش می یابد ولی سرونگاتیوها شدید می شوند چون پاتوژنشان با CD_8 است.

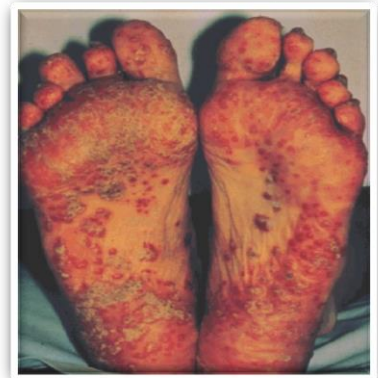
یکی از تظاهرات پوستی آن **keratoderma blenorrhagicum** است که مشخصه اش تغییرات پوسچولر و scaling است که در کف دست و پا دیده می شود که اکنون خیلی کم می بینیم مگر اینکه بیمار HIV+ باشد. یک تغییر دیگر **circinate balanitis** است، زخم های استریلی که در مجاری تناسلی اتفاق می افتد (هم در خانم ها و هم آقایان).

می توانیم زخم های دهانی هم داشته باشیم (oral ulcers)

☑ زخم دهانی را در لوپوس، بهجت و سرونگاتیوها (مثل راکتیو آرتریت) و گاهی در واسکولیت ها هم می بینیم.

* زخم دهانی در آرتریت راکتیو خیلی مهم است چون درد ندارد و بیمار شرح حال نمی دهد و پزشک باید دنبالش بگردد (در تمام قسمت های مخاط دهان).

تغییرات ناخن مثل **onycholysis** (جدا شدن ناخن از بستر) و تغییر رنگ ناخن ها به رنگ زرد و گاهی اوقات **scaling** در ناخن های دست و پا.



اریتم ندوزوم: دانه های قرمز رنگ، دردناک برجسته و معمولاً در قدام ساق.

☑ اریتم ندوزوم در بهجت و سارکوئیدوز هم دیده می شود.

Ocular lesion: می تواند از کونژکتیویت باشد تا **uveitis** (یعنی لایه های مختلف چشم می تواند مبتلا

شود) اما مشخصه ی مهمش **uveitis** قدامی است.





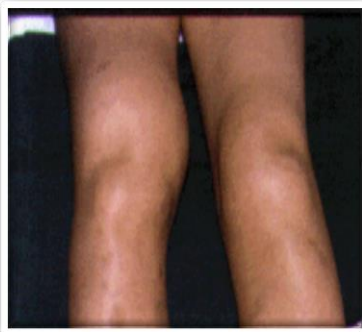
➊ آرترالژی Musculoskeletal symptoms

➋ آرتریت: (معمولاً حاد) الیگو آرتریت، additive, asymmetric

گفتیم مفاصل شایع تر زانو، مچ پا و مفاصل پا است. (هیپ در راکتیو کمتر مبتلا می شود). مفاصل قرمز، گرم و دردناک است (ممکن است تورم داشته یا نداشته باشد) الیگو آرتریت یعنی این که حداکثر ۴ مفاصل درگیر است.

Additive یعنی اینکه یک مفاصل درگیر می شود و سپس مفاصل دیگر اضافه می شوند و این طور نیست که همه همزمان مبتلا شوند یا یکی درگیر و دیگری خوب شود (مثلاً زانوی راست ابتدا درگیر می شود سپس مچ پای چپ سپس انگشت پا).

☑ در اینجا مفاصل قرمز است ولی در RA مفاصل قرمز نمی شود.



مفصلی که می بینید یک مفاصل ملتهب است که افیوژن دارد و همانطور که می بینید، غیر قرنیه است (Asymmetric یعنی ۲ تا مفاصل یکسان، یکجا درگیر نمی شوند).

synovial fluid

مایع مفصلی را می کشیم غیرنرمال است (cloudy translucent) است یعنی

وقتی در شیشه می ریزیم باید پشتش دیده شود در غیر این صورت کدر شده است و ویسکوزیته ی مایع سینوویال کم شده است. تعیین ویسکوزیته: مایع را داخل سرنگ می ریزیم سپس ته سرنگ را فشار می دهیم از سر سرنگ قطره های مایع می ریزد. یک مایع نرمال مفاصل که ویسکوزیته کافی دارد یک tail 10cm از سر سوزن می سازد. یعنی قطره تا 10cm که از نوک سوزن جدا می شود یک دم آن را به سوزن وصل می کند ولی در این بیماران یا بیماری های التهابی دیگر ویسکوزیته کم می شود یعنی با فشار سرنگ مایع تندتند و قطره قطره مثل قطره آب می چکد.

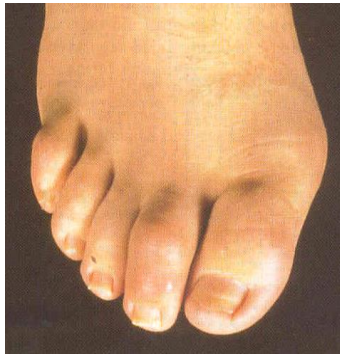
شمارش WBC مایع سینوویال:

تا ۲۰۰۰۰ نرمال و از ۲۰۰۰-۲۰۰ غیر التهابی ولی پاتولوژیک است.



بالای ۲۰۰۰ التهابی است (آرتریت سپتیک < ۵۰۰۰ و RA و سرونگاتیوها ← ۵۰۰۰-۵۰۰۰۰)
 پس در آرتریت راکتیو مایع مفصلی التهابی است با pro و اجزای التهابی فعال بالا و ممکن است reiter cell داشته باشد (نام دیگر این بیماری سندرم رایتر است).

رایترسل ← سلول های PMN هستند که اطرافشان مقدار زیادی pro جمع شده است.



③ enthesitis: شایع ترین محل، تاندون آشیل است. می تواند

قرمز و گرم و ملتهب باشد.

هر جایی که تاندون به استخوان وصل می شود این درد می تواند

وجود داشته باشد مثل دنده ها که تعداد زیادی عضله ی

بین دنده ای داریم به همین خاطر ممکن است بیمار

chest wall pain داشته باشد.

④ Dactylitis: انگشت از پایین تا بالا متورم شده است که به آن انگشت سوسیسی می گوئیم (تفاوت با RA: در RA تورم دوکی شکل است چون فقط آرتریت وجود دارد ولی در اینجا چون تاندونیت و enthesitis هم داریم تاندون های اطراف انگشت ملتهب می شوند و این نما را ایجاد می کنند).

⑤ - ۵ Axial involvement: تفاوت ساکروایلئیت در AS و سرونگاتیوها مثل راکتیو در این است که در راکتیو ساکروایلئیت ناشایع است و اگر باشد یک طرفه است و ساکروایلئیت ۲ طرفه معمولاً مشخصه AS است و نامتقارن است.

⑥ Laboratory finding:

۱- آنمی، لکوسیتوز، ترومبوسیتوپنی (در هر بیماری مزمن اتفاق می افتند)

۲- ESR (نرمال یا بالا) و CRP+ است.

۳- ↑ کمپلمان (چون بیماری complement acute reactant است) پس چک نمی کنیم.

۴- HLA B₂₇ شاید مثبت باشد (۶۰٪)

۵- ANA (-) و RF(-)

⑥ Serologic Findings of infection: گاهی اوقات امکان دارد تظاهرات عفونت را پیدا کنیم اگر

در هفته ی اول پس از عفونت اتفاق افتد، ممکن است در کشت خون، stool exam آزمایش



ادرار تظاهرات عفونت را پیدا کنیم. (فقط اینجا اجازه داریم آنتی بیوتیک تجویز کنیم)

Ig especially IgA -۷

کج اگر بخواهیم برای بیمار آزمایش بنویسیم که ببینیم راکتیو دارد یا نه چه آزمایشاتی می نویسیم؟

CBC, HLA B₂₇, ESR, CRP و اگر علائم اختصاصی راکتیو را دیدیم RF لازم نیست ولی اگر شک کردیم که راکتیو است یا آن RA %20 که با درگیری مفاصل بزرگ آمده است anticcp, RF هم می نویسیم. CBC را برای هر بیماری که با علائم آرتریت یا constitutional می آید، موظفیم بنویسیم چون لوکمی و لنفوما تظاهرات تمام بیماری های روماتیسمی را می تواند تقلید کند.

Radiographic finding:

۶۰-۷۰٪ آرتریت راکتیو self limited هستند و وارد فاز مزمن نمی شوند.

In acute phase: فقط یک تورم نسج نرم امکان دارد در رادیوگرافی دیده شود.

In chronic phase

Periarticular osteoporosis ✓

Erosion ✓

Bony proliferation (مثل همان خار پاشنه) ✓

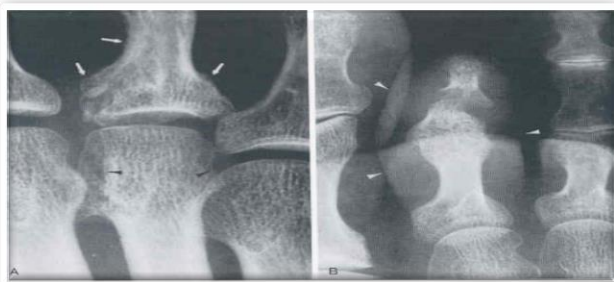
Joint space loss ✓: هر جا التهاب داریم چون غضروف از بین می رود، ۲ استخوان به هم نزدیک شده و پس از مدتی ↓ فاصله

مفصلی را در عکس می بینیم.

عکس چپ: این یک مفصل انگشت پاست. فلش های کوچک

Bony proliferation است و استخوان هایی ساخته شده است

و مفصل کثیف و شلوغ شده.

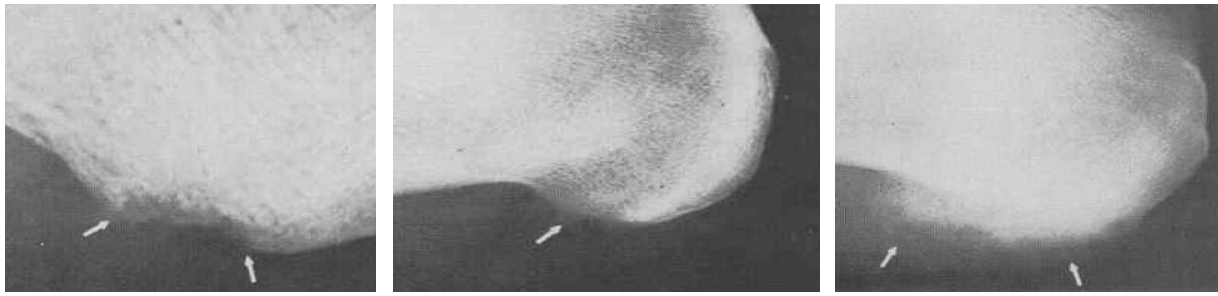


عکس راست: انگشت انگار کلاً شکسته و از هم جدا شده و نمای pencil in cup ایجاد شده است یعنی سر استخوان پایینی

خورده و شبیه مداد شده و استخوان بالایی هم شبیه cup می شود که جزء مشخصه های بیماری سرونگاتیو است. فلش های

سفید نشان دهنده ی داکتیلیت هستند (تورم نسج نرم که خیلی ملتهب شده است).





عکس بالا: enthesitis محل اتصال فاشیای کف پا به استخوان.

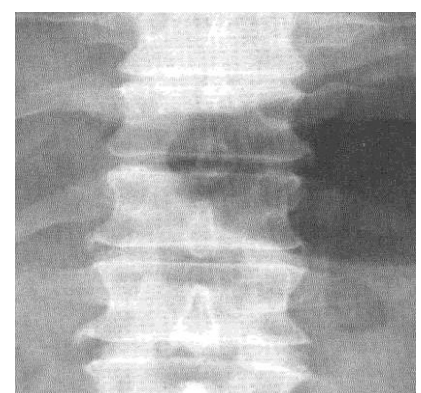
از چپ به راست: Erosion و خوردگی در ابتدا ایجاد شده و در مرحله ی بعد استخوان سازی است که erosion پر می شود و در مرحله ی آخر یک خار پاشنه ایجاد می شود (در RA مرحله ی proliferation دیده نمی شود).



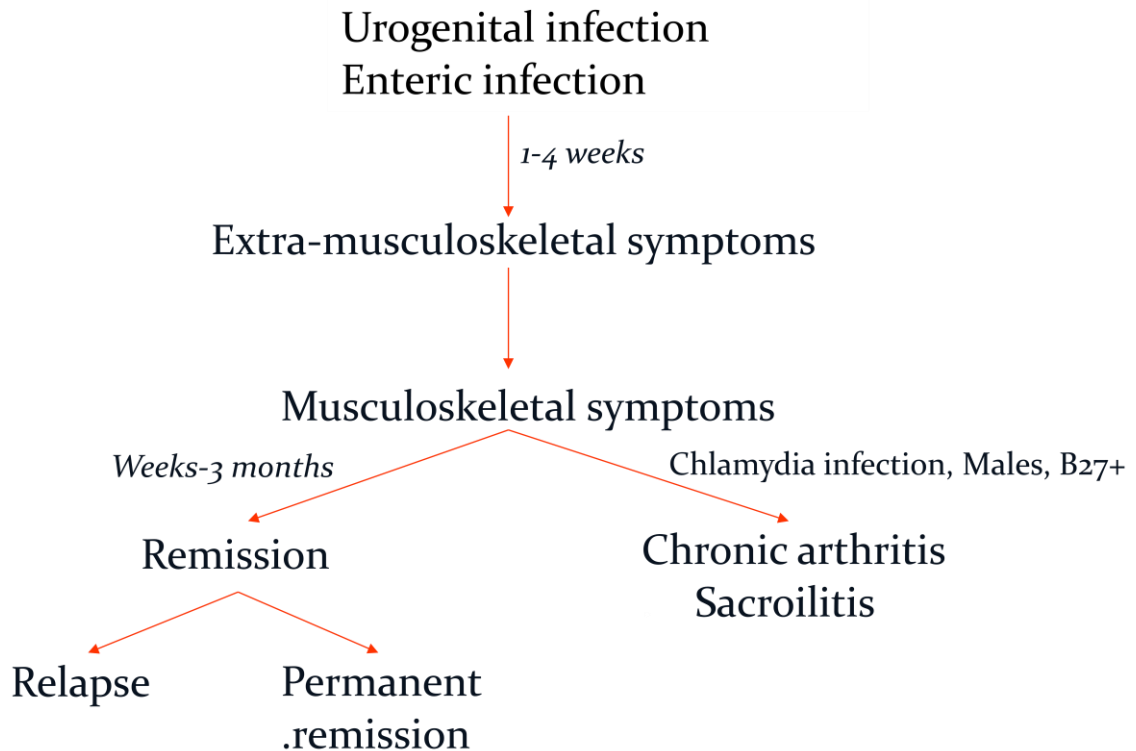
عکس روبرو: درگیری مفاصل axial و ساکروایلیاک: ↓ فاصله مفصلی و اسکروز ۲ طرفه.

عکس پایین: مهره ها هم می تواند مبتلا شوند در مهره ها هم همان پروسه التهابی و Bony formation که گفتیم در جریان بیماری می تواند اتفاق بیفتد در اطراف و ۲ طرف دیسک اتفاق بیفتد. در اینجا یک استخوان سازی اتفاق افتاده که به آن استئوفیت می گوئیم که کناره ی مهره را پل زده و به بالا می رود.

این استئوفیت های نامنظم، خشن، غیر قرینه و بزرگ جزء مشخصه های سرونگاتیو غیر AS است چون در AS، این ها بسیار مرتب کنار هم قرار می گیرند.



Course



تا مرحله ی علائم موسکولواسکلتال قبلاً توضیح داده شد و بعد از آن ۱- معمولاً بعد از چند هفته تا ۳ ماه به سمت remission می رود که می تواند permanent remission باشد (که معمولاً اینگونه است) یا می تواند حملات relapse داشته باشد (وقتی بیمار ۲ باره اسهال یا سرماخوردگی شود علائم عود کند و بین این فواصل بدون علامت باشد) معمولاً سیر بیماری اینگونه است مثل AS نیست که یک بیماری مزمن همیشگی برای بیمار باشد.

۲- و اتفاق دیگری که می تواند بیفتد این است که تبدیل به chronic arthritis sacroiliitis و یا AS (<40%) شود. افرادی که عفونت کلامیدیایی دارند، افراد + B27 و آقایان ریسک فاکتور بیشتری برای تبدیل شدن به بیماری مزمن دارند.

Diagnosis

بیمار با الیگوآرتریت و التهاب و درد کمر خفیف مراجعه می کند.

شاید در شرح حال یورتریت، سرویسیت یا انتریت پیدا کنیم و ممکن است تست عفونی مثبتی از بیمار پیدا کنیم.

درمان:

NSAID (برای مهار PGE₂ و اینترلوکین های ترشحی)



کورتیکواستروئید (intra-articular) به صورت خوراکی تجویز نمی شود چون بیماری CD8 است و کورتون بیشتر روی بیماریهای CD4 تاثیر دارد.

Anti TNF α : جزء درمان های جدید است.

درمان های آنتی میکروبیال: اگر در بیمار عفونتی را همزمان پیدا کردیم، اجازه داریم درمان کنیم اما آنتی بیوتیک طولانی مدت برای بیماری توصیه نمی شود یعنی اگر بیمار آرتریت راکتیو ۳ ماه علامت دار بود تا به فاز remission رود ما ۳ ماه آنتی بیوتیک نمی دهیم. اما بعضی از عفونت ها مثل کلامیدیا هنوز کاملاً مشخص نیست که طولانی مدت درمان شود یا خیر.

● Predictive factors of Poor prognosis ●

1. Hip arthritis or
2. Three of:
 - ESR>30
 - Poor efficacy of NSAIDs
 - lumbar axis
 - Dactylitis
 - Polyarthritis
 - Onset before 16

این اسلاید آخر توضیح داده نشد ، دوس داشتن بخونین.

هم کلاس های گرامی ضمن پوزش برای تأخیر در تحویل جزوه ، جهت دیدن بهتر تصاویر می تونین به فایل PDF جزوه مراجعه کنین.

نود و نه درصد از نگران های ما در زندگی هرگز اتفاق نمی افتند. *ریل کارنگن*

نگارش و ویرایش: آرزو کمیزی

تایپ: مهربان داووداف

