

جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة المنارة - كلية الصيدلة

الأمراض المناعية المحدثة بالأدوية (الذئبة الحمامية الجهازية - متلازمة الرجل الأحمر - تصلب الجلد)

Drug-Induced Immune Diseases

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية

إعداد الطالبة

ريم جمال غبشه

إشراف

د. محمد هارون

اختلّطت دموع فرحتي بتخرجي و حزني بوداع أحبتي ،في غمضة عين مرّت أيامنا وها نحن اليوم نجني قطافنا و نودّع أدبتنا والمكان الذي ضمّنا ...فهذه سنة الحياة بالأمس التقينا واليوم افترقنا ..ولكن فرّحنا بتخرّجنا ينسينا ألمنا

إلى الينبوع الذي لا يعلّ من العطاء ،إلى من حاكت سعادتي بخيوط منسوجة من قلبها

إلى أمّي الغالية

لقد توجّب بتاج العلم و نلتّ ما تريد و أنت غائبة عني لكن روحك كانت تحتويني في ليالي دراستي لتبعثّ الدفاء في قلبي و كلماتك لا يزال صداها في ذاكرتي لأكون كما تريد أن أكون ((حققت حلمك))

إلى روح أبي الطاهرة

إلى رفيق دربي وحياتي المستقبليّ كنت داعمي النفسي أنت و عائلتك الحنونه ،أشكر الله على خير شريك و خير والدة ثانية (كفاح الأغا)

إلى زوجي الغالي

إلى أخي الكبير و كنزني الثمين الذي كان ولا زال و لن أفرّط به ما حييت ،

فأنت أبي بعد غياب أبي ،لولا سندك ما كان ناجحي

إلى أخي الغالي إبراهيم

إلى من حبّهم يجري في عروقي و يلوّجُ بذكراهم فؤادي

إلى أخوتي الأعزّاء و أخواتي الغاليات

الشكر والتقدير:

الشّكر لله عزّوجلّ على نعمة الصّبر والقدرّة على إنجاز العمل فإله الحمد على هذه النعم وأنقذّم بجزيل

الشّكر والتقدير والعرفان إلى دكتورني الفاضل

الدكتور محمّد هارون

إلى صديقتنا العزيزة دكتورتنا الغالية، أهديك هذا النّجاح لأنّك أكثر من يستحقه

الدكتورة وفاء ابراهيم

إلى من كان عوناً ومرشداً لي للوصول إلى ما وصلت إليه الآن .. أسأل الله أن يكتفّ حياتك بالسّعادة وطول

البقاء

إلى الدكتور محمّد قوصره

و أخيراً إلى من علموني حروفاً من ذهب وكلماتٍ من درر و عباراتٍ من أسمى وأجلى عبارات في العلم ،إلى من

صاغرا لي من علمهم حروفاً ومن فكرهم مناره تبيّن لنا مسيرة العلم والنّجاح

إلى أعضاء الكادر التدريسي أساتذتي الكرام في جامعة المنارة الموقّره

1	خلاصة
3	1. مقدمة عن المناعة الذاتية
5	1.2 مفهوم التحمل المناعي
9	1.3 التأثير البيئي للمناعة الذاتية
13	2. الأمراض المناعية المحدثة بالأدوية
13	2.1 الذئبة الحمامية الجهازية
15	2.2 نظرة عامة على العامل الممرض
17	2.3 التظاهرات السريرية لمرض SLE
25	2.4 التدبير
30	3. متلازمة الرجل الأحمر
30	3.1 لمحة عامة
31	3.2 العامل المسبب
32	3.3 التظاهرات السريرية
32	3.4 التدبير والعلاج
33	4. عرض حالات سريرية لمتلازمة الرجل الأحمر
33	4.1 الحالة السريرية الأولى
35	4.2 الحالة السريرية الثانية
40	5. تصلب الجلد
42	5.1 الإراضية
47	5.2 التظاهرات السريرية
47	5.3 التشخيص

48	5.4 العلاج
49	6. حالة سريرية عن تصلب الجلد
60	7. الخاتمة
61	8. المراجع

كشفت الدراسات الجينية عن العديد من المتغيرات المرتبطة بالأمراض المناعية. لتوضيح العامل المسبب للمرض، من الضروري فهم وظيفة هذه المتغيرات، خاصة تحديد الظروف المرتبطة بالمرض والعوامل المؤهبة لحدوثه. في هذه الدراسة تم التوجه الى شرح اساسيات جهاز المناعة الذاتية ومفاهيمها الرئيسية بغرض توضيح آلية عمل بعض الامراض المناعية المؤهب حدوثها نتيجة تناول بعض الأدوية مثل مرض الذئبة الحمامية ومتلازمة الرجل الأحمر وتصلب الجلد بالإضافة لتوضيح بعد الحالات السريرية. كما قمنا بتوضيح فكرة عامة عن كل من هذه الأمراض والحديث عن أهم التظاهرات السريرية التي تظهر عند الإصابة، بالإضافة لشرح آلية حدوث المرض وتحديد العامل الممرض مع التطرق الى بعض طرائق التدبير والعلاج.

Genetic studies have revealed many variants associated with immune diseases. To elucidate the causative agent of the disease, it is necessary to understand the function of these variables, in particular to identify the conditions associated with the disease and the predisposing factors for its occurrence. In this study, it was directed to explain the basics of the autoimmune system and its main concepts in order to clarify the mechanism of action of some immune diseases that predispose to their occurrence as a result of taking some medications such as lupus erythematosus, red man syndrome and scleroderma, in addition to clarifying the clinical cases.

We have also clarified a general idea of each of these diseases and talked about the most important clinical manifestations that appear when infection, in addition to explaining the mechanism of occurrence of the disease and identifying the pathogen with reference to some methods of management and treatment.

1. مقدمة عن المناعة الذاتية Introduction

تم إحراز تقدّم كبير في فهمنا للمناعة الذاتية البشرية، مما أدى إلى تطوّر في طرق التصنيف والتشخيص، والأهم من ذلك، في تقدم الأبحاث الهادفة لإيجاد علاجات جديدة. عُرفت أهميّة المناعة الذاتية، والآليات التي تؤدي إلى المرض السريريّ، لأوّل مرة منذ حوالي 50 عاماً، وذلك بعد الدراسات الرائدة للباحث Macfarlane Burnett، وفرضيته الحائزة على جائزة نوبل حول "الاستساخ المحظور". حيث أدّت هذه الجهود الرائدة إلى تعزيز فهم ليس فقط المناعة الذاتية، ولكن أيضاً فهم تطوّر الخلايا الليمفاوية، الغدة الصعترية، موت الخلايا المبرمج، وتحديد الخلايا ذاتية التفاعل. تشير النظريات المعاصرة إلى أن تطوّر أحد أمراض المناعة الذاتية يتطلب استعداداً وراثياً، وعوامل بيئية تؤدي إلى تحفيز المسارات المناعية التي تؤدي في النهاية إلى تدمير الأنسجة. وعلى الرغم من الأبحاث الشاملة، لم يتم التوصل لأدوات جينية يمكن استخدامها سريريّاً للتنبؤ بخطر الإصابة بأمراض المناعة الذاتية. في الواقع، يكون احتمال الإصابة بأمراض المناعة الذاتية لدى التوائم المتطابقة بنسبة 12-67%، مما يبرز ليس فقط دور للعوامل البيئية، ولكن أيضاً الأهمية المحتملة للمتغيّرات العشوائية أو الظواهر المتعلقة بالتخلّق المتوالي. من ناحية أخرى، أدى تحديد السيتوكينات والشيموكينات، ومستقبلاتها المتشابهة، إلى علاجات جديدة تمنع الاستجابات الالتهابية المرضية داخل العضو المستهدف، وحسّنت بشكل كبير من التأثير العلاجي لدى مرضى المناعة الذاتية، وخاصّة التهاب المفاصل الروماتويدي. يجب أن تؤدي التطوّرات الأخرى والتي تشمل استخدام منصات متعدّدة في التشخيص، وتحديد العوامل العلاجية الجديدة، إلى تحقيق تقدّم كبير خلال العقد القادم.

تطوّر الجهاز المناعيّ المتنوع لأداء وظيفته الأولى، والمتمثلة في حماية الأتوياء من العوامل المعدية. ومع ذلك، هناك سبيلان رئيسيان يؤدّي فيهما هذا الجهاز المناعي، متعدّد الاتجاهات، إلى الإصابة بالأمراض: أولاً، متلازمات نقص المناعة، التي تتمثّل بعدم قدرة واحد أو أكثر من مكونات الجهاز المناعي على الاستجابة بطريقة وقائيّة لمسببات الأمراض، وثانياً أمراض المناعة الذاتيّة. غالباً ما يُطلق على الفشل في تمييز الذات من غير الذات خرق للتحمل، وهو أساس أمراض المناعة الذاتيّة.

تاريخياً، كانت تُعتبر أمراض المناعة الذاتيّة أمراضاً نادرة، ولكن تُبنت من خلال دراسات وبائيّة صارمة، أنها تصيب في وقتنا الحالي 3-5 % من السكان، حيث تعتبر مرض الدرق المناعيّة والنمط الأول من الداء السكري (T1D) أكثر هذه الأمراض شيوعاً. ولكن، والأهم من ذلك، هناك ما يقارب الـ 100 من أمراض المناعة الذاتيّة المختلفة، بعضها خاص بأعضاء محددة، كتليّف الكبد الصفراويّ الأولي (PBC)، وبعضها يعكس مجموعة متنوعة من الاضطرابات المناعيّة والتي تشمل أعضاء متعدّدة، كالذئبة الحماميّة الجهازية (SLE). في العقد الماضي، أُحرز تقدّم كبير في تشخيص وتصنيف المرض، وكذلك تحسّن في الإنذار، والذي تحقّق من خلال تطوير تقنيات جديدة في علم المناعة الجزيئي والاختبارات المخبريّة السريريّة المعقّدة القائمة على الأدلة. سنحاول من خلال هذا المشروع شرح فرضيّة التحمل وأسباب خرقها، مما يوضح الفيزيولوجيا المرضيّة للمناعة الذاتيّة، إضافة إلى الحديث عن الأمراض المناعية المحدثة بالعقاقير (الأدوية)، أي تلك التي يعد تناول الدواء سبباً لحدوثها. ختاماً سنقدم شرحاً عن مرض الذئبة الحمامية الجهازية وأعراضها ومتلازمة الرجل الأحمر بهدف وضع أمثلة توضيحية لعدة اضطرابات مناعية محدثة بالأدوية.

1.2 مفهوم التحمل المناعي The Concept of immunological tolerance

في عام 1948، اقترح Macfarlane Burnet، من معهد Walter and Eliza Hall للأبحاث الطبية في ملبورن، أستراليا، أنّ الخمول المناعي للذات، والذي أطلق عليه "التحمل"، خاصية مكتسبة في التطور، وليس ميزة فطرية. بعد عدة سنوات، وفي عام 1953، أظهر Peter Medawar وزملاؤه بشكل تجريبي القدرة على تحفيز التحمل المناعي في الفئران الفطرية. في النهاية، تم تعريف مفهوم التحمل المناعي بأنه قدرة الجهاز المناعي على منع نفسه من استهداف الجزيئات الذاتية أو الخلايا أو الأنسجة. لم يؤمن العديد من الباحثين بمفهوم المناعة الذاتية، رغم أنه، ومن المثير للاهتمام، كان العمل الرائد لـ Paul Ehrlich في أوائل القرن العشرين قد أدخل بالفعل مفهوم "horror autotoxicus" أو المناعة الذاتية. في عام 1959، تم وصف الفأر النيوزيلندي الأسود (NZB)، وهو أول نموذج فأري للمناعة الذاتية. في وقت لاحق، تم إثبات الأضداد الذاتية للغدة الدرقية، وأصبح التهاب الدرقية الناجم عن المناعة الذاتية نموذج عن أمراض المناعة الذاتية. أصبحت هاتان المساهمتان (الفئران NZB والتهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي) دافعاً لانفجار الأبحاث في أمراض المناعة الذاتية.

يجب تقديم العديد من المفاهيم الأساسية لفهم التحمل المناعي، بما في ذلك التحمل المركزي، العطالة المحيطة، الخلايا التائية المنظمة والاستتباب الناتج عن السيتوكينات والشيموكينات ومستقبلاتها المتشابهة. يلعب التحمل المركزي في الغدة الصعترية ونقي العظام دوراً رئيسياً في تشكيل توازن الجهاز المناعي. في الغدة الصعترية، تخضع الخلايا الليمفاوية النامية لانتقاء إيجابي في القشرة قبل أن تتضج وتتدخل الدورة الدموية. من الجدير بالذكر، في الثوي السليم

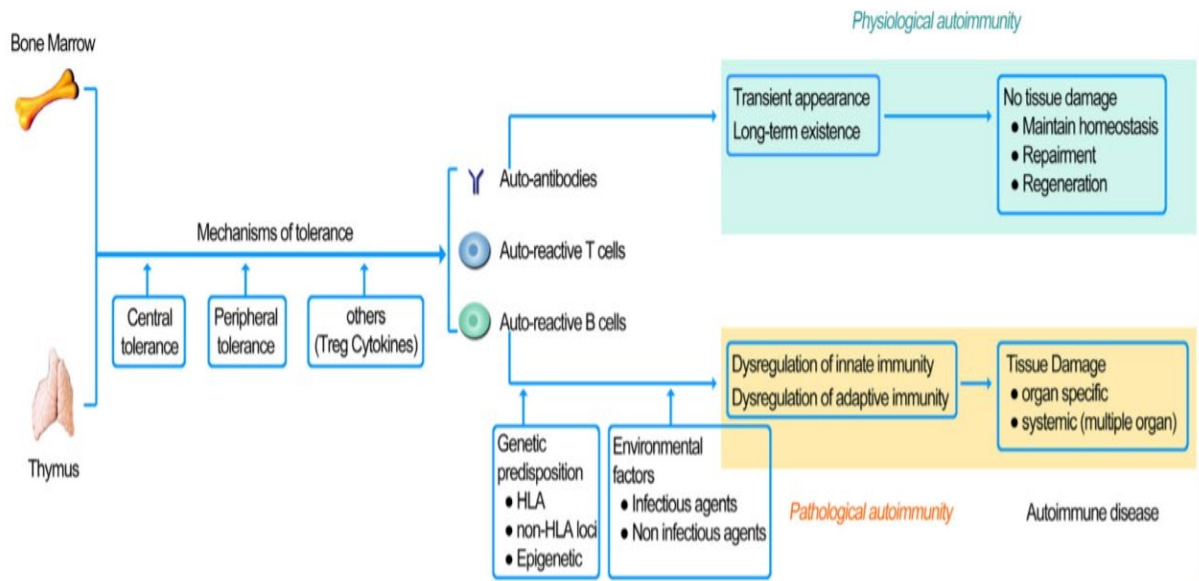
تخضع الخلايا الليمفاوية ذات التفاعل المحتمل ضد الببتيدات الذاتية للانتقاء السلبي، ويتم حذفها في لب الغدة الصعترية.

الأهم من ذلك، بعد الخروج من الغدة الصعترية، تخضع الخلايا التائية الناضجة للانتقاء ثانوي (التحمل المحيطي) يتم من خلاله حذف غالبية الخلايا التائية ذاتية التفاعل، أو تعطيل فاعليتها. بالإضافة إلى ذلك، إذا عبّرت الخلايا البائية غير الناضجة عن IGM السطحي، والذي يتعرّف على المستضدات الذاتية على سطح الخلية، فسيتم التخلص منها من خلال عملية تُعرف باسم الحذف النسيلى أو الاستعطال النسيلى. يمكن للخلايا البائية ذاتية التفاعل الإفلات من الحذف من خلال عملية تُعرف باسم تحرير المستقبلات. تخضع الخلايا البائية الناضجة أيضاً لسيطرة التحمل المحيطي. هذه المفاهيم موضحة في الشكل 1.

وهنا تجدر الإشارة أنه حتى في ظل اليقظة الصارمة للتحمّل المركزي والمحيطي، لا يزال بإمكان أعداد قليلة من الخلايا الليمفاوية ذاتية التفاعل التسرّب إلى المحيط، حتّى عند الأفراد الأصحاء. إنّ وجود هذه الخلايا اللمفاوية البائية و / أو التائية ذاتية التفاعل المحتملة، و / أو قدرة هذه الخلايا على إنتاج الأجسام المضادة الذاتية، لا يؤدي بالضرورة إلى المرض. وفقاً لذلك، يمكن أحياناً تصنيف المناعة الذاتية إلى مناعة ذاتية "فيزيولوجية" و "مرضية". عادة ما تكون المناعة الذاتية الفيزيولوجية عابرة دون دليل على وجود مرض سريري. يتجلى ذلك في وجود ما يسمى بالأضداد الذاتية الطبيعية، والتي تساعد في القضاء على المستضدات الذاتية والغريبة المتخرّبة، للحفاظ على الاستتباب. وفي مثال آخر، غالباً ما يتم ملاحظة اثنان من الأضداد الذاتية الأكثر شيوعاً وهي أضداد النوواة، والعامل الروماتويدي في الأفراد الأصحاء، ويزداد انتشارها مع تقدّم العمر. عندما يتعطلّ الجهاز المناعي وتتدخل الأضداد واللمفاويات ذاتية التفاعل في الالتهاب، تتطور المناعة الذاتية التقليدية أو المرضية. مما يفضي إلى تضرر الأنسجة.

من الصنف الأول أو الثاني، عن طريق الموت الخلوي المبرمج عبر الانتقاء السلبي في منطقة لب الغدة الصعترية. تلعب الخلايا الظهارية لب الغدة الصعترية (mTEC)، وكذلك الخلايا التغصنية (DC) أو البالعات أدوارًا مهمة في هذه العملية.

لا زال بإمكان بعض خلايا CD4 أو CD8 ذاتية التفاعل التهرب من عملية الانتقاء المزوجة. (4) من خلال الانتقاء الإيجابي والسلبي، سيتم إطلاق الخلايا التائية الناضجة البدئية إلى المحيط لتمييز إلى مجموعات فعية، بما في ذلك الخلايا التنظيمية التائية (Tregs)، والتي ستحافظ على التحمل المحيطي.



الشكل 2. ملخص لتطور أمراض المناعة الذاتية. حتى في ظل المراقبة الصارمة من خلال التحمل المركزي والمحيطي،

"يتسرب" عدد قليل من الخلايا التائية والخلايا البائية ذاتية التفاعل إلى المحيط في الأفراد العاديين. ومع ذلك، فإنها

تبقى غير ضارة ما لم يكن هناك استعداد وراثي لكسر التحمل بالإضافة لمحفز أو محفزات بيئية

1.3 التأثير البيئي للمناعة الذاتية The environmental influence of autoimmunity

إن تحديد عوامل بيئية معينة له أهمية كبيرة في فهم استعداد الفرد للإصابة، ولكن تم توضيح دور عدد قليل جداً من العوامل، ولا يزال تحديد عوامل الخطر العامة هدفاً بعيد المنال. تشمل هذه العوامل البيئية التغذية، الجراثيم، آليات العدوى والمواد الحيوية الغريبة، مثل دخان التبغ، العوامل الصيدلانية، الهرمونات، الأشعة فوق البنفسجية، مذيبات السيليكا، المعادن الثقيلة، اللقاحات وغرسات الكولاجين / السيليكون.

لطالما كانت العوامل المعدية أكثر العوامل البيئية المدروسة جيداً. أفضل مثال على العلاقة بين العدوى والمناعة هو الحمى الرثوية الحادة، والتي تحدث بعد تعرض الأثوياء المؤهبة وراثياً للمكورات العقدية المقيحة، يُعتقد أن آلية المناعة الذاتية في الحمى الرثوية الحادة هي "محاكاة جزيئية" بين بروتين M البكتيري والغانغليوزيد الانحلالي (lysogangliosid) البشري، مما يؤدي إلى فقدان التحمل المناعي وتطوير خلايا تائية تهاجم المستضدات القلبية. وضع Damian مصطلح "المحاكاة الجزيئية" لأول مرة في عام 1964، حيث اقترح أن المحددات المستضدية للكائنات الحية الدقيقة يمكن أن تشبه حواتم الثوي وبالتالي تكون قادرة على توليد استجابة مناعية ذاتية. تم تحديد أمثلة متعددة للمحاكاة الجزيئية في العوامل المعدية، ولكن ليس من الواضح دائماً ما إذا كانت هذه المحاكاة ذات دلالة سريرية أم لا. ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أنه تم ملاحظة أوجه تشابه بين ببتيد PPPGRRP لفيروس Epstein-Barr (EBV) وببتيد PPPGMRPP لبروتين Sm عند مريض الذئبة الحمامية المصاب بـ EBV. وبالمثل، تم الإبلاغ عن تشابه التسلسل بين بروتين ميايني قاعدي و24U المشفر بـ HHV6، مع تواجد الخلايا التائية متصالبة التفاعل لدى

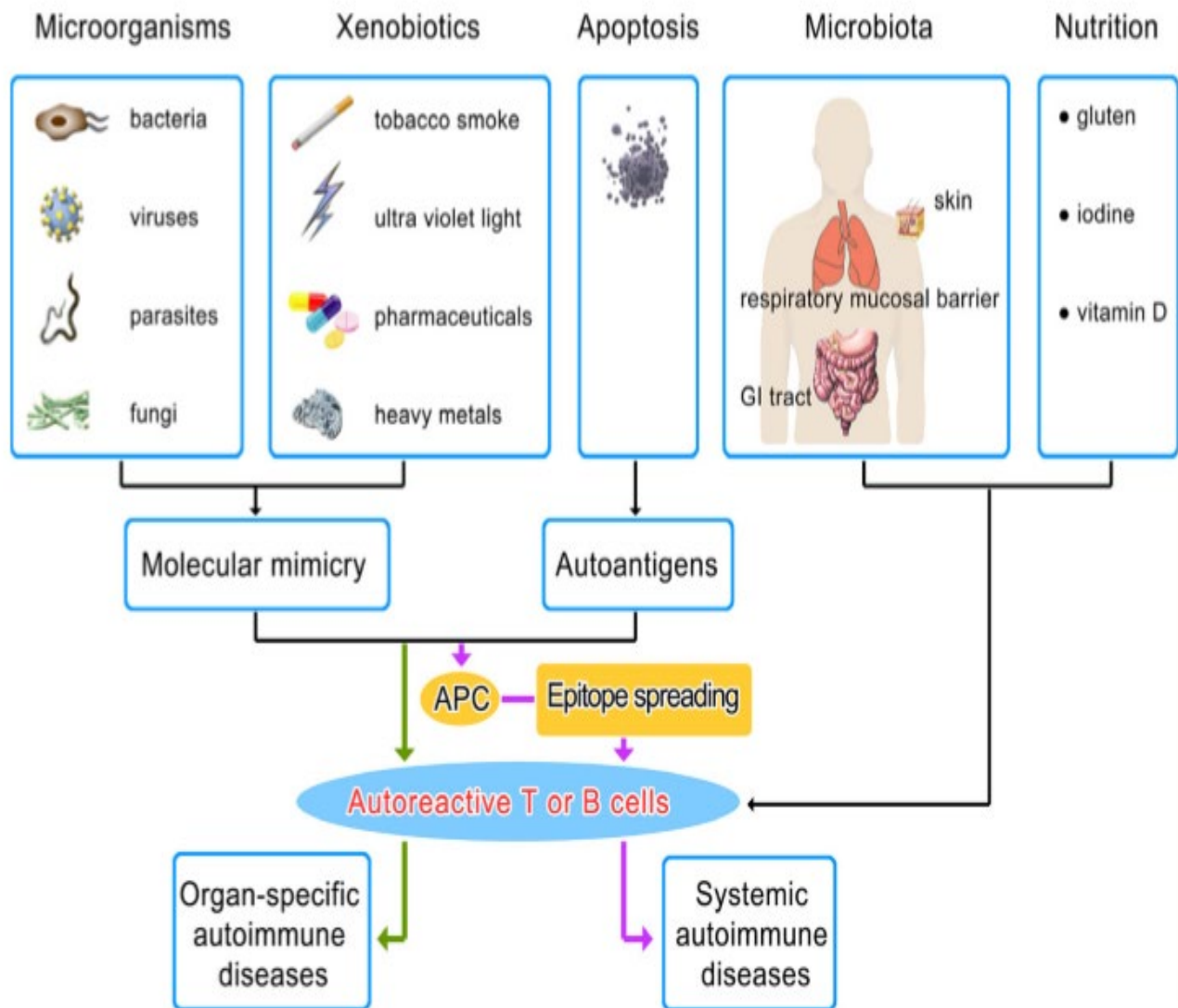
مرضى التصلب المتعدد، وفيما يخص المناعة الذاتية المعدية وجدت تسع بروتينات للملوية البوابية، كل منها يحتوي على حاتمة خلايا تائية، متصالبة التفاعل مع السلسلة $H^+,K^+ -ATPase a$ المعدية.

أي نقاش حول المحاكاة الجزيئية وفقدان التحمل يجب أن يشمل أيضًا مفهوم انتشار الحاتمة، أي تعدد نوعية الحاتمة من حاتمة سائدة إلى حواتم فرعية (خفية). يبدأ التحول من الحواتم السائدة إلى الحاتمة الخفية بمحاكاة أولية للحاتمة السائدة، متبوعة بمعالجة البروتين وتقديم المستضدات، مما ينتج عنه استجابات موجهة إلى الحواتم الجديدة. لوحظ انتشار الحاتمة في المناعة الذاتية لأول مرة في التهاب الدماغ والنخاع المناعي الذاتي التجريبي (المحرّض ببرمجة فئران بمستضدات الميالين)، مما أدى إلى تحفيز إنتاج / التعبير عن بروتين الميالين القاعدي، والبروتين الشحمي المياليني ، والبروتين السكري للخلايا الدبقية قليلة التغصن وبتيدات الميالين. تم اقتراح عدد من الآليات الأخرى، بما في ذلك التفعيل بانتشار التأثير bystander activation، الاستدامة الفيروسية والتفعيل متعدد النسيلة، والتي لديها القدرة على إحداث / تعديل المناعة الذاتية التالية للعدوى (الجدول 3). على الرغم من عدم وجود دليل مباشر على أنها تحقّق فرضية كوخ، إلا أن فيروس EBV وجد كعامل مساعد في العديد من أمراض المناعة الذاتية، بما في ذلك الذئبة الحمامية ومتلازمة شوغرن والتهاب المفاصل الروماتويدي والتصلب المتعدد. لكن الغالبية العظمى من هذه الدراسات صعبة التفسير، ومن الممكن أن EBV يعمل كمنشط لنسائل متعددة، ويضخّم من المناعة الذاتية الكامنة.

تم اقتراح العديد من العوامل المعدية الأخرى ولكن لم يثبت أن لها دورًا، بما في ذلك البكتيريا (سلبية وإيجابية الجرام)، والفيروسات الأخرى (فيروس الهربس البسيط، فيروس الورم الشدي الفاري والفيروس المضخم للخلايا)، والطفيليات (المتقيبات، الصفرائية الدجاجية *Ascaridia galli*) و الفطريات (*Saccharomyces cerevisiae*). ربما ما هو أهم من وجود العوامل النوعية، الاقتراح أن الأهبة للمناعة الذاتية قد تكون متأثرة بالنبيت الجرثومي، وقد أطلق على هذا المفهوم "فرضية النظافة" وكان أول من اقترحه Strachan في عام 1989. حيث اقترح أن الزيادة في أمراض

المناعة الذاتية التي لوحظت في العالم الغربي ترجع جزئياً إلى انخفاض التعرض للأمراض المعدية وتحسن النظافة. تنطبق هذه الفرضية تقريباً على جميع أمراض المناعة الذاتية وأصبحت جوهرية بشكل خاص في النمط الأول من السكري وفي أمراض الأمعاء الالتهابية. استندت الأدلة الداعمة المبكرة إلى الدراسات الوبائية الاستعدادية.

أفضل مثال على أهمية العوامل البيئية غير المعدية هو العلاقة بين تناول الغلوتين والداء الزلاقي. وكمثال ربما أكثر أهمية، هو ظهور أمراض المناعة الذاتية بعد التعرض للعديد من العوامل الصيدلانية الشائعة، كالأدوية العديدة المسببة لمرض الذئبة. ولكن يجب التأكيد على أن مثل هذه المتلازمات الشبيهة بالذئبة تصبح قابلة للعكس عند التوقف عن تناول الأدوية. ومع ذلك، لا يزال هناك احتمال باستمرار المرض المناعي الذاتي عند بعض المرضى، ومن الصعب للغاية إن لم يكن من المستحيل تحديد محفز معين لدى هؤلاء الأفراد عن طريق التحليل الوبائي. هناك معطيات كثيرة تشير إلى أن التعديلات الكيميائية يمكن أن تؤدي إلى فقدان التحمل في مرضين آخرين. أولاً، في التشحم الصفراوي الأولي، قد تؤدي التعديلات الكيميائية على مستضدات المييتوكوندريا بواسطة المضافات الغذائية، وبشكل خاص -2 octynoic acid، إلى تطوير الأجسام المضادة المميزة للميتوكوندريا. ثانياً، زيادة استهلاك اليود الغذائي يرفع احتمالية حدوث وشدة اضطراب الغدة الدرقية المناعي الذاتي (AITD).



الشكل 4. العوامل البيئية في المناعة الذاتية. تم الاستدلال على تورط العديد من العوامل البيئية في تطوير المناعة الذاتية. "المحاكاة الجزيئية" تمثل الآلية الأكثر شيوعاً التي تحفز تفعيل الخلايا التائية والبائية. "انتشار الحواتم" آلية تؤدي إلى توليد العديد من الحواتم الجديدة. بالإضافة إلى ذلك، ومن خلال تعديل المناعة الفطرية والمكتسبة، قد تساهم الكائنات الحية الدقيقة والتغذية (مثل فيتامين د واليود والغلوتين) أيضاً في فقدان التحمل

2. الأمراض المناعية المحدثة بالأدوية:

2.1 الذئبة الحمامية الجهازية Systemic lupus erythematosus (SLE)

تعد الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) أحد أمراض المناعة الذاتية. حيث يؤدي التفاعل المعقد بين آلية التمثول الخلوي، وتنظيم الجهاز المناعي الفطري والتكيفي، وتفعيل الجملة المكملية، والمركبات المناعية، والتهاب الأنسجة إلى ذروته إلى حدوث فعل مناعي ذاتي. من المحتمل أن تتلاقى الآليات المسببة للأمراض المتعددة نحو الأنماط الظاهرية السريرية التي نسميها SLE. في الواقع، نجد أن العديد من الأعضاء والأنسجة قد تتأثر بمرض الذئبة الجهازية، إلا أن نمط التظاهرات السريرية وظواهر المناعة الذاتية غير متجانس بين المرضى وحتى يتغير بمرور الوقت لدى الحالات المرضية الفردية المرضى.

لهذا السبب، غالبًا ما يكون التشخيص صعبًا أو متأخرًا ويعتمد على الخبرة السريرية الشديدة للجمع بين النتائج السريرية والمناعية. في هذه الدراسة نقوم بمراجعة معايير التصنيف والعلاجات الحالية والمستقبلية من خلال وجهة نظر آلية وقائمة على الأدلة.

يحدث مرض الذئبة عند مهاجمة جهازك المناعي لأنسجة جسمك وأعضائه (مرض في المناعة الذاتية). ويمكن أن يصيب الالتهاب الناتج عن مرض الذئبة العديد من أجهزة الجسم المختلفة، بما في ذلك المفاصل والجلد والكلى وكرات الدم والدماغ والقلب والرئتين.

تعتبر الذئبة الحمامية الجهازية مرضاً فريداً إلى حد ما. حيث من الممكن أن يشمل هذا المرض جميع أجهزة الجسم. يمكن أن تتجلى مشاركة الأعضاء بهذا المرض بأكثر من شكل، حيث لا يوجد أعراض محددة يتوقع ظهورها، فمن الممكن أن يتباين المرض بين شخصين مصابين بال SLE بكل ناحية من النواحي. لذلك تشخيص الذئبة يشكل تحدياً أمام الأطباء.

تتراوح معدلات انتشار SLE بين 20-70 من كل 100,000 وتعد النساء أكثر عرضة للإصابة مقارنةً بالرجال مع معدل تقريبي 1:9، بالإضافة إلى التظاهرات السريرية وغير النوعية والمتباينة، لوحظ حدوث تغيرات مناعية تبدأ قبل كشف المرض، حيث يمكن أن تكشف الأضداد الذاتية في مصل المريض قبل سنوات من تشخيص المرض.

إن وضع معايير واضحة للذئبة الحمامية الجهازية يساعد في التشخيص بشكل مبكر، وبالتالي البدء بالعلاج بشكل أبكر، مما يحمي المريض من حدوث أذيات في الأعضاء.

شكلت معايير التصنيف الخاصة بالكلية الأميركية لأمراض الروماتيزم American College of Rheumatology (ACR) لعام 1982 الأساس في تشخيص مرض الذئبة الحمامية الجهازية لمدة عقود من الزمن. أضافت المراجعة التي قاموا بها عام 1997 أضرار الفوسفوليبيد في مجال التشخيص، مما يعكس تقدماً في هذا المجال.

بحسب ACR تم وضع 11 معيار لمرض SLE ويعد توافر 4معايير من أصل 11 كافياً لتشخيص الذئبة الحمامية الجهازية. في عام 2019 طورت الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم European League Against Rheumatism (EULAR)/ACR عملية تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية من خلال احتساب نقط لمعايير التشخيص (من 2 إلى 10)، حيث يعد توافر 10 نقاط كافياً لتشخيص SLE، وقد وصلت هذه الطريقة إلى حساسية تصل إلى 96.1% ونوعية تصل لـ 93.4%. بحسب (EULAR)/ACR تم وضع قاعدة عامة لتوصيف معايير الذئبة، وهي أن المعيار لا يعتبر تابعاً للذئبة الحمامية الجهازية إلا في حال عدم وجود تفسير محتمل آخر.

2.2 نظرة عامة على العامل الممرض

يحدث مرض المناعة الذاتية وداء الذئبة عندما يهاجم جهاز المناعة الأنسجة الصحية في جسمك. ومن المحتمل أن ينتج داء الذئبة عن مجموعة من العوامل الوراثية والبيئية. يبدو أن الأشخاص الذين لديهم استعداد وراثي للإصابة بداء الذئبة قد يُصابون به عند التعرُّض لمُحفِّز بيئي قد يسبب داء الذئبة. وعلى الرغم من ذلك، فلا يزال سبب الذئبة غير معروف. تشمل بعض الأسباب المحتملة ما يلي:

- أشعة الشمس. قد يتسبب التعرض للشمس في ظهور آفات الذئبة الجلدية أو يحفز استجابة داخلية لدى الأشخاص المعرضين للإصابة.
 - حالات العدوى. يمكن أن تؤدي الإصابة بعدوى إلى ظهور داء الذئبة أو الانتكاس بعد الشفاء منه لدى بعض الأشخاص.
 - الأدوية. قد تحفز داء الذئبة أنواع محددة من أدوية ضغط الدم والأدوية المضادة للنوبات الصرعية والمضادات الحيوية. وتتحسن حالة الأشخاص المصابين بداء الذئبة الناتج عن تناول الدواء عادةً عندما يتوقفون عن تناول الدواء. لكن في حالات نادرة، قد تستمر الأعراض حتى بعد التوقف عن تناول الدواء.
- يتطلب البدء السريري للذئبة الحمامية الجهازية تفاعلًا بين الاستعداد الوراثي والمسببات البيئية والعوامل المناعية والهرمونية. في مثل هذه البيئة، جنبًا إلى جنب مع المنبهات المسببة للالتهابات مثل الإنترفيرون من النوع الأول والسيتوكينات الأخرى، يتم فقدان التحمل المناعي للمستضدات الذاتية. تتبع المناعة الذاتية بعد ذلك تفاعلًا معقدًا للتخلص من نفايات الموت الخلوي المبرمج والمعقدات المناعية جنبًا إلى جنب مع مصائد العدلات خارج الخلية، واستشعار الأحماض النووية، وبيولوجيا الخلايا الليمفاوية المعطلة، ومسارات الإنترفيرون.
- ارتبطت العديد من الجينات بالاستعداد للإصابة بمرض الذئبة، وعادة ما يتم ترميز المكونات المناعية بما في ذلك HLA و IRF5 و ITGAM و STAT4 و BLK و CTLA4 من بين أمور أخرى. تم تضمين العديد من العوامل البيئية في مرض الذئبة. تعد الأشعة فوق البنفسجية أكثرها شهرة، والأدوية / المكملات (أخانيا) (القنفذية)، تريميثوبريم / سلفاميثوكسازول، و التدخين، بالإضافة للعدوى (فيروس إبشتاين-بار على وجه الخصوص)، والسيليكا، والزيئق و غيرها.

تم ربط الإجهاد النفسي أيضًا بزيادة خطر الإصابة بمرض الذئبة بنسبة 50٪. في الذئبة، هناك دليل على اضطراب في كل من ذراعي جهاز المناعة الفطري والتكيفي، كما هناك فائض من الخلايا للمفاوية التائية المزوجة السلبية. توفر الخلايا التائية في مرض الذئبة الحمامية مساعدة مفرطة للخلايا البائية. هناك دليل على وجود فائض من الخلايا البائية ذاتية التفعيل ولكن مع قلة خلايا لمفاوية بائية شاملة. حيث أدى التنشيط المفرط لمسار BLYS أو BAFF، وهو مسار بقاء الخلايا التائية المستقل عن الخلايا البائية، إلى تطوير علاج بيولوجي جديد، كما هو موضح لاحقًا. بالإضافة إلى ذلك، فإن تحديد تأثير الإنترفيرون من النوع الأول في مرض الذئبة يعترف بالدور المحوري للجهاز المناعي الفطري. تعد الخلايا المتغصنة مركز إنتاج النوع الأول من الإنترفيرون ولها دور في إزالة الأحماض النووية والمعقدات المناعية واستشعارها، والمستضدات الذاتية المعروفة في مرض الذئبة.

2.3 التظاهرات السريرية لمرض SLE ومعاييرها التصنيفية

• الطفح الوجني: Malar Rash



يعد الطفح الجلدي الشبيه بشكل الفراشة من التظاهرات النموذجية لمرض SLE. تعرف بأنها "حمامية ثابتة، مسطحة أو بارزة، تمتد على البروز الوجني، مع تجنب الطيات الأنفية". قد يكون هناك صعوبة في وضع التشخيص التفريقي خاصة مع العد الوردي، وأحيانا التهاب الجلد والعضل. إذا تم تشخيص هذا العرض الجلدي بشكل صحيح، فإن الـ SLE هي التشخيص الأكثر احتمالاً. يعد الطفح الوجني الشكل الأكثر شيوعاً لما يعرف حالياً بالذئبة الحمامية الجلدية الحادة (ACLE) acute cutaneous lupus erythematosus، التي قد تتظاهر أيضاً بوجود طفح بقعي حطاطي معمم. بحسب تصنيف معيار EULAR/ACR فإن ACLE تعد من المعايير الهامة في تشخيص مرض الذئبة الحمامية الجهازية حيث تم منح 6 نقط لهذا المعيار .

• الطفح القرصي الشكل: Discoid Rash



تعد الذئبة الحمامية القرصية (DLE) Discoid lupus erythematosus من التظاهرات الشائعة للذئبة الحمامية الجلدية المزمنة (CCLE) Chronic cutaneous lupus erythematosus. بحسب تصنيف EULAR/ACR فقد تم احتساب 4 نقاط لهذا المعيار .

• الحساسية الضوئية Photosensitivity:

تعرف حسب معيار ACR بأنها "طفح جلدي ناتج عن رد فعل غير اعتيادي تجاه أشعة الشمس، ورغم أنها تعد من الأعراض الشائعة ل SLE، إلا أنه من الصعب التفريق بين الاحمرار الناتج عن التعرض لضوء الشمس (حيث يعد أسهل تذكرًا من قبل المريض كونه يظهر بشكل مبكر بعد التعرض لل U.V)، وبين الحساسية الضوئية المرتبطة بالذئبة (حيث يستغرق ظهور الأعراض الجلدية عدة أيام إلى أسبوع بعد التعرض لل U.V)

كذلك هناك صعوبة في التشخيص التفريقي للذئبة بالمقارنة مع العد الوردي الذي يتأثر أيضاً بضوء الشمس. بالإضافة إلى أنه لا يمكن التمييز بشكل واضح بين الحساسية الضوئية والتظاهرات الجلدية الأخرى للذئبة، وبالتالي فقد هذا العنصر أهميته واستقلاليته ضمن معايير التصنيف.

• التقرحات الفموية Oral Ulcers:

كالتظاهرات الجلدية المخاطية الأخرى، تمت إعادة النظر بالتقرحات الفموية التي ظهرت عند ربع المشاركين بمعيار ACR، وذلك عند تطوير المعيار EULAR/ACR لكنها وعلى عكس الحساسية الضوئية، نجحت بالاختبار واستمرت كعنصر مع مرور الزمن. وجد أنّ انتشار التقرحات الفموية المنعزلة ضمن معيار EULAR/ACR منخفض جداً. فتمت العودة إلى التقرحات الفموية بوزن معادل لنقطتان فقط، لمحدودية النوعية.

• التهاب المفاصل Arthritis:

يعرف بأنه التهاب زليلي يشمل مفاصلان أو أكثر يتظاهر بانتفاخ، أو انصباب أو ألم بمفصلين أو أكثر وتصلب صباحي لمدة لا تقل عن 30 دقيقة". تبين أنه بالتصوير بالأموح فوق الصوتية يُرى تداخل التهابي عند العديد من المرضى بدون التهاب زليلي صريح. نتيجة لذلك، التهاب المفاصل كمصطلح تم تغييره إلى "إصابة مفصليّة" في معيار EULAR / ACR، وسجل وزن يعادل 6 نقاط. يوجد أعراض أخرى للعضلات الهيكلية، مثل التهاب العضلات، لكنها أقل شيوعاً وتفتقر للنوعية.

• التهاب المصليّة Serositis:

إنّ التهاب الجنب والتهاب التامور ينتميان إلى طيف الأعراض التقليدية SLE، بحسب معيار EULAR / ACR، تم إثبات انصباب الجنب أو التامور أو كليهما بالتصوير (مثل الأمواج فوق الصوتية والأشعة السينية والتصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسي)، أما التهاب التامور الحاد، بوجود اثنين من البنود التالية من (1) ألم في الصدر حول القلب (عادةً ما يكون حاداً، أسوأ عند الاستنشاق يتحسن عند الميل إلى الأمام). (2) احتكاك التامور ، (3) مخطط كهربائيّة القلب ECG يظهر ارتفاع ST على نطاق واسع (4) ظهور انصباب تاموري جديد أو متفاقم عند التصوير (مثل الأمواج فوق الصوتية والأشعة السينية والتصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسي). وفق المعيار النقطي تم تحديد 5 نقاط للانصباب الجنب أو التامور، و6 نقاط لالتهاب التامور الحاد.

• الاعتلالات الكلوية: Renal Disorder

يعتبر التهاب الكلية الذئبي من المضاعفات الأخطر والأكثر تكراراً لدى الأشخاص المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية، يحدث التهاب الكلية عندما تؤثر الأضداد الذاتية على بنية الكلية التي تقوم بتصفية الفضلات.

ويتم تعريف الاضطراب الكلوي على أنه استمرارية البيلة البروتينية بنسبة أعلى من 0.5 غ/24 ساعة أو أكثر من 3 عند وجود الكريات الحمر، خضاب الدم، المحببات وغيرها وأصبحت إحدى المعايير المعتمدة بالتزامن مع المعايير الأخرى كالخزعة من الكلية التي أصبحت معياراً مهماً أيضاً كما تم اعتماد نسبة البروتين إلى الكرياتينين بدلاً من البيلة البروتينية على مدار الـ 24 ساعة. وقد تم اعتبار أن التزامن بين الخزعة النسيجية للكلية والأضداد الذاتية ANAs و anti-dsDNA كافية لتصنيف الذئبة الجهازية مما يظهر أهمية الخزعة الكلوية.

• الاعتلالات العصبية: Neurologic Disorder

تعد التظاهرات العصبية أكثر تنوعاً في مرض الذئبة الحمامية الجهازية، بحسب معايير ACR عام 1982 تم تحديد خمس تظاهرات عصبية في سياق SLE وهي السبات، الذهان، الخرف، العجز العصبي البؤري والنوبات. لاحقاً تم الاكتفاء باثنين من التظاهرات العصبية لتعريف الاعتلال العصبي المشاهد في سياق SLE وهي الذهان والنوبات وذلك في حال عدم وجود أدوية مسببة لهذه التظاهرات أو اضطرابات استقلابية معروفة كالبيوريميا أو الحمض الكيتوني أو اختلال توازن الشوارد. وصلت حساسية هذين العرضين العصبيين إلى 13% و 12% على التوالي، مع نوعية 99%. بحسب تصنيف EULAR /ACR أُلغيت معظم المعايير العصبية بحسب حساسيتها المنخفضة مع الاحتفاظ بالنوبات والذهان. لكن في نفس الوقت تبين أن معظم

الأعراض التي كانت تصنف في سياق الذهان الذئبي هي في الحقيقة عبارة عن هذيان وفقاً للمفهوم العصبي النفسي الحالي. يتظاهر الهذيان بوجود:

- 1- تغير في الوعي أو مستوى اليقظة مع انخفاض القدرة على التركيز.
 - 2- تطور الأعراض خلال ساعات إلى أقل من يومين.
 - 3- تذبذب الأعراض خلال اليوم.
 - 4- إما تغير حاد أو تحت حاد في الإدراك أي تغير في السلوك والمزاج (الأرق، اضطراب النوم).
- أما الذهان يعرف بأنه عبارة عن أوهام و/أو هلوسات بغياب الهذيان. تم احتساب نقط مختلفة لهذه التظاهرات العصبية (نقطتان للهذيان و3 نقط للذهان و5 نقط للنوبات).

• الاضطرابات الدموية: Hematologic Disorder

بحسب معيار ACR 1982 تم تحديد أربع تظاهرات محتملة ضمن "الاضطرابات الدموية" المشاهدة في سياق SLE، تتضمن فقر الدم الانحلالي مع ازدياد الشبكيات، قلة الكريات البيض إلى أقل من 4000 / مم³ في تحليلين أو أكثر، قلة الليمفاويات إلى أقل من 1500 / مم³ في تحليلين أو أكثر، أو انخفاض الصفيحات إلى أقل من 100000 / مم³ وذلك في حال عدم وجود أدوية مسببة لهذه الاضطرابات الدموية.

أما بحسب تصنيف EULAR /ACR تم استبعاد نقص الليمفاويات من المعايير مع الاحتفاظ بانحلال الدم المناعي الذاتي (يُعرّف بوجود دليل على انحلال الدم، مثل كثرة الشبكيات، ارتفاع البيليروبين غير المباشر، أو LDH المرتفع مع اختبار كومبس إيجابي) (اختبار أضداد الغلوبولين المباشر) ونقص الصفيحات ونقص

الكريات البيض. بحسب هذا التصنيف تم احتساب 4 نقاط لكل من فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي ونقص الصفائح، بينما تم احتساب 3 نقاط لنقص الكريات البيض.

• الحمى الجديدة في معيار EULAR/ACR:

تعدّ الحمى عنصراً جديداً تم إدخاله إلى معيار EULAR/ACR لتصنيف الذئبة عام 2019. وقد تم إضافة الحمى إلى معايير تشخيص الذئبة بعد أن كشف استبيان أجري على مرضى الذئبة في ألمانيا وجود الحمى عند 54% من المرضى وذلك في الفترة السابقة أو في فترة تشخيص المرض. عرّفت الحمى (والمقصود هنا الحمى غير الناتجة عن العدوى) بأنها ارتفاع في درجة الحرارة إلى درجة أعلى من 38.3، وتم احتساب نقطتين لهذا المعيار الجديد.

• الاضطرابات المناعية Immunologic Disorders

بحسب تصنيف ACR عام 1982، عرّف الاضطراب المناعي بأنه وجود إما محضرات خلوية إيجابية LE أو وجود أضداد DNA بغير مرتفع أو وجود أضداد للمستضد النووي Sm أو وجود إيجابية كاذبة باختبار مصلي للسفلس لمدة 6 أشهر.

في عام 1997 تم استبعاد وجود محضرات خلوية إيجابية LE من المعايير وتم إضافة أضداد الفوسفوليبيد إلى معايير التصنيف التي تشاهد في سياق الذئبة. أمّا بحسب تصنيف EULAR/ACR تم تقسيم الاضطرابات المناعية إلى ثلاث مجموعات، ضمت المجموعة الأولى الأضداد النوعية للذئبة، وهي أضداد المستضد النووي Sm وأضداد DNA مضاعف الشريط (تم احتساب 6 نقط لكل منهما). وضمت المجموعة الثانية أضداد الفوسفوليبيد حيث تم احتساب نقطتين لهذا المعيار، بينما ضمت المجموعة الثالثة مركبات المتممة C3 و C4،

حيث تمّ احتساب 3 نقط عند وجود انخفاض في أحد هذين المركبين، و 4 نقط عند وجود انخفاض في كل منها.

• أضداد النوى: Antinuclear Antibody

تعدّ أضداد النواة العنصر الحادي عشر الذي أُدرج في تصنيف ACR لتشخيص الذئبة. ويعرّف هذا المعيار بأته عيار غير طبيعي لأضداد النواة تمّ إثباته في أي وقت من خلال اختبار التآلق المناعي أو أي اختبار مكافئ آخر وذلك في حال عدم تناول أي أدوية معروفة بارتباطها بمتلازمة الذئبة المحرّضة بالأدوية. يتمتّع بحساسية عالية تصل لـ 99% ولكن نوعية منخفضة لا تتجاوز 49%.

نظراً للنوعية المنخفضة لأضداد النواة فقد تمّ إعادة النظر في هذا المعيار بحسب تصنيف EULAR/ACR، حيث لم يكن منطقياً إدراج هذا الاختبار ضمن المعايير النوعية لمرض الذئبة، لكن بالمقابل فإن إهمال اختبار أضداد النواة يعد إهمالاً لمفهوم هام وأساسي لمرض الذئبة الحمامية الجهازية. في النهاية تم اعتماد اختبار أضداد النواة كمعيار إدخال في التصنيف EULAR/ACR .

اشتباہ SLE	
ACR	EULAR/ACR
أي 4 من 11 عناصر	ايجابية ANA
	معايير بمجموع معادل لـ 10 نقاط (علمياً أنه يتم اختيار المعيار الأعلى نقطياً ضمن نفس نطاق الأعراض)

الشكل 1. الهيكلية الكلية للتصنيف وفقاً للمعايير ACR 1982 و EULAR/ACR 2019 التصنيفية للذئبة

الحمامية الجهازية

2.4 التدبير

إن أهم أهداف العلاج في مرض الذئبة هي (1) الحفاظ على أدنى درجة من النشاط باستخدام أجهزة المناعة، وكبت المناعة حسب الاقتضاء وتجنب المحفزات المعروفة، (2) منع تلف الأعضاء من الذئبة النشطة، (3) تقليل الأمراض الثانوية المصاحبة لمرض الذئبة وعلاجها، وخاصة تصلب الشرايين المتسارع، الذي يعد السبب الرئيسي للوفاة، (4) ومعالجة التعب والألم اللذين لا يترافقان غالباً مع مرض الذئبة النشط. يعد البدء المبكر في العلاج أمراً ضرورياً. هذا يترجم إلى تجنب مسببات التوهجات المعروفة، والحاجة إلى الحماية من أشعة الشمس، وتعظيم المعدلات المناعية (هيدروكسي كلوروكين وفيتامين د ، بما في ذلك مراقبة الالتزام) ، وتجنب

المدائمة على بريدنيزون < 6 ملغ يوميًا ، والسيطرة على المرض النشط مع كبت المناعة أو المستحضرات الدوائية الحيوية عند الحاجة . هنا، نراجع الأساس المنطقي للعلاجات الحالية والمستقبلية.

يمكن لمعدلات المناعة أن تنظم بشكل إيجابي جهاز المناعة في مرض الذئبة الحمامية دون زيادة خطر الإصابة أو الورم الخبيث.

• هيدروكسي كلوروكين:

يقوم هيدروكسي كلوروكين بتعديل الاستجابة المناعية عن طريق تثبيط مستقبل الخلايا البائية وإشارات TLR بالإضافة إلى تنشيط TLR-3 و7 داخل الخلايا، وهو أمر أساسي في استشعار الحمض النووي. فهو يزيد من درجة الحموضة الليزوزومية التي تتداخل مع ارتباط مستضد معقد التوافق النسيجي الكبير، وبالتالي معالجة المستضدات الذاتية، وكذلك إفرازات السيتوكينات. يمارس هيدروكسي كلوروكين تأثير مضاد للفيروسات من النوع الأول عن طريق التدخل في مسار الإصابة.

هيدروكسي كلوروكين هو حجر الزاوية في العلاج الطبي لمرض الذئبة. يجب استخدامه لدى كل مريض ما لم يكن هناك موانع واضحة. إنه الدواء الوحيد الذي يُظهر أنه يزيد من بقاء مرضى الذئبة. لقد ثبت أنه يقلل من نوبات الذئبة، ويمنع تلف الأعضاء بما في ذلك الأحداث القلبية الوعائية، والاستجابة الثلاثية للميكوفينولات في التهاب الكلية الذئبي، ويمنع النوبات ويقلل من خطر الإصابة بالذئبة العصبية والنفسية. يحسن هيدروكسي كلوروكين المظاهر الجلدية والتهاب المفاصل.

هيدروكسي كلوروكين له تأثير إيجابي على الدهون، ويقلل من مقاومة الأنسولين وخطر تجلط الدم، وله تأثير إيجابي على كثافة العظام. بالإضافة إلى أنه غير مثبط للمناعة ولا يزيد من خطر العدوى أو الورم الخبيث.

تُعد سمية الشبكية من المضاعفات النادرة التي تزداد بعد 20 عامًا من العلاج. يحدث فحص الشبكية عند خط الأساس، عند 5 سنوات، ثم سنويًا. ويعد التصوير المقطعي للتماسك البصري اختبار الفحص المفضل. يمكن أن يحدث فرط تصبغ. تشمل المضاعفات النادرة جدًا تضخم القلب والاعتلال العضلي.

• فيتامين (د):

يجب إضافة فيتامين (د) لجميع مرضى الذئبة الحمامية الذين يعانون من القصور، لما له من تأثيرات مناعية ومضادة للتليف. يتوسط مستقبل فيتامين (د) (VDR) خصائص تعديل المناعة لفيتامين د في سلالات الخلايا المناعية المتعددة بما في ذلك الخلايا الوحيدة والخلايا التغصنية والخلايا التائية المنشطة وكذلك في الجلد والأوعية الدموية والأنسجة الأخرى. في المختبر، يمارس فيتامين د تأثيرًا مضادًا للالتهابات ومضادًا للتكاثر عن طريق تعزيز استقطاب Th1 (TNF- α)، IL-2، IFN- γ (إلى IL-4)، Th2، IL-5، IL-10، GATA3 (مثل وكذلك من IL12)، Th17، IL23، IL-6، IL-17 (إلى حالة IL-10)، Treg، TGF- β ، FoxP3، (CTLA4). وهو يؤثر على نمو ووظيفة خلايا NKT.

بالإضافة إلى ذلك، قد يعمل فيتامين (د) كعامل مضاد للتليف. يرتبط نقص فيتامين د بزيادة خطر الإصابة بالتليف متعدد الأعضاء بما في ذلك، من بين أمور أخرى، الكلى والرئتين. الأهم من ذلك، أن المرضى الذين يعانون من التهاب الكلية الذئبي المقاوم للميكوفينولات لديهم زيادة في التعبير عن المسارات التليفية في الكلى المصابة مما يشير إلى أنه يمكن إنقاذ الأنسجة الكلوية عن طريق استهداف مثل هذه المسارات. مكملات فيتامين د تمنع التليف في النماذج الحيوانية وتثبط المسارات المؤيدة للتليف التي تتوسطها TGF-beta و Ras. نقص فيتامين د شائع عند المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة الحمامية

يرتبط تعدد الأشكال لبعض مستقبلات فيتامين د بانخفاض مستويات فيتامين د في الدم وقد ارتبط بمرض الذئبة الحمامية. لدى مرضى الذئبة، يرتبط نقص فيتامين د بزيادة نشاط المرض والإرهاق بالإضافة إلى زيادة خطر الإصابة بالتجلط، بما في ذلك من الأجسام المضادة للفوسفوليبيد. الأهم من ذلك، يرتبط تناول مكملات فيتامين (د) بتقليل البيلة البروتينية، ومستويات تكميلية أعلى، وتحسين نشاط المرض في مرض الذئبة الحمامية كما هو موضح في مجموعة قائمة على الملاحظة وفي دراسة عشوائية مضبوطة. يجب أن تهدف المكملات الغذائية إلى مستوى 25 (OH) من فيتامين D بمقدار 40 نانوغرام / مل. إن مكملات فيتامين د هي أدوية آمنة ويجب أن تستمر إلى مدة محددة. يجب مراقبة مستويات فيتامين (د) بشكل دوري لتقييم الامتصاص المناسب والجرعات والالتزام.

• Dehydroeipandrosterone (DHEA)

DHEA هو هرمون الغدة الكظرية الذي تنظمه ACTH. وهو طليعة مهمة لكل من هرمون الاستروجين والأندروجينات عبر التحويل المحيطي. تميل النساء المصابات بالذئبة إلى الحصول على مستويات أقل من الأندروجين، وارتفاع استراديول، وانخفاض DHEA و DHEA-S (مستقلبه)، بغض النظر عن استخدام الكورتيزونات بالإضافة إلى ذلك، ارتبطت مكملات DHEA بتنظيم السيٹوكينات المنشطة للالتهاب (IL-2، IL-1، IL-6، TNF-a) وقد تقلل من إنتاج الأجسام المضادة لدى الفئران. أظهرت العديد من التجارب السريرية العشوائية العديدة التي أجريت على النساء المصابات بمرض الذئبة الحمامية تحسناً متواضعاً في نشاط المرض إلى جانب تحسن في المظهر الخلوي وكثافة العظام. لا ينبغي استخدام هرمون ديهيدرو DHEA عند النساء بعد سن اليأس لأنه قد يزيد من خطر الإصابة بالأورام الخبيثة الحساسة للهرمونات. لا يوجد دليل يدعم استخدام هرمون DHEA عند الرجال.

• الستيرويدات القشرية

تؤثر الكورتيزونات على جميع مكونات الجهاز المناعي. تعتبر الجرعات العالية أو الكورتيزونات "النبضية" مهمة لإلغاء استجابة المناعة الذاتية بسرعة في مظاهر تهدد الحياة أو الأعضاء مثل بعض حالات التهاب الكلية والتهاب الأوعية الدموية والذئبة في الجهاز العصبي المركزي، التهاب عضلة القلب، أو التهاب الأسناخ، من بين أمور أخرى. في التهاب الكلية الذئبي على سبيل المثال، كان يُوصى سابقًا بالعلاج النبضي (250-1000 mg IV يوميًا لمدة 3 أيام) جنبًا إلى جنب مع سيكلوفوسفاميد أو ميكوفينولات للتحريض، ولكن لا يوجد إجماع على نظام المتابعة عن طريق الفم. أظهر بروتوكول "rituxilup" أنه يمكن تحفيز هجوع التهاب الكلية الذئبي بدون أي كورتيزونات عن طريق الفم باستخدام ريتوكسيماب و mycophenolate مما يشير إلى أن الكورتيزونات قد لا تكون ضرورية للسيطرة على مظاهر الذئبة الشديدة. في تجربة 2 voclosporin السريرية الأخيرة، تم استخدام 25mg فقط من بريدينزون

الأهم من ذلك، أن أي من مثبتات المناعة المدروسة (سيكلوفوسفاميد، آزاثيوبرين، ميكوفينولات، تاكروليموس) أفضل من الكورتيزونات وحدها للوقاية من مرض الكلى في نهاية المرحلة. يجب تجنب الكورتيزونات عن طريق الفم قدر الإمكان. لوحظ لدى مرضى الذئبة أن 80% من تلف الأعضاء بعد التشخيص يُعزى بشكل مباشر أو غير مباشر إلى بريدينزون. الجرعات التي تصل إلى 10 إلى 20mg يوميًا تزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وأي جرعة أعلى من 6mg يزيد من تلف الأعضاء اللاحق بنسبة 50%.

حتى الجرعات المنخفضة، بمرور الوقت، تزيد من إعتام عدسة العين وهشاشة العظام والكسور ومرض الشريان التاجي. التريامسينولون العضلي، أو جرعة مختصرة من ميثيل بريدينزون لمدة أسبوع واحد، فعالة في تدبير معظم التوهجات الخفيفة إلى المتوسطة. أظهرت نتائج تجربة FLOAT أن حقنة واحدة من التريامسينولون

100mg في العضل هي بديل فعال وسريع المفعول للكورتيزونات عن طريق الفم. نظرًا لأنه يتم إطلاقه ببطء، فإن تأثيره يستمر لمدة شهر تقريبًا وله قدرة تعادل حوالي 2mg من بريدنيزون يوميًا.

3. متلازمة الرجل الأحمر (RMS) Red man syndrome

3.1 لمحة عامة:

متلازمة الرجل الأحمر (RMS) هي تفاعل دوائي زائف مجهول السبب قد يتطور بعد تناول الفانكومايسين . يتم ملاحظته بشكل متكرر مع تسريب فانكومايسين بالوريد، ولا يتم ملاحظته بشكل شائع عند تناوله عن طريق الفم. يمكن أن يسبب الفانكومايسين نوعين من تفاعلات فرط الحساسية، متلازمة الرجل الأحمر والتأق. ترتبط غالباً هذه المتلازمة بالتسريب السريع للجرعة الأولى من الدواء ونُسبت في البداية إلى الشوائب الموجودة في مستحضرات الفانكومايسين. حتى بعد تحسن نقاوة الفانكومايسين، استمرت التقارير عن هذه المتلازمة. يمكن أن تؤدي المضادات الحيوية الأخرى (مثل سيبروفلوكساسين وأمفوتيريسين ب وريفامبيسين وتيكوبلادين) أو الأدوية الأخرى التي تحفز إفراز الهيستامين إلى متلازمة الرجل الأحمر. كما يمكن أن يؤدي إيقاف تسريب الفانكومايسين وإعطاء الديفينهيدرامين إلى إنهاء معظم التفاعلات. حيث يجب أن يقلل تسريب الفانكومايسين البطيء في الوريد من خطر الآثار الجانبية المتعلقة بالتسريب.

تتراوح نسبة الإصابة بالعدوى في المستشفيات بين 5 و15%. يمكن أن تؤدي عدوى المستشفيات إلى مضاعفات لدى 25-33% من هؤلاء المرضى الذين يدخلون وحدات العناية المركزة. غالبًا ما يستخدم الفانكومايسين في وحدات العناية المركزة. حيث يعد الدواء المفضل لعلاج الالتهابات الناجمة عن المكورات العنقودية المقاومة للميثيسيلين، الوتدية الصائمية، والسلالات المقاومة للمكورات الرئوية. فانكومايسين هو دواء بديل للعدوى

الخطيرة بالمكورات العنقودية والمكورات العقدية، بما في ذلك التهاب الشغاف، عندما تمنع الحساسية استخدام البنسلين والسيفالوسبورين.

3.2 العامل المسبب:

نسبت متلازمة الرجل الأحمر في الماضي إلى الشوائب الموجودة في مستحضرات الفانكومايسين، مما جعل هذا الدواء يطلق عليه لقب "طين المسيسيبي". لكن التقارير عن المتلازمة استمرت حتى بعد التحسينات في نقاوة المركب. أظهرت الدراسات أن نسبة غير معروفة من السكان قد تكون عرضة لإفراز كمية كبيرة من الهيستامين استجابةً للفانكومايسين. تفاعلات فرط الحساسية التي يمكن أن تنشأ بسبب الفانكومايسين ترجع إلى تأثيره على الخلايا البدينة.

في زراعة الأنسجة، يتسبب الفانكومايسين في تحلل الخلايا البريتوانية عند الفئران. ويتوسط تفاعل الحساسية IgE. تحدث متلازمة الرجل الأحمر، وهي تفاعل تأقي، بسبب تحلل الخلايا البدينة والخلايا القاعدية، مما يؤدي إلى إطلاق الهيستامين بشكل مستقل عن IgE أو متمم. يرتبط مدى إطلاق الهيستامين جزئيًا بكمية ومعدل تسريب الفانكومايسين.

أظهرت الدراسات السريرية أن مستويات تريبتاز البلازما لم ترتفع بشكل ملحوظ في تفاعلات التأقية المؤكدة، لذلك يمكن استخدامها لتمييز التفاعلات الكيميائية عن التفاعلات المناعية.

تظهر علامات متلازمة الرجل الأحمر بعد حوالي 4-10 دقائق من بدء مفعول التسريب و قد يبدأ بعد فترة وجيزة من انتهائه. غالبًا ما يرتبط بالتسريب السريع (أقل من ساعة) للجرعة الأولى من فانكومايسين.

قد لا يكون التفاعل بنفس الشدة مع التعرض المزمّن، ولكن يمكن أن يحدث لأول مرة بعد عدة جرعات أو مع التسريب البطيء.

شوهدت ردود الفعل المتأخرة عند أو بالقرب من نهاية التسريب 90 أو 120 دقيقة لدى المرضى الذين خضعوا للعلاج بالفانكومايسين لمدة تزيد عن 7 أيام دون وقوع حادث سابق. تتطلب معظم بروتوكولات المستشفى تسريب الفانكومايسين لأكثر من 60 دقيقة، كحد أدنى. تتزايد أيضًا التقارير المتفرقة عن متلازمة الرجل الأحمر بعد إعطاء الفانكومايسين عبر طرق أخرى غير الوريد.

3.3 التظاهرات السريرية:

يمكن أن يسبب الفانكومايسين نوعين من تفاعلات فرط الحساسية، متلازمة الرجل الأحمر والتأق. متلازمة الرجل الأحمر هي رد فعل مرتبط بالتسريب خاص بالفانكومايسين. يتكون عادة من حكة، طفح جلدي حمامي يشمل الوجه والرقبة والجذع العلوي. وبشكل أقل، يمكن أن يحدث انخفاض ضغط الدم والوذمة الوعائية. يشكو المرضى عادة من الحرق والحكة المنتشرة ومن الانزعاج العام. يمكن أن يصابوا بالدوار والاضطراب بسرعة، ويمكن أن يصابوا بالصداع والقشعريرة والحمى والتتميل حول الفم. في الحالات الشديدة يشكو المرضى من آلام في الصدر وضيق في التنفس. في كثير من المرضى، تكون المتلازمة عبارة عن حكة خفيفة سريعة الزوال في نهاية التسريب ولا يتم الإبلاغ عنها.

3.4 التدبير والعلاج:

إذا ظهرت متلازمة الرجل الأحمر، فيجب إيقاف حقن الفانكومايسين على الفور. يمكن لجرعة 50mg من هيدروكلوريد ديفينهيدرامين عن طريق الوريد أو عن طريق الفم إنهاء معظم التفاعلات. بمجرد أن يتبدد الطفح

الجلدي والحكة، يمكن استئناف التسريب بمعدل أبطأ و / أو بجرعة أقل. سيتطلب معالجة انخفاض ضغط الدم سوائل عن طريق الوريد، وإذا كان شديدًا ، فقد تكون هناك حاجة إلى مقبضات وعائية. يمكن أن يكون انخفاض ضغط الدم مزعجًا إذا حدث أثناء التخدير بعد استخدام فانكومايسين للوقاية الجراحية. وُجد أن العلاج بحاصر بيتا قبل الجراحة يقي من انخفاض ضغط الدم الناتج عن تسريب الفانكومايسين.

من الممكن تخفيف آثار متلازمة الرجل الأحمر عن طريق مضادات الهيستامين. حيث يمكن للمعالجة المسبقة بالهيدروكسيزين أن تقلل بشكل كبير الحمى والحكة. يمكن أن يمنع إعطاء الديفينهيدرامين للمرضى قبل بدء حقن الفانكومايسين (1g على مدى ساعة واحدة) حدوث متلازمة الرجل الأحمر مع الجرعة الأولى من الفانكومايسين . أظهرت دراسات أخرى أن الجمع بين حاصرات مستقبلات H1 وحاصرات مستقبلات H2 مثل السيميتيدين قد يساعد في منع أو تقليل خطر الإصابة بمتلازمة الرجل الأحمر.

4. عرض حالات سريرية لمتلازمة الرجل الأحمر

4.1 الحالة السريرية الأولى Report case1

تم إدخال امرأة تبلغ من العمر 75 عامًا لديها تاريخ مسبق مع الربو والسكري وسرطان الثدي بعد العلاج الدوائي الكيميائي لآلام البطن والإسهال المائي والحمى لمدة أربعة أيام.و كانت قد تلقت مضادات حيوية للالتهاب الرئوي قبل أسبوعين.

في الفحص السريري، كانت المرأة مصابة بالحمى (103 درجة)، تسرع القلب (128 نبضة / دقيقة) وكان ضغط الدم 70/100 ملم زئبقي. كشف فحص البطن عن تضائل أصوات الأمعاء وانتشار آلام البطن، دون

ارتداد أو انعكاس. أظهرت البيانات المخبرية أن عدد خلايا الدم البيضاء يبلغ 16000 خلية / μ l، و نسبة حمض اللاكتيك كانت $dl/7mg$ ، وكانت التحاليل الكيميائية طبيعية.

كشفت الأشعة المقطعية في البطن عن سماكة الجدار المنتشر. كانت عينة البراز لسم المطثية العسيرة إيجابية. بالنظر إلى دورة العلاج الكيميائي والمضادات الحيوية الأخيرة، كان التشخيص الأولي هو الإصابة ب التهاب الأعور أو التهاب القولون العسير. بدأ العلاج بالسوائل الوريدية، فانكومايسين $250mg$ كل 6 ساعات، و ميترونيدازول وسيبروفلوكساسين وريدي.

تم استبعاد التهاب الأعور بسبب نقص قلة العدلات. وهكذا، تم إيقاف سيبروفلوكساسين بعد جرعة واحدة. بعد الجرعة السابعة من الفانكومايسين عن طريق الفم، أصيب المريض بالاحمرار والحمامى والحكة في الوجه والرقبة والجذع العلوي. تم تدبير رد الفعل الجانبي بعد التوقف عن تناول الفانكومايسين عن طريق الفم وإعطاء الديفينهيدرامين. استمر استخدام الميترونيدازول عن طريق الفم لمدة 14 يومًا وتعافى المريض بشكل هادئ. تذكر المريض وجود حالة سابقة من RMS مع فانكومايسين IV، والتي تم تدبيرها بعد تقليل معدل التسريب.

المناقشة

يُعد إعطاء الفانكومايسين السبب الأساسي لـ RMS، وذلك بسبب التنشيط المباشر للخلايا البدنية بدلاً من التفاعلات التأقية. على الرغم من أنه نادرًا ما يهدد الحياة، إلا أنه يمكن أن يؤدي إلى انهيار القلب والأوعية الدموية بسبب إطلاق الهيستامين. RMS هو تفاعل يحدث مع الإعطاء السريع للفانكومايسين بالحقن، ومع ذلك، تم وصف RMS أيضًا مع الفانكومايسين عن طريق الفم وعند استخدامه في شكل مسحوق.

لقد تم الافتراض بأن الالتهابات الشديدة في الجهاز الهضمي قد تسهل امتصاص الأدوية غير القابلة للامتصاص مثل الفانكوميسين. تشير الأدلة المتراكمة إلى وجود ارتباط بين الخلل الكلوي والمخاطر المحتملة للامتصاص الجهازية للفانكوميسين المعوي، حيث لا ينبغي أن يحدث بشكل طبيعي. ومع ذلك، فقد تم توثيق حالات RMS مع الفانكوميسين الفموي على الرغم من وظائف الكلى الطبيعية. شوهدت هذه الحالات لدى المرضى الذين يتلقون فانكوميسين كعلاج لعدوى المطثية العسيرة. في الآونة الأخيرة، توصي الدلائل الإرشادية لعلاج CDI بالفانكوميسين الفموي كعلاج مفضل، مما قد يؤدي إلى زيادة عدد حالات RMS بعد الفانكوميسين الفموي. في الختام، قد يؤدي تناول الفانكوميسين عن طريق الفم أيضًا إلى خطر حدوث آثار جانبية جهازية مثل RMS.

4.2 الحالة السريرية الثانية 2 Report case

خضعت امرأة تبلغ من العمر 74 عاماً لعملية TKR أساسي يسرى بسبب هشاشة العظام الشديدة في الركبة. نفت المريضة أي إصابة بمرض جهازية سابق ولم يكن لديها نتائج ملحوظة خلال فترة ما قبل الجراحة. عند الوصول إلى غرفة العمليات، تم تطبيق أجهزة المراقبة القياسية وتم إعطاء مضاد حيوي وقائي سيفازولين 1g عن طريق الوريد دون تأثير جانبي ملحوظ طوال العملية. أجريت العملية تحت التخدير النخاعي. أثناء العملية، تم استبدال مفصل الركبة لدى المريضة مع رابط عظمي (اسمنت عظمي) محمل بفانكوميسين 1000mg أثناء الزرع. لم يتم ملاحظة أي خلل وبقيت العلامات الحيوية ثابتة طوال مدة الإجراء. كان الوقت الإجمالي للعملية 80 دقيقة ووقت العاصبة (إيقاف النزف) 55 دقيقة. كانت العملية هادئة. تم فقدان 50ml دم أثناء العملية. تم إرسال المريضة إلى وحدة رعاية ما بعد التخدير (PACU) مع وجود علامات حيوية مستقرة.

في PACU، لوحظ وجود طفح جلدي حمامي على الوجه والجذع والأطراف بعد 45 دقيقة من إطلاق العاصبة (الشكل 1). في غضون ذلك الوقت، اشتكت المريضة من الانزعاج العام والحكة. بقيت واعية كانت نسبة تشبع الأوكسجين لديها جيدة بقراءة حوالي 97%. ومع ذلك، حدث انخفاض مفاجئ في ضغط الدم إلى 34/47 ملم زئبق.



الشكل 1. صور تمثيلية لمتلازمة الرجل الأحمر الناجم عن الرابط العظمي المحمل بالفانكوميسين لدى امرأة تبلغ من العمر 74 عامًا بعد استبدال الركبة اليسرى كلياً. (A) طفح جلدي على الوجه (الأسهم البيضاء). (B) طفح جلدي على الطرف الأيمن السفلي. لاحظ أن البقعة المبيضة ناتجة عن ندبة قديمة.

كان نزيف الدم في العمل الجراحي أقل من 50ml في ذلك الوقت. تحت التشخيص المبدئي لـ RMS الناجم عن الفانكوميسين، تم علاج المريض بتعويض السوائل و 8mg من الايفيدرين عن طريق الوريد، تلاها إعطاء 30 mg من ديفينهيدرامين و 100mg من الهيدروكورتيزون عن طريق الوريد. عاد ضغط دم المريضة إلى 55/95 ملم زئبق بعد 15 دقيقة من العلاج وظل مستقرًا خلال المراقبة لمدة ساعة في PACU. بعد ذلك تم نقلها إلى العنبر العام. تحسنت حالة الطفح الجلدي والحكة في حوالي 1.5 ساعة منذ اكتشاف الطفح الجلدي لأول مرة. وتم تخريجها كما هو مقرر.

مناقشة

تشمل تفاعلات فرط الحساسية تجاه الفانكوميسين RMS والتأق. RMS هو رد الفعل الجانبي الأكثر شيوعًا للفانكوميسين ، ولكنه نادرًا ما يهدد الحياة. RMS هو تفاعل تأقي ناتج عن تحلل الخلايا البدينة والخلايا القاعدية بعد التسريب السريع للفانكوميسين ، مما يؤدي إلى إطلاق الهيستامين. يتميز بتورد واحمرار وحكة في الوجه والرقبة والجذع. ومع ذلك ، قد تحدث استجابات أكثر تقدمًا ، بما في ذلك الحمى، والوذمة الوعائية، وعدم انتظام دقات القلب، وانخفاض ضغط الدم، وحتى انهيار القلب والأوعية الدموية، في الحالات الشديدة. في تقرير الحالة هذا، عانت المريضة من احمرار، حمى ، وحكة بالإضافة إلى انخفاض ضغط الدم المؤقت بعد استخدام الرابط العظمي المحمل بالفانكوميسين. وبالتالي تم تشخيصها بأنها مصابة بـ RMS التي يسببها الفانكوميسين عن طريق استبعاد الأسباب المحتملة الأخرى. وتجدر الإشارة إلى أن المريضة كان لديها أيضًا رد فعل جلدي مبالغ فيه على الأطراف السفلية الثنائية، والذي يظهر بشكل أقل في RMS التي يسببها الفانكوميسين. لقد توقعنا أن هذا التفاعل المبالغ فيه استجابة للهيستامين يمكن أن يعزى إلى تأثير توسع الأوعية بعد التخدير النخاعي.

النوع الآخر من فرط حساسية الفانكومايسين كما ذكرنا هو تفاعل تأقي. الحساسية المفرطة هي تفاعل بوساطة مناعية تتضمن أجسامًا مضادة للغلوبولين المناعي (IgE) خاصة بالأدوية وهي مستقلة عن معدل التسريب. يُعتقد أن الحساسية المفرطة استجابةً لإعطاء الفانكومايسين نادرة، على الرغم من أن التفاعلات التي تشمل الوذمة الوعائية، وضيق التنفس، والتشنج القصي قد تم وصفها. في حالات الحساسية المفرطة، لا يُعتقد أن مضادات الهيستامين مفيدة. يمكن أن تكون الحساسية المفرطة شديدة، أو حساسية عامة، أو تفاعلات فرط الحساسية التي تهدد الحياة؛ ينبغي النظر في إعطاء الإبينفرين بأسرع ما يمكن بمجرد التعرف على الحساسية المفرطة. علاوة على ذلك، فإن التعرض المسبق للفانكومايسين عادة ما يكون شرطًا أساسيًا لتطوير تفاعل الحساسية الناتج عن الفانكومايسين. على العكس ذلك، فإن RMS يمكن أن يحدث أثناء تناول الفانكومايسين لأول مرة. انطلاقًا من المظاهر السريرية وكذلك غياب التعرض السابق للفانكومايسين، لم يكن من المحتمل أن يكون التأق هو السبب في تقرير الحالة هذا.

بالإضافة إلى الفانكومايسين، يمكن أن تسبب المضادات الحيوية مثل سيبروفلوكساسين وأمفوتيريسين ب وريفامبين وتيكوبلانين RMS. والأهم من ذلك، يمكن أن يتفاقم RMS عند المرضى الذين يتلقون المسكنات الأفيونية، أو مرخيات العضلات، لأن هذه الأدوية قد تحفز إطلاق الهيستامين من الخلايا البدينة. لحسن الحظ، يمكن علاج أو منع معظم RMS عن طريق إبطاء ضخ الدواء وإعطاء عامل مضاد للهيستامين. في حالتنا هذه، كان الفانكومايسين هو المضاد الحيوي الوحيد المحتمل الذي يُعطى لحث RMS. علاوة على ذلك، خضعت المريضة للعملية بتقنية التخدير النخاعي، وبالتالي تجنب استخدام تلك الأدوية التي تؤهب للتفاعل المتفاقم من RMS الناجم عن الفانكومايسين. لذلك، كان لدى المريض استجابة جيدة لتدبيرنا الأولي دون أي عواقب.

لا تزال هناك شكوك بشأن معدل وآلية توصيل الفانكوميسين من الرابط العظمي. قد تؤثر عدة عوامل بما في ذلك نوع الرابط المستخدم وكمية الفانكوميسين المحملة وطريقة التحضير على توصيل الفانكوميسين. يعتبر استخدام الرابط العظمي المحمل بالفانكوميسين آمنًا في كل من الدراسات الحيوانية والسريية. بلغت ذروة تركيز الفانكوميسين في الدم 6 إلى 24 ساعة بعد الزرع وكانت منخفضة للغاية.

في المقابل، بقيت تراكيز الفانكوميسين في العظام مرتفعة طوال الأشهر الستة الأولى، وهي خاصية مهمة لكل من العلاج العلاجي والوقائي. هناك عدد قليل جدًا من تقارير الحالة عن الآثار الجانبية بعد استخدام الأسمنت العظمي المحمل بالفانكوميسين.

يستخدم الرابط العظمي المحمل بالفانكوميسين على نطاق واسع في جراحة المفاصل للوقاية من التهاب العظم النقي أو علاجه. على الرغم من أن تطوير RMS يرتبط في الغالب بإعطاء الفانكوميسين عن طريق الوريد، إلا أن هناك عددًا قليلاً من التقارير عن السمية الجهازية ورد الفعل التحسسي عندما تم تحميل الفانكوميسين في الرابط العظمي لعلاج الالتهابات المرتبطة بالعظام. يسلط تقرير الحالة هذا الضوء أيضًا على الخطر المحتمل لـ RMS الناجم عن الاستخدام الروتيني للأسمنت العظمي المحمل بالفانكوميسين في TKR الأولى. وبالتالي، فإن الاكتشاف المبكر والتدبير السليم لهذه المخاطر المحتملة في الممارسة اليومية يمكن أن يمنع النتائج غير المرغوب فيها.

5. تصلب الجلد

تصلب الجلد هو مرض مزمن في النسيج الضام مجهول السبب يسبب تلفًا واسعًا للأوعية الدموية الدقيقة وترسبًا مفرطًا للكولاجين في الجلد والأعضاء الداخلية. يمكن تقسيم تصلب الجلد إلى شكل موضعي وجهازي. يتميز تصلب الجلد الموضعي أو القشيعية بالتصلب الأولي الذي يقتصر على الجلد، والذي يشمل أحيانًا الأنسجة الدهنية والعضلات. تم تحديد أنواع سريرية مختلفة، مثل نوع اللويحي (بما في ذلك القشيعية واللويحة و atrophoderma من Pasini-Pierini)، والنقطي، والخطي، والفقاعي، والعميق، والجدرة والقشيعية المعممة. تشير التقديرات إلى أن 0.9-5.7% من مرضى القشيعية يتطورون إلى تصلب الجلد الجهازي. يمكن تقسيم الشكل الجهازي تصلب جلدي جهازي محدود (lcSSc) وتصلب جلدي جهازي منتشر (dcSSc) مع أنماط متباينة من إصابة الأعضاء والإنذار.

يرتبط LcSSc بإيجابية الجسم المضاد ويعرف أيضًا باسم متلازمة CreSt حيث أن التظاهرات السريرية الرئيسية هي التكلس وظاهرة رينود وتورط المريء وتصلب الجلد المحصور في الأصابع والوجه وتوسع الشعريات.

DcSSc الذي يمثل 20-40% من جميع حالات تصلب الجلد الجهازي، يتميز بظاهرة رينو المزمنة، وهي إصابة الجلد في المناطق القريبة من الكوع والجهاز الهضمي والرئوي، والتليف الكلوي والقلبي، والأمصال الإيجابية لمضادات الأوبوزوميراز والأجسام المضادة لـ RNAP III.

5.1 الإمبراضية

إن سبب كل من تصلب الجلد الموضعي (القشعية) وتصلب الجلد الجهازى غير معروف. تم اقتراح خلفية وراثية مرتبطة بالمحفزات الخارجية مثل العدوى الفيروسية (eBV، الحماق) والالتهابات البكتيرية (Borrelia Burgdoferi) والرضوض الموضعية والعمليات الجراحية واللقاحات (BCG) للعب دور في الإصابة بالقشعية. في تصلب الجلد الجهازى، بعض المحفزات البيئية مثل كلوريد الفينيل والسيليكا وبعض الهيدروكربونات وراتجات الإيبوكسي وعقاقير زيت بذور اللفت أو بعض الأدوية مثل البليوميسين والتريبتوفان ومثبطات الشهية أو العوامل المعدية بما في ذلك الفيروسات (parvovirus B19، eBV، CmV)، والبكتيريا (هيليكوباكتر) يمكن أن تبدأ المرض في خلفية وراثية حساسة. تم استخدام الأليلات المعنية في الجينات لتحويل عامل النمو $\beta(TGF-\beta)$ ، وبروتين الجاذب الكيميائي أحادي الخلية 1 (MCP-1)، وعامل نخر الورم، والبروتين الالتهابي الخيفي 1 (aiF1)، والإنزيم المحول للأنجيوتنسين (aCe) المرتبطة بقابلية المرض.

تم الإبلاغ عن ارتباطات أليل HLA مميزة مع المرض أو مع استجابة معينة للأضداد الذاتية في مجموعات عرقية مختلفة. الخميرية الميكروية هي آلية ممرضة أخرى محتملة، إن الخميرية الميكروية هي بقاء الخلايا المفاوية طويلة الأمد (الخلايا التائية الجنينية المكتسبة أثناء الحمل أو الخلايا التائية المتلقاة عن طريق نقل الدم أو زرع الأعضاء) في الدورة الدموية. تكون الخلايا الخميرية الدقيقة الجنينية أكثر شيوعاً في المرضى الذين يعانون من dCSS وقد تم العثور عليها في تسلسل الخلايا من آفات تصلب الجلد.

5.2 التظاهرات السريرية

تصلب الجلد الموضعي (القشعية)

تصلب الجلد الموضعي هو اضطراب نادر، تبلغ نسبة حدوث القشعية وأنواعها الفرعية 2.7 حالة لكل 100000 شخص. على وجه الخصوص، يبلغ معدل انتشار القشعية 50 لكل 100000 قبل سن 18 عامًا و220 لكل 100000 بحلول عمر 80 عامًا. عادة ما تصيب القشعية الأطفال في سن المدرسة، وهي نادرة بين سن 20 و50 عامًا.

متوسط العمر عند التشخيص 30 سنة وفي المجموعة ذات الشكل الخطي 18 سنة. نسبة الذكور إلى الإناث هي 1:2.6، باستثناء النوع الخطي، حيث لا يوجد غلبة للجنس.

القشعية الشبيهة باللويحات هي الأكثر شيوعًا التي تظهر مع لوحة بيضاء مرتفعة أو منخفضة بنية أو صفراء، محاطة بحمامي زرقاء أرجوانية (حلقة أرجوانية) على الجذع أو الأطراف (الشكل 1). مع حدوث ارتشاح للجلد، يصبح الضمور واضحاً مع تساقط الشعر والغدد الدهنية وفرط التصبغ أو نقص التصبغ. يتميز تصلب الجلد الخطي بوجود نطاقات خطية من التصلب والتي قد تمتد إلى الأدمة وتحت الجلد والعضلات والعظام مسببة تشوهات.

كما يعد النوع الفرعي الأكثر شيوعاً لدى الأطفال والمراهقين والذي يشمل في الغالب الأطراف والجذع خاصة في الفتيات في سن المدرسة. أحد الأنواع هو القشعية الخطية "en coup de sabre" التي تتميز بانخفاض ضامر يؤثر على الجانب الأمامي الجداري للوجه وفروة الرأس.

يتميز ضمور الوجه باري رومبيرج، الذي قد يتعايش مع تصلب الجلد "en coup de saber"، بتأثير أعمق للعظام والعضلات مع أو بدون تصلب الجلد. القشيعية المعممة، التي تتميز بتصلب الجلد المنتشر عند البالغين، وتبدأ على الجذع حيث تسبب تقلصات وتشوهات في الأطراف.

تعتبر القشيعية الفقاعية نادرة جداً، حيث أن الأطراف السفلية هي أكثر مواقع الإصابة شيوعاً. يُعتقد أن تكون الفقاعات ناتجة عن الانسداد اللمفاوي من عملية تصلب الجلد. تؤثر القشيعية العميقة، المعروفة أيضاً باسم "القشيعية العميقة الانفرادية"، في الغالب على الأدمة الشبكية العميقة وتحت الجلد، وتتضمن أحياناً اللفافة المبطننة (الشكل 2).



الشكل 1. قشيعية تشبه اللويحة على الظهر



الشكل 2. القشيرة العميقة



الشكل 3. التهاب اللقافة الايوزيني (متلازمة شولمان)، أحد أشكال
تصلب الجلد مع علامة "الأخدود"

- تصلب الجلد الجهازى

يختلف معدل حدوث تصلب الجلد الجهازى من 7 إلى 489 حالة إلى كل مليون. فى الولايات المتحدة، يصيب شخص واحد من بين كل 4000 بالغ وهو أكثر شيوعًا فى الأمريكىين الأفارقة منه فى القوقازيين، وعادة ما يكون ظهور تصلب الجلد الجهازى بين سن 30 - 50 عامًا. المرضى السود لديهم متوسط عمر مبكر للظهور. تتأثر النساء أكثر من الرجال بثلاث إلى أربع مرات. تم اقتراح حدوث أعلى وشدة للمرض فى الإناث ذوات البشرة السوداء أكثر من البيض.

فى ICSSC، وتسمى أيضًا متلازمة CREST، يكون التصلب موضعيًا فى الوجه والأطراف البعيدة (الأشكال 4، 5) وتحدث إصابة الأعضاء الداخلىة فى المراحل المتأخرة من المرض. ظاهرة رينو هى أول مظهر من تظاهرات المرض، فالكلس الجلدى شائع فى الأطراف وكذلك التقرحات الجلدىة على أطراف الأصابع. توجد على الجذع العلوى والوجه المركزى مناطق تصبغ، تسمى بعلامة "الملح والفلفل" كما يظهر توسع الشعيريات على الوجه (الشكل 4).

فى DCSSC، يشمل التصلب الأجزاء البعيدة والواسعة من الأطراف والوجه والجذع وتحدث المشاركة الجهازية فى المراحل المبكرة من المرض. تشمل التغييرات الأخرى فى الوجه صغر الفم والأنف المنقارى والأخايد حول الفم.



الشكل 4. وجه نموذجي في التصلب الجهازي



الشكل 5. الجانب السريري لليد في التصلب الجهازي

5.3 التشخيص

نظرًا لأن تصلب الجلد يمكن أن يأخذ العديد من الأشكال ويؤثر على العديد من مناطق الجسم المختلفة، فقد يكون من الصعب تشخيصه.

بعد الفحص البدني الدقيق، قد يقترح الطبيب إجراء اختبارات الدم للتحقق من وجود مستويات مرتفعة من بعض الأجسام المضادة التي ينتجها الجهاز المناعي. قد يقترح الطبيب أيضًا إجراء اختبارات دم أخرى أو اختبارات تصوير أو وظائف أعضاء للمساعدة في تحديد ما إذا كان الجهاز الهضمي أو القلب أو الرئتان أو الكليتان قد تأثروا أم لا.

5.4 العلاج

لا يوجد علاج يُمكنه شفاء فرط إفراز الكولاجين، وهو الصفة المميزة لتصلب الجلد، أو إيقافه. ولكن قد تساعد العديد من العلاجات في السيطرة على الأعراض والوقاية من المضاعفات.

- الأدوية

نظرًا إلى أن تصلب الجلد قد يؤثر في العديد من أجزاء الجسم المختلفة، سيختلف اختيار الدواء حسب الأعراض. وتشمل الأمثلة الأدوية التي تساعد فيما يلي:

توسيع الأوعية الدموية: قد تفيد أدوية علاج ضغط الدم التي تساعد على توسيع الأوعية الدموية في علاج ظاهرة رينو.

تنشيط الجهاز المناعي: قد تفيد الأدوية التي تثبط الجهاز المناعي، مثل تلك التي تُؤخذ بعد عمليات زرع الأعضاء، في إبطاء تفاقم بعض أعراض تصلب الجلد، مثل زيادة سمك الجلد أو تفاقم الضرر الذي يصيب الرئة.

تقليل أعراض الجهاز الهضمي: الأقرص التي تقلل من حمض المعدة قد تساعد في تخفيف حرقة المعدة. المضادات الحيوية والأدوية التي تساعد في تحريك الطعام خلال الأمعاء قد تساعد في تقليل الانتفاخ، الإسهال والإمساك.

الوقاية من العدوى: قد يساعد التنظيف والحماية من البرد في الوقاية من العدوى في قرح أطراف الأصابع الناتجة من ظاهرة رينو. وقد تساعد تطعيمات الإنفلونزا والالتهاب الرئوي المنتظمة في حماية الرئة التي تضررت بسبب تصلب الجلد.

تخفيف الألم: إذا لم تساعد مسكنات الألم المتاحة دون وصفة طبية بصورة كافية، فقد يقترح الطبيب أدوية مصروفة بوصفة طبية للسيطرة على الألم.

العلاجات

قد يساعد اختصاصيو العلاج الطبيعي أو المهني في زيادة القوة وقدرتك على الحركة وتعزيز الاعتماد على النفس في أداء المهام اليومية. وقد يساعد علاج اليدين في الوقاية من تقُّع اليدين.

- العمليات الجراحية والإجراءات الأخرى

قد تكون زراعة الخلايا الجذعية خيارًا مناسبًا لمن لديهم أعراض حادة لا تستجيب للعلاجات الأكثر شيوعًا. فإذا تعرضت الرئتان أو الكليتان لضرر شديد، يمكن التفكير حينئذ في زراعة الأعضاء.

6. حالة سريرية عن تصلب الجلد

-الاختصارات

AKI = إصابة الكلى الحادة ، dcSSc = SSc = الجلدي المنتشر ، SRC = SRC = nd-محدد بدقة ، lcSSc = SSc = الجلدي المحدود ، RAS = نظام الرنين-أنجيوتنسين ، SLE = الذئبة الحمامية الجهازية ، SSc = التصلب الجهازية ، TMA = اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري SRC = أزمة تصلب الجلد الكلوي.

تقرير حالة

تم قبول رجل يبلغ من العمر 61 عامًا في نوفمبر 2019. قبل سبع سنوات، بدأت يد المريض تتحول إلى اللون الأبيض، وتعرض للزرقعة مع ألم في يديه. وذكر أن إعياهه ازداد تدريجياً ابتداءً من 5 سنوات قبل ذلك. قبل عام واحد، بدأ الجلد الموجود على أطراف أصابع اليدين في التشقق. تم علاج المريض في مستشفى محلي. كان ضغط دمه حوالي 100/160 ملم زئبق، وكشف تحليل البول عن بروتين (+1) ودم (+2)، وكان مستوى الكرياتينين في مصله 76 مليمول / لتر، وكان مستوى الألبومين لديه 32.8 جم / لتر، ومستوى الجلوبيولين لديه 43.6 جم / ل.

كان ضغط دم المريض 115/190 ملم زئبق. كان جلد وجهه منتفخاً وصلباً، وأنفه حاداً، ولديه تجاعيد أقل وضمور في الشفتين (الشكل 1 A). كانت كلتا اليدين متورمتين ومتيبستين، وأظهرت أصابع أصابع السبابة

والوسطى تقرحًا مصحوبًا بقشرة (الشكلان B 1 و C 1). لم يتم العثور على أي ضرر في الجذع أو الأطراف العلوية. كما يمكن رؤية الوذمة المكتنبة الطفيفة المتماثلة في كلا الطرفين السفليين.

أظهرت اختبارات الدم الروتينية أن عدد خلايا الدم البيضاء لديه كان 12.83109 / لتر، ومستوى الهيموجلوبين لديه كان 8.7 جم / ديسيلتر، وكان عدد الصفائح الدموية 135109 / لتر، وكانت نسبة الخلايا الشبكية لديه 2.28% (0.5-1.5). كما كانت خلايا الدم الحمراء المكسورة موجودة في مسحات الدم المحيطة. كان مستوى بروتين البول لديه (+3)، وأظهر بيلة دموية مشوهة، وكان مستوى بروتين البول على مدار 24 ساعة 9.7 جرام. كان مستوى الكرياتينين في مصله 337.1 مليمول / لتر، وكان مستوى الألبومين لديه 27.2 جم / لتر، وكان مستوى الجلوبيولين لديه 21.8 جم / لتر، ومستوى TG كان 2.2 مليمول / لتر (0-1.7)، ومستوى TCHO الخاص به كان 6.99 مليمول / لتر (3.1-5.2)، وكان مستوى UA لديه 523 مليمول / لتر (208.3-428.4)، بعد ثلاثة أشهر من العلاج في المستشفى المحلي، بدأت الوذمة تتطور في أطرافه السفلية. تفاقمت هذه الوذمة تدريجياً ورافقها ضيق في الصدر واختناق (ربو) وعدم القدرة على الاستلقاء ليلاً بسبب ضيق التنفس. في ذلك الوقت، ارتفع ضغط دم المريض إلى 130/220 مم زئبق، وكان مستوى بروتين البول لديه 6.7 جم / يوم، وارتفع مستوى الكرياتينين في مصله من 92 إلى 299 مليمول / لتر، وكان مستوى الألبومين لديه 28.1 جم / لتر، والجلوبيولين الخاص به كان المستوى 35.4 جم / لتر، وزاد مستوى LDH إلى 486 U / L (114-240)، وارتفع مستوى NT-proBNP بشكل ملحوظ عند أكثر من 35000 نانوغرام/لتر (0-900 نانوغرام / لتر). أظهر تخطيط صدى القلب تضخم الأذين الأيسر وارتفاع ضغط الدم في الشريان الرئوي (PAH). تم إعطاء ميتيل بريدنيزولون بجرعة 40 إلى 80 مجم / يوم، وتم إعطاء أنظمة العلاج الخافضة للضغط ومدر للبول.

لم تكن هناك أعراض نموذجية لمرض الذئبة الحمراء، مثل الطفح الجلدي، أو تساقط الشعر، أو الحساسية للضوء، أو قرحة الفم، أو مضادات التخثر في المفاصل كلها كانت سلبية. كان اختبار كومبس إيجابياً بشكل ضعيف.

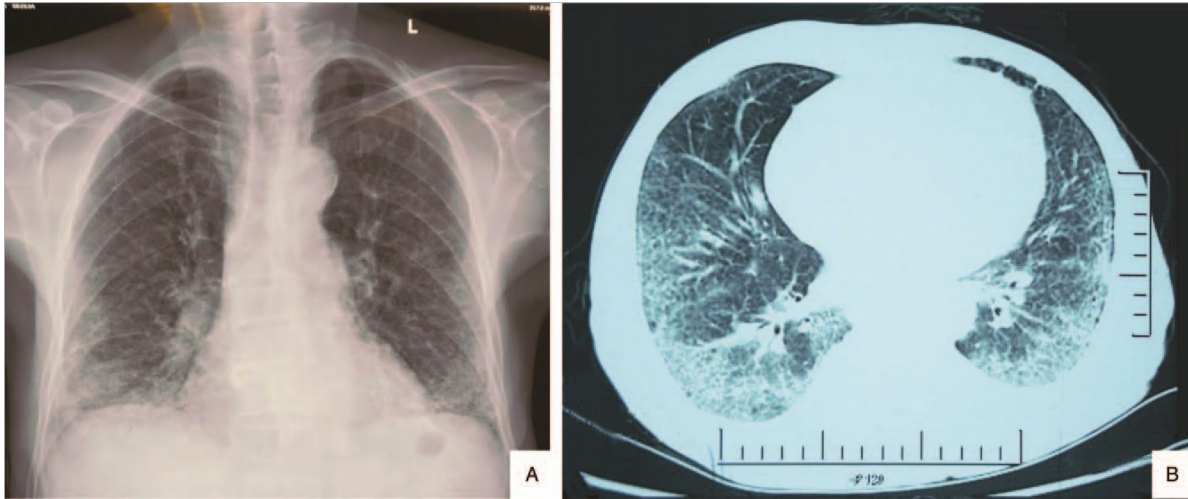
أظهر تصوير الصدر بالأشعة السينية والتصوير المقطعي المحوسب الآفات الخلاقية الرئوية (الشكلان A2 و B2). كشف تخطيط صدى القلب عن ارتفاع حاد في ضغط الدم الرئوي والتضخم الأذيني (الأذين الأيمن 3451 مم) مع 61% EF. أظهرت اختبارات وظائف الرئة وظيفة تهوية طبيعية ولكن حدوث انخفاض حاد في وظيفة الانتشار. كان الرحلان الكهربائي لبروتين المصل والرحلان الكهربائي المناعي في الدم والبول طبيعيين، ولم يكن هناك غلوبولين مناعي أحادي النسيلة مرئي. يمكن رؤية اعتلال الشبكية المصحوب بارتفاع ضغط الدم من الدرجة الثالثة في تنظير القاع.

كما تم إجراء خزعة الكلى (الشكل 3). أكدت النتائج تشخيص التهاب الكلية الذئبي (LN) من الفئة V (الشكل A3، B، C، D) و TMA. لوحظ أن جدران الشرايين الكلوية كانت سميكة، خاصة تلك الموجودة في الشرايين بين الفصوص، والتي كانت عموماً بها وذمة مخاطية وتليف بطانة الرحم يشبه "بصيلات البصل" (الشكل E3)، وتم تضيق التجويف إلى نقطة الانسداد. تم توسيع الطبقة السائبة من الغشاء القاعدي الكبيبي، كما لوحظ في المجهر الإلكتروني (الشكل F3).

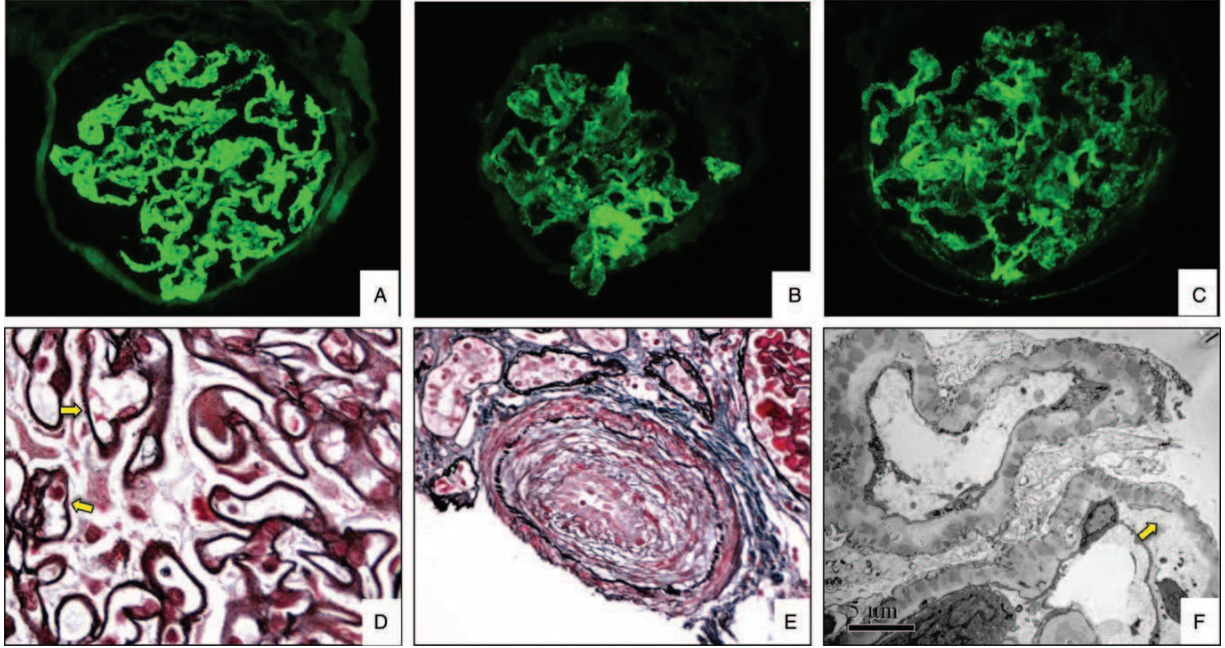


الشكل 1. ملامح الوجه والأصابع. A: كان جلد الوجه منتفخاً ومتيبساً مع أنف حاد وتجاعيد أقل وضمور في الشفتين.

(B,C): أظهرت أطراف أصابع السبابة (B,C) والأصابع الوسطى (B) تقرحاً مصحوباً بقشرة.



الشكل 2. ميزات التصوير. أظهرت الأشعة السينية على الصدر (A) والأشعة المقطعية (B) التليف الخلالي الرئوي.



الشكل 3. النتائج المرضية لخزعة الكلى. A-C: يظهر تلوين الفلورسنت المناعي ترسب IgG (A) و C1q (B) و C3 (C) في الجدار ميسانجيل والشعري. D: ترسب المجمعات المناعية في الفضاء تحت الظهارة (الأسهم) E. (PASM + MASSON). كان تجويف الشريان بين الفصوص ضيقاً للانسداد بسبب الوذمة المخاطية وتليف بطانة الرحم ("بصيلات البصل") (PASM + MASSON). F: المجهر الإلكتروني: تم توسيع الطبقة السائبة من الغشاء القاعدي الكبيبي (السهم). التكبير الأصلي.

مناقشة

تصلب الجلد هو مرض CTD خطير متعدد الأنظمة يتميز بالاعتلال الوعائي والتليف. بالمقارنة مع CTDs الأخرى، فإنه يرتبط بمعدل وفيات مرتفع ويمكن أن يؤدي إلى تدهور خطير في نوعية الحياة. تقدم SSccan من خلال 3 مراحل: الوذمة، والمراحل الضامرة. تضمنت العروض التقديمية الأولية في المرحلة الوذمية أيدي منتفخة وتصلب الأصابع و/أو ظاهرة رينو. شد الجلد هو عرض رئيسي في المرحلة التجاعيد. وفقاً لشدة تلف الجلد.

يمكن أيضًا تصنيف تصلب الجلد على أنه SSC جلدي محدود (lcSSc) و SSC جلدي منتشر (dcSSc). يؤثر lcSSc في الغالب على المناطق الطرفية من الجسم البعيدة عن المرفقين والركبتين. عانى المريض في الحالة السريرية من سماكة الجلد على يديه ووجهه، يليه نقص تروية وتقرحات، والتي ترافق أيضًا مع ظاهرة رينو. حيث كانت بشرة الوجه متيبسة، مصحوبة بضمور في الشفة. لم يكن هناك تشوهات في الأطراف الأخرى أو الجذع.

86 من مرضى تصلب الجلد السابقين يعانون من متلازمة متداخلة بين SSC-SLE. كان معدل الانتشار 6.8 ٪ فقط، وكان معظم المرضى من الإناث. مقارنةً بـ SSC، حدثت متلازمة تداخل SSC-SLE في المرضى الأصغر سنًا، وكان لديهم معدل أقل من DCSSC، وكان لديهم معدل إيجابي أعلى للأجسام المضادة للفوسفوليبيد، وكانت مرتبطة بمتوسط وقت بقاء أطول، وشمل ذلك حدوث ارتفاع في PAH.

لم تكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية في حالات SRC، وأمراض الرئة الخلالية، والقرحة. وفقًا لمعايير التصنيف لـ EULAR / 2013ACR SSC (الدرجة الإجمالية < 9)، تم تشخيص هذا المريض نهائيًا بدرجة إجمالية قدرها 12 (تصلب الأصابع: 4، ندبات تأليب الإصبع: 3، ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي و / أو الرئة الخلالي المرض: 2 وظاهرة رينو: 3).

وفي الوقت نفسه، بناءً على إيجابية لـ ANA والأجسام المضادة للأجسام المضادة، وانخفاض طفيف في C3، وإصابة الكلى، تم تشخيص SLE أيضًا، جنبًا إلى جنب مع الآفات النسيجية النموذجية لـ LN V التي لوحظت في خزعة الكلى. لذلك، تم تشخيص المريض بمتلازمة تداخل SSC-SLE.

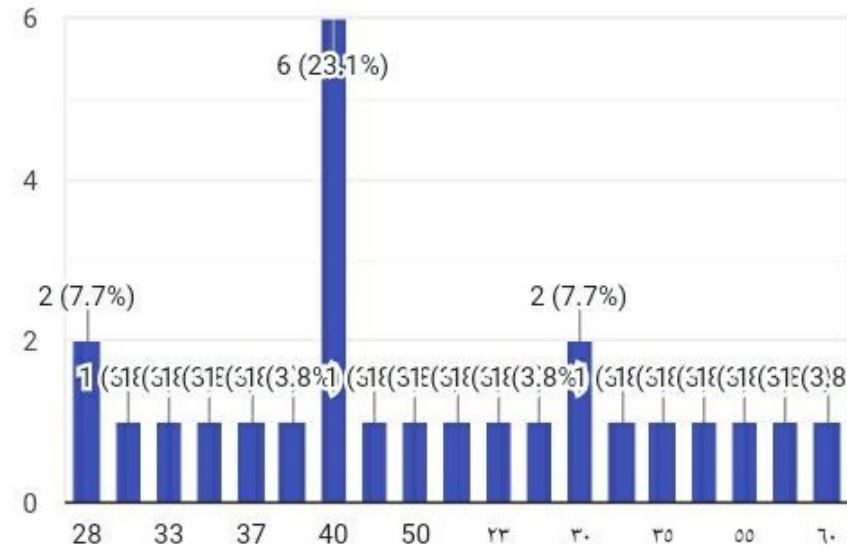
	Case 1 ^[14]	Case 2 ^[15]	Case 3 ^[16]	Case 4 ^[17]	Present case
Author	Alayoud A, et al	Horn HC, et al	McConville E, et al	Nank Y, et al	
Yr	2012	2001	2018	2000	
Age (yr)	43	24	41	33	61
Sex	F	F	F	F	M
Highest blood pressure (mm Hg)	180/100	220/150	No information	110/70	220/130
Skin manifestations	Y	N	Y	Y	Y
Interstitial lung disease	Y	N	N	Y	Y
Fragmented erythrocytes	Y	N	No information	Y	Y
Thrombocytopenia	Y	Y	No information	Y	N
Serum creatinine(mmol/L)	777.9	85	No information	521.6	337.1
Low C3	Y	No information	Y	No information	Y
ANA	1:320	Pos.	1:2560	1:5120	1:1000
Anti ds-DNA antibody	Neg.	Pos.	Pos.	Pos	Neg.
Anti scl-70 antibody	Neg.	No information	No information	No information	Neg.
Renal histopathology	No information	obliteration of the vessel lumen and deposition of mucinous ground substance	occluded vessel and arterioles with severe narrowing.	multiple fresh and organized microthrombi in afferent arterioles of glomerular	mucinous edema and "onion bulbs" in interlobular arteries, widened loose layer of glomerular basement membrane in Electron microscopy
Treatment	Rapid reduction of CS doses, RASI, dialysis	CS, CTX, RASI	High-dose CS, MMF, RASI, and dialysis	CS and CTX, PE, dialysis	CS and CTX, RASI
Prognosis	Discontinued dialysis	Normal renal function	Discontinued dialysis	Death	Death

الجدول 1 تم الإبلاغ عن حالات اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري في متلازمة التداخل للتصلب الجهازى والذئبة الحمامية الجهازية

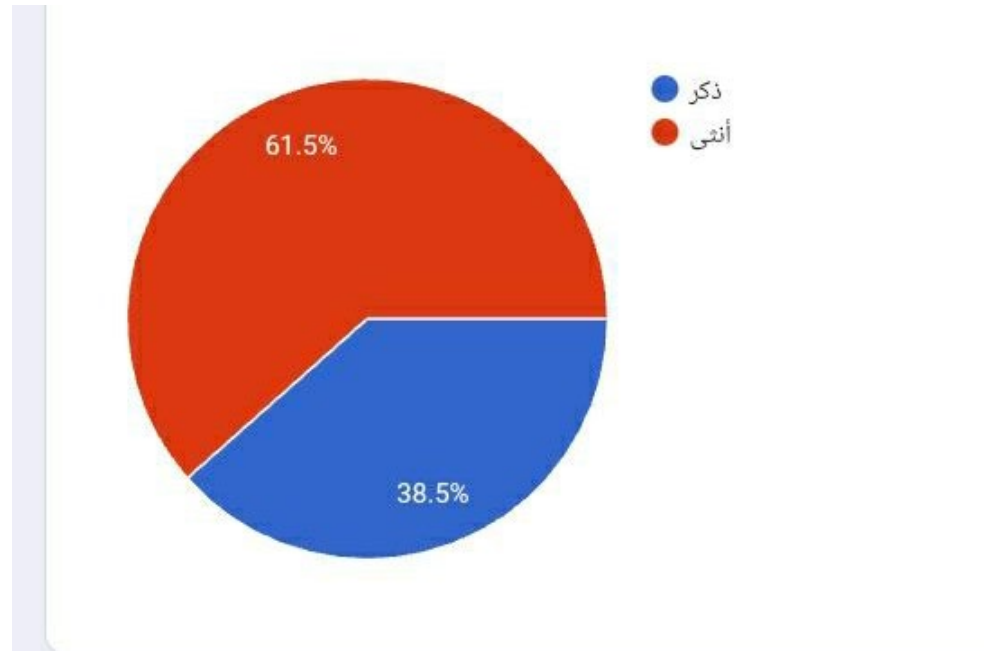
- القسم العملي(الاستبيان)

تم اجراء استبيان موجه للأطباء والكادر الطبي ومن سبق وقابلته حالة سريرية لمرض مناعي محدث بالأدوية، تم الاستعانه ب google docs لإنشاء الاستبيان، وتم نشره بالفترة الممتدة بين الثامن والتاسع. تم السؤال في الاستبيان عن عمر المريض وجنسه والحالة المرضية التي واجهته والأسباب التي أهدت لحدوثها ومدة ظهور تلك الأعراض وبعض العلاجات المقترحة

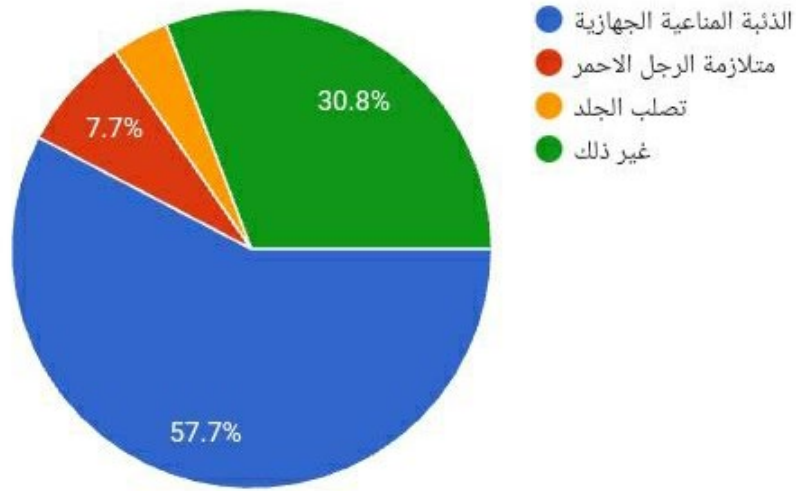
- نتائج الاستبيان:



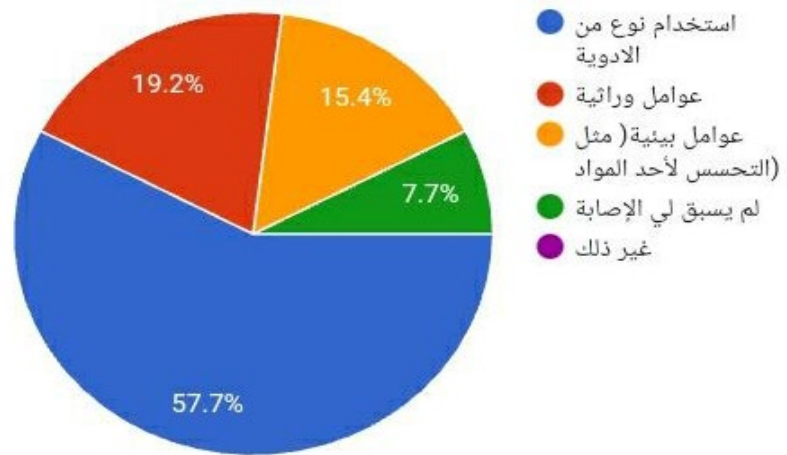
- دل المخطط السابق على عمر المريض وكانت غالبية المرضى بعمر 28 و 30 و 40 سنة



- كانت الغالبية العظمى للحالات المرضية من الإناث.

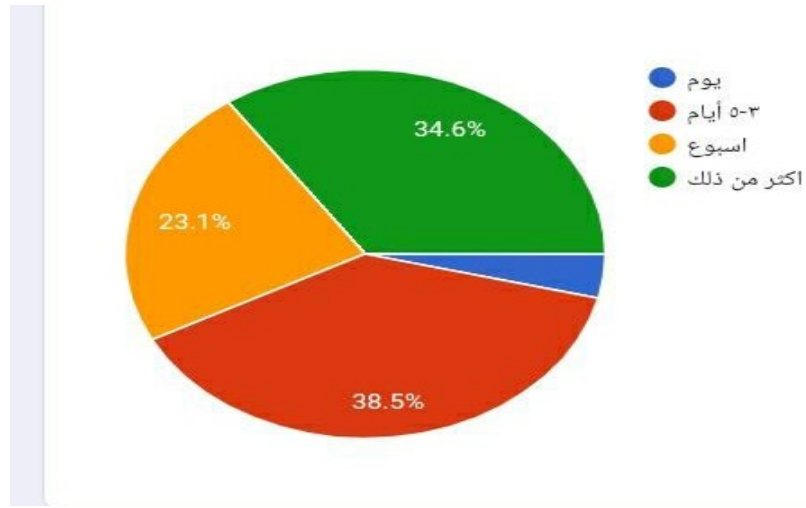


- الحالة المرضية الأكثر شيوعاً لمرضى الاستبيان كانت الذئبة المناعية الجهازية.

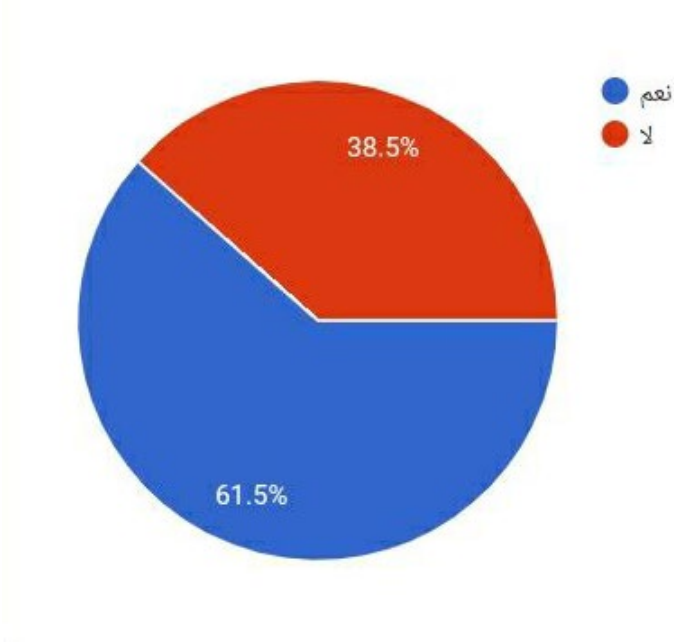


- لوحظ في التشخيص أن الغالبية العظمى من المصابين كانوا قد استخدموا أحد أنواع الادوية مما سبب

الإصابة



- استمرت مدة الإصابة عند غالبية المرضى أكثر من أسبوع، في حين ان قسم كبير منهم استمرت إصابته لمدة 3-5 أيام



- الغالبية العظمى من المرضى أثرت العوامل الوراثية لديهم في الإصابة بالمرض وشدة ظهور الأعراض

7. الخاتمة

لفهم الجهاز المناعي وآلية عمله الدقيقة نحتاج الى دراسات واسعة، لا يزال هذا العلم محط أنظار الباحثين والدراسات بهدف فهم تفاصيله الدقيقة، إن الأمراض المناعية التي تسببها الأدوية والعقاقير مثل الذئبة الحمامية الجهازية ومتلازمة الرجل الأحمر وتصلب الجلد الذي سبق دراستهم يعدّوا من الأمراض شائعة الحدوث، ولا تزال هناك العديد من المناحي في هذه الأمراض التي تستدعي فهمها بدقة وفهم الآلية الامراضية بشكل أوضح في المستقبل القريب.

1- New Criteria for Lupus:

<https://doi.org/10.1007/s11926-020-00896-6>

2- Human autoimmune diseases: a comprehensive update

3- Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management

4- Red man syndrome

<http://ccforum.com/content/7/2/119>

5- Red Man Syndrome with Oral Vancomycin: A Case Report

6- Red man syndrome following the use of vancomycin-loaded bone cement in the primary total knee replacement

7- Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation

DOI:10.23736/S0392-0488.18.05922-9

8- Scleroderma-associated thrombotic microangiopathy in overlap syndrome of systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus A case report and literature review