

## همراهی آرتريت روماتويد و نقرس؛ گزارش مورد و مروری بر مقالات

سید علی حسین خاوری

### چکیده

نقرس و آرتريت روماتويد بیماری‌های نسبتاً شایعی هستند ولی همراهی این دو بیماری بسیار کم گزارش شده است. در این مقاله به معرفی بیماری می‌پردازیم که ۲۰ سال به عنوان آرتريت روماتويد تحت درمان بوده و تشخیص نقرس همراه به علت وجود ضایعات ندولار در مفاصل پا، Tap ندول و دیدن کریستال‌های اسید اوریکي داده شده است. در بیماران آرتريت روماتويد که تورم شدید مفاصل وجود دارد پزشکان باید از مایع سینوویال جهت بررسی بهره گیرند؛ خصوصاً در بیماران مسن مبتلا به آرتريت روماتويد که دچار نارسایی کلیه یا درگیری اندام‌های تحتانی می‌باشند. برعکس در بیماران نقرس با درگیری پلی آرتیکولار باید آرتريت روماتويد را نیز در نظر گرفت.

واژه‌های کلیدی: آرتريت روماتويد، نقرس، بیماری‌های سیستم ایمنی

### مقدمه

حدود ده هزار نفر باشد شد(۴). اما با این حال همراهی این دو بیماری بسیار کم گزارش شده است. در این مقاله به معرفی بیماری می‌پردازیم که ۲۰ سال علت آرتريت روماتويد تحت درمان بوده و تشخیص نقرس همراه به علت وجود ضایعات ندولار در مفاصل پا، Tap ندول و دیدن کریستال‌های اسید اوریکي داده شده است.

### شرح مورد

خانم ۵۴ ساله‌ای به علت درد و تورم مفاصل کوچک دست و پا برای ۲۰ سال به پزشک روماتولوژیست مراجعه کرده است. درد همراه با خشکی صبحگاهی ۲ ساعته بود. بیمار سابقه خانوادگی نقرس، سابقه مصرف الکل، دیورتیک و دیابت را نداشت. بیمار در معاینه تورم و حساسیت در مفاصل کوچک دست و پا و محدودیت حرکتی در مفاصل کوچک دست و پا و مچ

نقرس و آرتريت روماتويد (RA) بیماری‌های نسبتاً شایعی می‌باشند. آرتريت روماتويد بیماری مزمن چند سیستمی است که بارزترین علامت آن التهاب دایمی بافت سینوویال با درگیری قرینه مفاصل محیطی می‌باشد(۱). نقرس بیماری اختلال متابولیسم پورین است که به طور مشخصی با افزایش اسیداوریک، دوره‌های حاد و مزمن آرتريت و رسوب کریستال‌های منوسدیم اورات در بافت همبند و کلیه همراه است. در نقرس مفاصل به صورت انفرادی یا غیرقرینه درگیری می‌شوند(۲). آرتريت روماتويد در ۲-۳ درصد جامعه مشاهده می‌شود که نسبت درگیری زن به مرد ۳ به ۱ می‌باشد، در حالی که نقرس ۲۵/۰ درصد جمعیت را درگیر می‌کند و ۹۰ درصد افراد مبتلا مرد می‌باشند(۳). ۱۰ درصد بیماران آرتريت روماتويد، هیپراوریسمیک هستند؛ بنابراین موارد همزمان بیماری آرتريت روماتويد و نقرس در آمریکا باید

مؤلف مسئول: سید علی حسین خاوری - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail: Alihosseinkhavari@hotmail.com

فوق تخصص روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۹/۹/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۲/۳ تاریخ تصویب: ۹۰/۷/۱۰

در رادیوگرافی دست چپ تورم ندولار در اولین MTP همراه با آروزیون و دفورمیتی و در رادیوگرافی دست راست، کارپیت میچ دست مربوط به آرتریت روماتوئید همراه استئوپروز جنرالیزه مشاهده شد (تصویر شماره ۳).



تصویر شماره ۳: گرافی چپ: تورم ندولار در اولین MTP همراه با آروزیون و دفورمیتی - گرافی راست: کارپیت میچ دست مربوط به آرتریت روماتوئید همراه استئوپروز جنرالیزه

### بحث

همراهی آرتریت روماتوئید و نقرس بسیار نادر است. اولین مورد تایید شده همراهی این دو بیماری در سال ۱۹۹۶ گزارش شد (۵). تاکنون ۲۴ مورد از همراهی RA و نقرس به صورت گزارش مورد معرفی شده است.

دست و پا، دفورمیتی از نوع cock up و Hammer toe و برجستگی های ندولار در اولین MTP و PIP پای راست و ندول در PIP انگشت کوچک دست چپ داشت. تورم در مفاصل MCP و میچ دست راست (تصویر شماره ۱) و دفورمیتی و ندول در مفاصل PIP و MTP پا (تصویر شماره ۲) مشاهده گردید.



تصویر شماره ۱: تورم مفاصل MCP و میچ دست راست



تصویر شماره ۲: دفورمیتی و ندول در مفاصل PIP و MTP پا

در تخلیه ندول از MTP ماده سفید رنگی خارج گردید که در زیر میکروسکپ نوری (پلاریزه)، کریستال های اسید اوریک به میزان زیاد یافت شد. کشت مایع مفصلی منفی بود. در آزمایشات  $ESR=85$  mm/hr و  $CRP=+2$ ، هموگلوبین ۸/۵، لکوسیتوز ۱۲۰۰۰ سلول در هر میلی متر مکعب، کراتینین ۱/۴ میلی گرم درصد، اسید اوریک ۸/۶ و روماتوئید فاکتور منفی (با روش آگلوتیناسیون لاتکس) گزارش شد.

بالا تر بود ( $p < 0.01$ ) و هموگلوبین سرم در مقایسه با مبتلایان به آرتریت روماتوئید پایین تر بود ( $p = 0.04$ ). افراد مبتلا به دو بیماری همزمان درصد پایین تری از آزمایش فاکتور روماتوئید مثبت در مقایسه با مبتلایان به آرتریت روماتوئید تنها داشتند ( $80/6\%$  vs  $37/5\%$ ) (۶) که در بیمار مورد بحث ما فاکتور روماتوئید منفی بود.

فقط یک فرد مبتلا به هر دو بیماری در مطالعه Kuo و همکارانش، فاکتور آرتریت روماتوئید و آنتی بادی ضد CCP<sup>۱</sup> را دارا بود.

در مطالعه Kuo و همکارانش ۷ مورد حملات نقرس در زمانی که تحت درمان با داروهای ضد روماتیسمی تعدیل کننده بیماری<sup>۲</sup> بودند داشتند (۶) که در بیمار ما نیز چنین بود.

Kuo و همکارانش بیان داشتند که پلی آرتریت با فاکتور روماتوئید منفی در یک بیمار با تشخیص قبلی نقرس ممکن است مبتلا به آرتریت روماتوئید باشد و برعکس. این ترکیب بیشتر در افراد مذکر رخ می دهد. علاوه بر این، آزمایش آنتی بادی ضد CCP جهت تشخیص کمک کننده نیست (۶).

تئوری های مختلفی شامل علل ژنتیک، ایمونولوژیک و فاکتورهای بیوشیمیایی برای بیان همراهی نادر این دو بیماری ارائه شده اند (۷). Rizzoli و همکارانش علت را ایجاد نقص ایمونوژنتیک کشنده به دلیل وجود استعداد ژنتیکی در یک فرد برای بیماری های آرتریت روماتوئید و نقرس بیان کردند که اجازه بقا به فرد نمی دهد (۸). در مطالعه ای که توسط Agudelo و همکارانش بر روی بیماران RA با سابقه هیپراوریسمی (نه نقرس) انجام گرفت، مشاهده کردند که طی هیپراوریسمی، دوره های شعله ور شدن RA بهبود یافته و از سوی دیگر علائم بیماری در تعدادی از بیماران منتخب، بعد از طبیعی شدن سطح اسیداوریک سرم تشدید می شد. شاید بتوان اثر ضد التهابی و وضعیت هیپریوریسمیک را بر پایه

در سال ۲۰۰۷، Kuo و همکارانش یافته های حاصل از بررسی ۸ بیمار که همزمان مبتلا به آرتریت روماتوئید و نقرس بودند را با ۳۱ بیمار که تنها مبتلا به آرتریت روماتوئید بودند مقایسه نمودند. بیمارانی که به طور همزمان به آرتریت روماتوئید و نقرس مبتلا بودند، مسن تر ( $p = 0.014$ ) و به طور عمده مذکر ( $p < 0.01$ ) بودند (۶). مردان بالغ خصوصاً ۶۰-۴۰ ساله بیش از زنان به نقرس مبتلا می شوند. سفتی و خشکی صبحگاهی و تورم فوژیفرم مفاصل MCP و PIP اگر چه پیشنهاد دهنده آرتریت روماتوئید هستند اما گمراه کننده نیز می باشند چرا که این یافته ها می توانند در نقرس توفی پلی آرتیکولر نیز مشاهده شوند (۳).

۷۵ درصد از افراد مبتلا به هر دو بیماری به صورت همزمان قبل از تشخیص آرتریت روماتوئید ابتدا آرتریت نقرسی داشتند (۶). ولی بیمار مورد بحث مانند مورد معرفی شده توسط Raman و همکارانش (۵) سال ها به عنوان بیماری آرتریت روماتوئید درمان می شد و تشخیص نقرس همراه، به علت وجود ضایعات ندولار در مفاصل پا، Tap ندول و دیدن کریستال های اسید اوریک داده شده است.

Spector و Christman در سال ۱۹۸۹ بیماری را معرفی نمودند که در ابتدا آرتریت روماتوئید واضح کلینیکال داشت و تقریباً ۲۰ سال بعد دچار آرتریت نقرسی شد (۷). در بیمار مورد مطالعه ما نیز مشابه مطالعه Spector and Christman (۶) و مطالعات دیگر، بین تشخیص اولیه دو بیماری فاصله زمانی زیادی وجود دارد.

مایع سینوویال که حاوی کریستال های اورات بود بیشتر در مفصل زانو (۵ از ۸ مورد) حاصل می شوند و به دنبال آن مفاصل metatarsophalangeal (۳ از ۸ مورد) درگیر می شوند. در بیمار مطالعه حاضر نیز مایع سینوویال از مفصل MTP به دست آمد. سطح کراتینین سرم و اورات در گروه مبتلا به بیماری همزمان به میزان قابل توجهی

1. Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody  
2. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMADs)

بیوشیمی توضیح داد. در مفاصل درگیر در بیماران آرتریت روماتوئید، افزایش فعالیت رادیکال‌های آزاد اکسیژن وجود دارد. اسید اوریک در غلظت‌های بالا هم به‌عنوان آنتی‌اکسیدان و هم جاذب رادیکال آزاد در جهت کاهش تعداد سلول‌های تولیدکننده فاکتور روماتوئید، تحریک شده توسط ایمن گلوبولین G تجمع یافته، عمل می‌نماید و لذا موجب کاهش التهاب روماتوئید می‌گردد. ترکیبات تیول نظیر نمک‌های طلا و پنی سیلامین<sup>۱</sup> نیز آثار آنتی‌اکسیدان دارند و ممکن است به‌طور مشابه عمل نمایند(۸).

در سال ۱۹۸۰ Raman و همکارانش یک زن ۶۷ ساله با آرتریت اروزیو سروپوزیتیو را معرفی نمودند که تمامی معیارهای انجمن روماتیسم آمریکا<sup>۲</sup> برای آرتریت روماتوئید تپیک را دارا بود. اورات سرمی وی طبیعی بود ولی ۷ سال بعد با ندول‌های روماتوئید وسیع و هیپریوریمی مراجعه نمود، اگرچه هیچگاه حمله حاد نقرس را تجربه نکرد(۵). بیمار گزارش شده توسط Raman و همکارانش چهارمین گزارش صریح همراهی نقرس و آرتریت روماتوئید بود که برخلاف محاسبات Wallace و همکارانش که تعداد بیماران موجود را حدود ۱۰۰۰۰ مورد می‌دانستند بود. برای این تعداد کم موارد ابتلا توضیحی مناسب وجود نداشت و Wallace و همکارانش فکر می‌کردند که اگر اسید اوریک یک مهارکننده پاسخ ایمنی است پس هیپراوریسمی و نقرس می‌تواند جلوی پیشرفت آرتریت روماتوئید را بگیرد(۴). برعکس، ترکیب پروتئین کریستالین ممکن است یک عامل مهم در پاتوژنز نقرس باشد و حضور پروتئین‌های غیرطبیعی در آرتریت روماتوئید می‌تواند از بروز نقرس جلوگیری نماید(۴). سپس Lussier و Medicis در سال ۱۹۷۵ در تحقیقی تحت عنوان "مهار آرتریت القایی با آدجوان در موش‌های مبتلا به هیپراوریسمی" دریافتند که هیپراوریسمی می‌تواند یک اثر ایمونوساپرسیو بر

آرتریت القایی با آدجوان در موش‌ها داشته باشد. آن‌ها پیشنهاد نمودند که این اثر ممکن است از بروز پلی‌آرتریت در انسان جلوگیری نماید. اگرچه این اثر نمی‌توانست عدم وجود نقرس در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید قبلی را توضیح دهد(۹) ولی این نتیجه‌گیری بر خلاف نظر Wallace و همکارانش بود.

در تحقیق دیگری Gordon و همکارانش(۱۰) در سال ۱۹۸۵، دلیل احتمالی برای عدم همراهی این بیماری‌ها را مهار فعالیت سطحی کریستال‌های مونوسدیم اورات (MSU) توسط فاکتور روماتوئید بیان کردند. این نظریه توسط یک فاکتور روماتوئید مونوکلونال تخلیص شده (mRF) اختصاصی برای IgG مورد بررسی قرار گرفت. mRF ترجیحاً به MSU پوشیده شده توسط IgG (در مقابل IgM کنترل) ترکیب می‌شود. مهار پاسخ نوتروفیل‌ها در chemiluminescence به MSU پوشیده شده توسط IgG در غلظت‌هایی از mRF مشاهده شد که اثری بر chemiluminescence کریستال‌های فاقد پوشش ندارند. فعالیت نوتروفیل‌ها توسط کریستال‌های پوشیده شده با IgM کنترل در همان غلظت مختل نگردد. این اطلاعات پیشنهاد نمود که فاکتور روماتوئید ممکن است به دترمینان‌های بارز در Fc متصل به IgG وصل شده و موجب مهار عملکرد گیرنده‌های Fc و ترکیب کریستال IgG شود. اگرچه پوشش کریستال توسط فاکتور روماتوئید می‌تواند موجب تغییر بروز آرتریت نقرسی گردد، ولی بعید است که تنها توضیح برای عدم همراهی نقرس و آرتریت روماتوئید باشد(۱۱).

افتراق بین دو بیماری مشکل می‌باشد که به‌دلیل علائم کلینیکی مشابه و پاسخ درمانی هر دو بیماری به داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی<sup>۳</sup> و ترکیبات طلا می‌باشد و هر دو بیماری را می‌توان به‌طور موفقیت‌آمیزی درمان نمود که نیاز به تشخیص خاص را مرتفع می‌سازد(۳). چرا که

3. NSAIDs

1. D-penicillamine  
2. American Rheumatism Association

از مایع سینوویال جهت بررسی بهره گیرند، به خصوص در بیماران مسن مبتلا به آرتريت روماتوئيد که دچار نارسايي کليه يا درگيري اندام‌هاي تحتاني مي‌باشند. برعکس در بیماران نفرس با درگيري پلي آرتيکولار بايد آرتريت روماتوئيد را نیز در نظر گرفت. تشخيص قطعي بروز مشترک اين دو بيماري را مي‌توان توسط شواهد هيستولوژيک ندول‌هاي روماتوئيد و رسوب کريستال اورات مونوسديم بيان نمود. هر چند بروز همزمان اين دو بيماري نادر است اما توجه به موارد ذکر شده در مقاله مي‌تواند ما را در شناسايي زودرس بيماران و کمک به آن‌ها ياري نمايد.

بروز علايم کلينيکي نفرس زمان‌بر است و از سوي ديگر نفرس توفی مزمن مي‌تواند آرتريت روماتوئيد را تقليد مي‌نمايد، لذا پزشک متخصص مشکوک نمی‌گردد (۳). در انتها لازم به ذکر است آرتريت روماتوئيد مي‌تواند به صورت پلي آرتريت قرينه، آرتريت غيرقرينه اليگو آرتيکولار مزمن و آرتريت حاد پلي آرتيکولار با سير مزمن تظاهر کند. مورد گزارش شده نوع اليگو آرتيکولار مزمن بيماري است. با اين حال بايد توجه داشت که نفرس به خصوص نوع پلي آرتيکولار آن مي‌تواند با آرتريت روماتوئيد اشتباه شود (۲). بنا بر اين در مواردی که تورم شديد مفصل وجود دارد پزشکان بايد

## References

- Schlesinger N, Schumacher HR JR. Gout: Can management be improved? *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13(3): 240-244.
- Wazir NN, Moorthy V, Amalourde A, Lim HH. Tophaceous gout causing atlanto-axial subluxation mimicking rheumatoid arthritis: A case report. *J Orthopaed Surg* 2005; 13(2): 203-206.
- Khosla P, Gogia A, Agarwal PK, Pahuja A, Jain S, Saxena KK. Concomitant gout and rheumatoid arthritis-a case report. *Indian J Med Sci* 2004; 58(8): 349-352.
- Wallace DJ, Klinenberg JR, Morham D, Berlanstein B, Biren PC, Callis G. Coexistent gout and rheumatoid arthritis. Case report and literature review. *Arthritis Rheum* 1979; 22(1): 81-86.
- Raman D, Abdalla AM, Newton DRL, Haslock IAN. Coexistent rheumatoid arthritis and tophaceous gout: a case report. *Ann Rheum Dis* 1981; 40(4): 427-429.
- Spector AK, Christman RA. Coexistent gout and rheumatoid arthritis. *J Am Podiatr Med Assoc* 1989; 79(11): 552-558.
- Rizzoli AJ, Trujeque L, Bankhurst AD. The coexistence of gout and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1980; 7(3): 316-324.
- Agudelo CA, Turner RA, Panetti M, Pisko E. Does hyperuricemia protect from rheumatoid inflammation? A clinical study. *Arthritis Rheum* 1984; 27(4): 443-448.
- Lussier A, de Medicis R. Inhibition of adjuvant induced arthritis in hyperuricaemic rats. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 414.
- Gordon TP, Ahern MJ, Reid C, Roberts-Thomson PJ. Studies on the interaction of rheumatoid factor with monosodium urate crystals and case report of coexistent tophaceous gout and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985; 44(6): 384-389.
- Kuo ChF, Tsai WP, Liou LB. Rare copresent rheumatoid arthritis and gout: comparison with pure rheumatoid arthritis and a literature review. *Clin Rheumatol* 2008; 27(2): 231-235.