



دکتر عباس افراه  
بورده تخصصی آزمایشگاه بالینی

## روماتیسم مفصلی - بخش اول

نمونه، CTLA4، PTPN22، و PADI4 در ارتباط هستند، اما سهم منحصر به فرد آنها در مقایسه با ناحیه HLA بسیار کم است. پژوهش‌های بزرگی در باره وابستگی ژنومی انجام شده که باعث شناسایی مکانیسم‌های ژنتیکی و جایگاه‌های گوناگون وابسته با RA مانند WISP1، TNIP2، و TNFRSF11A شده است. نقش عوامل اپی ژنتیک، مانند متیلاسیون DNA و استیلاسیون هیستون نیز در بیماری‌زایی RA نیز مشخص شده است. در افراد مستعد ژنتیکی، عوامل خطر محیطی، مانند سیگار کشیدن به عنوان مثال، قوی‌ترین عامل خطر محیطی برای RA، قرار گرفتن در معرض گرد و غبار، ویروس‌ها، چاقی، وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین، و تغییرات در ریه، روده، و میکروبیوم دهان، در به اصطلاح شکست تحمل (یعنی تولید اتوانتی بادی‌ها و تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی) دخیل بوده و باعث شروع و تداوم بیماری شده است. برعکس، مصرف متوسط الکل به نظر می‌رسد محافظت کننده باشد. یک مطالعه افزایش بروز RA فاکتور روماتوئید (RF) منفی را در مقایسه با دهه‌های گذشته نشان داده است. با این حال، تأثیر متقابل دقیق بین عوامل خطر ژنتیکی و محیطی و اینکه چگونه این تعامل منجر به پیشرفت نهایی بیماری می‌شود، به طور کامل مشخص نشده است. تولید اتوانتی بادی‌ها و وجود سلول‌های T فعال در خون و ساختارهای سینوویال از ویژگی‌های متمایز کننده RA است. آنتی بادی‌های پروتئین ضد سیترولینه (ACPAs) و تا حدی RF قوی‌ترین ارتباط را با RA نشان داده‌اند. سایر اتوانتی بادی‌ها از جمله آنتی بادی‌های پپتیدیل آرژنین دیمیناز-4، پروتئین کاربامیله شده با RA مرتبط هستند. آنتی بادی‌های کلاژن نوع ۲. خودایمنی وابسته با RA، چندین سال پیش از پیدایش بیماری بالینی قابل شناسایی است. برپایه بررسی‌ها، در برخی بیماران، نخستین جایگاه تولید اتوانتی بادی دوران مفصل، به ویژه در مخاط پرپروتئینوم، روده یاریه است. این مرحله اولیه از خودایمنی موضعی مخاطی (برای نمونه، مربوط به IgA) سپس با انتقال به خودایمنی سیستمیک (یعنی IgG related) و گسترش تعداد و ویژگی‌های ACPAs دنبال می‌شود که منجر به یک پاسخ ایمنی پیچیده پیش التهابی و در نهایت شروع بیماری می‌شود. ماندگاری در میان اتوانتی بادی‌های مختلف مرتبط

آرتریت روماتوئید بیماری التهابی سیستمی مزمن، و خودایمنی است که بیشتر مفصل‌ها و بافت‌های نرم را درگیر می‌کند. این نوشته برگردانی از سمینار مروری است در باره ی جنبه‌های اصلی آرتریت روماتوئید از جمله: بررسی اپیدمیولوژی و پیشرفت‌های تازه در درک بیماری‌زایی، تظاهرات بالینی، معیارهای طبقه بندی و ارزش تصویربرداری در تشخیص بیماری. انبوه گزارش‌های علمی و پیدایش داروهای تازه، نیازمند به روز رسانی مداوم در زمینه ی تشخیص، مدیریت و درمان آرتریت روماتوئید است. خوشبختانه پایش این بیماری با درمان‌های امروزی باعث آسایش بسیاری از بیماران شده است. پیشرفت در مدیریت درمان و پایش RA، و امادر دو انجمن، کالج روماتولوژی آمریکا و اتحادیه انجمن‌های روماتولوژی اروپا است. درونمایه ی این جستار بیشتر پیشنهادی‌های این دو انجمن است و همراه با بحث‌های جدل آمیز (مانند نقش گلوکوکورتیکوئیدها در مدیریت آرتریت روماتوئید و مشخصات ایمنی مهارکننده‌های ژانوس کیناز) و پرسش‌های پژوهشی کلیدی از جمله رویکرد پزشکی دقیق، پیشگیری و درمان آرتریت روماتوئید است.

### پیش گفتار

آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی سیستمی خودایمنی است که درگام نخست مفصل‌ها را درگیر می‌کند و گسترش آن باعث فرسایش بدن و تحمیل بار اقتصادی و اجتماعی بالا و شاید مرگ زودرس شود. پراکندگی آرتریت روماتوئید در سراسر جهان یکسان نیست و از ۰٫۲۵٪ تا ۱٪ در نوسان است. آرتریت روماتوئید می‌تواند افراد را در هر سنی درگیر کند، ولی در سنین بالاتر از ۴۰ سال رواج بیشتری دارد. زنان دو تا سه برابر بیشتر از مردان دچار این بیماری هستند.

### حساسیت به بیماری و بیماری‌زایی

سازوکار بیماری‌زایی RA پیچیده است و به طور کامل هنوز شناخته نیست. در این میان استعداد ژنتیکی نقش کلیدی دارد به گونه‌ای که شانس ابتلا در وابستگان درجه یک بیماران مبتلا، در مقایسه با جمعیت عمومی دو تا پنج برابر بیشتر است. وابستگی چندین آلل با افزایش خطر ابتلا به RA تایید شده است. در این باره دلایل محکمی موبد نقش ژن HLA-DRB1 است، به ویژه یک توالی کلیدی از موتیف توالی پنج آمینو اسید ۷۰ تا ۷۴ در باقیمانده‌های زنجیره HLA-DRB، که به اصطلاح اپی توپ مشترک گفته می‌شود. چندین ژن غیر MHC با RA (برای

با آرتريت روماتويد، ACPA ها و به ويژه آنتي بادي هاي پپتيد سيتروپلينه شده ضد حلقوي (Anti-CCP) بيشترين ويژگي را براي RA نشان داده اند. ACPA ها نقش تشخيصي مهمي دارند و داراي ارزش پيش آگهي بالقوه اي هستند، زيرا نمود آنها با پيشرفت راديوگرافي، تظاهرات خارج مفصلي و پاسخ به درمان هماهنگي دارد. از نگاه بافت شناسي، پانوس روماتويد نشان دهنده نشانه ويژه RA است. اين پانوس داراي هيپرپلازي بافت سينويال، نشوواسکولاريزاسيون و نفوذ سلول التهابي ناهمگن از سلول هاي CD4+ CD8+ T، پلازما سل هاي توليد کننده ايمونوگلوبولين، ماکروفاژها، فيبروبلاست ها، نوتروفيل ها و سلول هاي دندريتیک است. اگر درمان نشود، اين پانوس بسيار تهاجمي به ساختارهاي مجاور حمله مي کند و منجر به آسيب تدريجي و غير قابل برگشت استخوان، غضروف، تاندون ها و رباط ها مي شود. استئوکلاست ها و کندروسيت هاي فعال شده نقش مستقيمي در ايجاد آسيب ساختاري مفصل دارند. چندين واسطه در تراکنش بين سلول هاي درگير در اين شبکه التهابي شناساي شده است، مانند فاکتور نکروز تومور IL-1، IL-6، TNF و فاکتور رشد تبديل کننده بتا (TGF- $\beta$ ).

### تظاهرات باليني

در بيشتر بيماران، تظاهرات باليني RA با درد تدريجي و موزيانه و تورم مفاصل آغاز مي شود، مي تواند با يک يا چند مفصل شروع شود و معمولاً به يک پلي آرتريت متقارن تبديل مي شود. مچ دست و مفصل هاي کوچک دست و پا بيشترين مفاصلي هستند که درگير مي شوند. هر مفصل سينويال، از جمله مفاصل بزرگ (مانند شانه، آرنج، زانو و مچ پا) نيز مي تواند درگير شود. خشکي صبحگاهي (morning stiffness) که 30 دقيقه يا بيشتر طول مي کشد، خستگي و ضعف از ويژگي هاي رايج هستند. در بيماران مبتلا به التهاب سيستميک شديد، که داراي CRP و ESR بالايي هستند، ممکن است بي اشتهايي، کاهش وزن و تب با درجه پايين رخ دهد. در مراحل اوليه RA، عملکرد مفصل عمدتاً با سفتي درد مختل مي شود. مراحل ثانويه شامل فرايند التهابي فعال در مفاصل و بافت هاي نرم اطراف مفصلي، مانند تاندون ها، از جمله پري تندينيت بين استخواني مي شود. اگر به درستي با داروهاي ضد روماتيسمي اصلاح کننده بيماري (DMARDs) درمان نشود، اين فرايند التهابي منجر به ايجاد آسيب غير قابل برگشت مفصل و در نتيجه، ناکارآمدی آن ها مي شود.

يک يا چند علامت خارج مفصلي، مانند ندول هاي زير جلدي، که در حدود 40 درصد از بيماران مبتلا به RA، به ويژه آن هايي که بيماري طولاني مدت دارند، رخ مي دهد. ندول هاي زير جلدي که به نام ندول هاي روماتويد نيز شناخته مي شود، بيشتر در بيماراني که آنتي بادي هاي ضد CCP يا RF مثبت دارند مشاهده مي شود و با مصرف سيگار تشديد مي شود. ساير تظاهرات شايع خارج مفصلي ناهنجاري هاي هماتولوژيک (مانند کم خوني، ترومبوسیتوز و

لنفادنوپاتي) و بيماري بينابيني ريه است و تظاهرات کمتر شايع و نادر شامل واسکوليت، نوروپاتي، سروريت، گلوپولونفريت، درگيري التهابي چشم، سندرم فلتی، ميوپاتي و آميلويدوز. شيوع بسياري از اين تظاهرات خارج مفصلي در طول زمان کاهش يافته است که احتمال مي رود به دليل درمان بهتر و زودتر التهاب باشد.

### تشخيص و طبقه بندي

RA تا به امروز هيچ معيار تشخيصي براي RA وجود ندارد. امروزه، بسياري از روماتولوژيست ها در کار روزانه خود معيار را بر طبقه بندي کالج روماتولوژي آمريکا (ACR) و اتحاديه اروپاي انجمن هاي روماتولوژي (EULAR) براي RA گذاشته اند که جايگزين معيارهاي قبلي ACR 1987 در سال 2010 شده است.

معيار اوليه حداقل يک مفصل متورم باليني است. ساير انواع آرتريت، مانند آرتريت ناشي از کريستال، آرتريت واکنشي، و بيماري هاي بافت همبند براي اعمال اين معيارها بايد کنار گذاشته شوند. معيارهاي اصلي اين معيارها عبارتند از پراکندي مفاصل (يعني مفاصل بزرگ در مقابل مفاصل کوچک)، وضعيت سرولوژي (يعني ACPA يا RF مثبت)، واکنش دهنده هاي فاز حاد و مدت زمان علائم.

در سال 2014، يک بررسي جامع نشان داد که معيارهاي طبقه بندي ACR و EULAR 2010 داراي حساسيت ترکيبي 0.82 (95٪ فاصله اطمینان (CI): 0.79-0.84) و ويژگي 0.61 (0.59-0.64) بودند. تصويربرداری به طور فزاينده اي در کار باليني براي تشخيص التهاب و آسيب ساختاري اوليه استفاده مي شود. التراسونوگرافي، ام آر آي و راديوگرافي معمولي، زماني مفيد هستند که تشخيص RA زير سوال باشد.

ثابت شده است که التراسونوگرافي براي تشخيص هيپرتروفي سينويال و آسيب عروقي (مانند سيگنال پاور داپلر) در مفاصل و تاندون هاي بيماران مبتلا به RA حساس و دقيق است.

MRI مي تواند سينوويت، تنوسينوويت و استئويت را که پيش بيني کننده هاي بالقوه اي براي ايجاد پوکی استخواني هستند، تشخيص دهد. راديوگرافي معمولي اولين تست تصويربرداری براي تشخيص آسيب مفصل بر اساس EULAR است.

التراسونوگرافي و MRI به دليل حساسيت بالاتر در مقايسه با راديوگرافي معمولي ابزارهاي اميدوارکننده اي براي ارزيابي آسيب ساختاري مفصل هستند. گفتني است که برپايه ي برخی پژوهش ها، ارزش تصويربرداری در پايش بيماران مبتلا به RA به طور روشن مشخص نيست، و براي التراسونوگرافي در تصميم گيري درماني بيماران مبتلا به RA نسبت به اقدامات باليني امتيازي داده نشده است.

ادامه مقاله را در شماره آينده مي خوانيد.

منبع:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01525-8/)

6736(23)01525-8/