

گزارش دو مورد آرتريت روماتويد سرونكاتيو مقاوم به درمان

دکتر منصور ثالثی^۱

خلاصه

مقدمه: حدود ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد داراي فاکتور روماتويد منفي هستند (سرونكاتيو). اين بیماران ممکن است نسبت به داروهای ضد روماتيزمي کنترل کنندهی بیماری روماتويد (DMARDs) مقاوم باشند. پامیدرونات یک دارو از دستهی بیس فسفوناتها می باشد که می تواند باعث مهار باز جذب استخوان از طریق اثر بر استئوکلاستها شود. این دارو اثرات ضد التهابی خود را از طریق افزایش آپوپتوز منوسیتها اعمال می کند که باعث کاهش سطح سرمی سیتوکین التهابی اینترلوکین-۱ شده، می تواند در کنترل آرتريت روماتويد سرونكاتيو مؤثر باشد.

گزارش مورد: من در این مقاله دو مورد آرتريت روماتويد سرونكاتيو مقاوم به درمان های معمول ضد روماتيزمي را گزارش کرده ام که پاسخ خیلی خوبی به پامیدرونات داده اند.

واژگان کلیدی: پامیدرونات، سرونكاتيو، آرتريت روماتويد.

مقدمه

۵-۱۰ درصد از بیماران این فاکتور منفي است (سرونكاتيو) (۳).

انفوزیون پامیدرونات باعث کاهش سریع و پایدار ترشح کلسیم و هیدروکسی پرولین در ادرار می گردد. یک انفوزیون منفرد پامیدرونات در بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد بدون عارضه بوده، می تواند باعث کاهش باز جذب استخوان و کاهش فعالیت بیماری گردد. به نظر می رسد که اثرات این دارو بر فعالیت بیماری وابسته به دوز می باشد (۴). همچنین اعتقاد بر این است که استخوانها داراي ترکیبی از مادهی P، پروستاگلاندین E₂ و پپتید وابسته به ژن کلسی تونین باشند که می تواند تحت تأثیر بیس فسفوناتها قرار گیرد (۵).

هنگامی که بیمار مبتلا به آرتريت روماتويد به درمان های رایج مقاوم است، می بایست یکی از درمان های بیولوژیک مثل Infliximab و Etanercept یا

پامیدرونات از زیر گروه بیس فسفوناتها می باشد که در مواردی مثل هیپرکلسمی ناشی از سرطان، بیماری پاژه، ضایعات استئولیتیک استخوان، استئوپروز اطفال، استئوزنز ایمپرکتا و سرطان پروستات به کار می رود و می تواند باعث مهار باز جذب استخوان به وسیلهی تأثیر بر استئوکلاستها شود. همچنین می تواند باعث کاهش سریع و پایدار مارکرهای بیوشیمیایی باز جذب استخوان و تخریب غضروف در سرم شود (۱).

درمان با پامیدرونات باعث افزایش تراکم استخوان با وجود درمان با استروئید می گردد. این افزایش در ارتباط با سرکوب تولید سیتوکین هایی همچون اینترلوکین ۱ بتا (IL1β) توسط منوسیتها می باشد. این اثر ضد التهابی می تواند ناشی از افزایش آپوپتوز منوسیتها باشد (۲). در اکثر بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد تیتراهای بالایی از فاکتور روماتويد دیده می شود، اما در حدود

^۱ استادیار، گروه روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسندهی مسؤول: دکتر منصور ثالثی

Adalimumab برای وی شروع شود. تعداد زیادی از بیماران در کشور ما توانایی مالی تهیه این داروهای گران قیمت را ندارند. در این مقاله، من دو بیمار آرتريت روماتويد سرونگاتيو شديد و مقاوم به درمان های DMARDs رایج را گزارش کرده ام که پاسخ خیلی خوب و قابل توجهی به پامیدرونات وریدی داده اند. این دارو ارزان، با عارضه‌ی جانبی اندک و در دسترس بوده، می تواند علاوه بر کنترل التهاب در این بیماران در بهبود استئوپروز آن‌ها نیز مؤثر باشد.

گزارش مورد

مورد اول

خانم ۴۲ ساله‌ی خانه‌دار که از سال ۱۳۸۳ مبتلا به آرتريت روماتويد بوده و در طی این سال‌ها همیشه فاکتور روماتويد منفي بوده است. مفاصل مچ هر دو دست، آرنج‌ها، هر دو شانه، زانوها و مچ پاها درگیر بوده و تقریباً هیچ گاه علائم مفصلی بیمار به طور کامل بهبودی نداشته است. بیمار تحت درمان با متوترکسات، سولفاسالازین، دیکلوفناک و پردنیزولون بوده است که از ابتدا با دوز کم شروع شد ولی با افزایش دوز دارو، اندکس فعالیت بیماری کاهش پیدا نکرد ($DAS28 > 5/6$). بیمار به علت ESR بالا، CRP مثبت، لکوسیتوز و دردهای مقاوم با وجود درمان، چندین بار در بیمارستان بستری شده و پالس استروئید دریافت کرده بود. وی کاندید دریافت داروهای بیولوژیک بود اما به علت عدم استطاعت مالی نتوانسته بود آن را تهیه کند. با توجه به این موضوع به داروهای بیمار سیکلوسپورین با دوز ۵ میلی‌گرم بر حسب وزن بدن اضافه می‌شود. پس از حدود ۴ هفته، دردهای بیمار مختصر کاهش نشان می‌دهد. درد مفاصل کمتر شده است ولی تورم همچنان باقی می‌ماند، ESR و

CRP مختصر کاهش می‌یابد ولی بیمار دچار افزایش فشار خون و کراتینین می‌گردد که به ناچار دوز سیکلوسپورین به ۳ میلی‌گرم بر حسب وزن کاهش داده می‌شود. با کم کردن دوز دارو علائم بالینی و آزمایشگاهی بیمار عود می‌کند. این بار من تصمیم گرفتم با توجه به خواص ضد التهابی پامیدرونات برای وی، انفوزیون این دارو را به میزان ۶۰ میلی‌گرم برای وی آغاز کنم. پس از ۴ هفته علائم بالینی و آزمایشگاهی بیمار، بهبودی قابل توجهی نشان داد. من انفوزیون دارو را به همین صورت ماهیانه تا ۳ دوز ادامه دادم (در طی ۳ ماه بیمار ۳ تزریق ۶۰ میلی‌گرمی پامیدرونات دریافت کرده است). از ماه دوم علائم بیمار بهبودی کامل نشان داد، تورم و درد اکثر مفاصل کاهش پیدا کرد و CRP، ESR و لکوسیتوز بیمار طبیعی شد. اندکس فعالیت بیماری به کمتر از ۲/۶ رسید ($DAS28 < 2/6$). با بهبود وضعیت بیمار سیکلوسپورین قطع شده، دوز داروها به تدریج کاهش داده شد. پس از ۳ ماه از دریافت آخرین دوز پامیدرونات بیمار با ۷/۵ میلی‌گرم متوترکسات و یک گرم سولفاسالازین تحت کنترل است. اندکس‌های بالینی و آزمایشگاهی بیمار در حد طبیعی می‌باشد.

مورد دوم

خانم ۲۳ ساله‌ی خانه‌دار که از سال ۱۳۸۶ مبتلا آرتريت روماتويد بوده و در طی این مدت مفاصل مچ دست راست، آرنج‌ها، هر دو شانه، مفاصل فک، زانوها و مچ پاها درگیر بوده است. در آزمایشات انجام شده RF منفي، Anti-ccp منفي، ESR بالا، CRP مثبت و لکوسیتوز داشته است. در طول این مدت بیمار تحت درمان‌هایی همچون متوترکسات، سولفاسالازین، ناپروکسن و پردنیزولون بوده است. این بیمار نیز همانند

بحث

آرتریت روماتوئید یک بیماری ناتوان کننده است که در بعضی موارد نسبت به داروهای معمول ضد روماتیسم (DMARDs) مقاوم است. در اکثر موارد فاکتور روماتوئید مثبت است، اما بعضی از بیماران سرونگاتیو و مقاوم به درمان هستند. در این موارد که بیماران به درمان‌های معمول ضد روماتیسم مقاوم هستند، قدم بعدی استفاده از داروهای بیولوژیک است که این داروها گران هستند. پامیدرونات وریدی یک داروی ارزان و با عوارض جانبی اندک است که اثرات ضد التهابی نیز دارد. این ماده با افزایش آپوپتوز منوسیت‌ها باعث کاهش اینترلوکین ۱ (IL1) که یک سیتوکین اصلی و مهم در پاتوژنز این بیماری است و کنترل التهاب شده، فعالیت بیماری را کنترل می‌کند. من دو مورد آرتریت روماتوئید سرونگاتیو شدید و مقاوم به درمان را گزارش کردم که به این دارو پاسخ مناسبی دادند. این گزارش می‌تواند راه‌گشای تحقیقات وسیع‌تر بر روی تأثیر این دارو در آرتریت روماتوئید باشد تا این که به اثرات مفید این دارو بیشتر پی ببریم.

مورد فوق به علت عدم استطاعت مالی قادر به تهیه‌ی داروهای بیولوژیک نبود، بنابراین به علت مقاومت به درمان تحت درمان با سیکلوسپورین ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن قرار گرفت و برای مفاصل زانو به علت عدم پاسخ به درمان در چندین مرحله، تزریق کورتیکوستروئید داخل مفصلی صورت گرفت. با شروع سیکلوسپورین و تزریق مفصلی علایم بیمار به نسبت بهبودی پیدا کرد. اندکس فعالیت بیماری کاهش یافت و ESR و CRP به حد طبیعی بازگشت ولی با هر بار کاهش دوز سیکلوسپورین دوباره علایم بالینی و آزمایشگاهی بیمار شدت می‌یافت. همانند بیمار فوق تصمیم گرفتم بیمار را تحت درمان پامیدرونات وریدی به میزان ۶۰ میلی‌گرم ماهیانه تا ۳ دوز قرار دهم. پس از ۴ هفته، علایم بالینی و آزمایشگاهی کاهش پیدا کرد و پس از ۸ هفته تمام مفاصل خاموش شد، درد از بین رفت و تورم نیز در اکثر مفاصل به جز مختصر در زانوها کاهش یافت. بنابراین شروع به کاهش دوز داروها کردم و در حال حاضر پس از ۳ ماه از آخرین تزریق بیمار فقط روزانه ۱ گرم سولفاسالازین دریافت می‌کند و سایر داروهای بیمار قطع شده است.

References

1. Cremers SC, Lodder MC, Den Hartigh J, Vermeij P, Van Pelt P, Lems WF, et al. Short term whole body retention in relation to rate of bone resorption and cartilage degradation after intravenous bisphosphonate (pamidronate) in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(9): 1732-7.
2. Van Offel JF, Schuerwegh AJ, Bridts CH, Bracke PG, Stevens WJ, De Clerck LS. Influence of cyclic intravenous pamidronate on proinflammatory monocytic cytokine profiles and bone density in rheumatoid arthritis treated with low dose prednisolone and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(1): 13-20.
3. Mosayebi G, Rizgar M, Gharagozloo S, Shokri F. Differential expression of rheumatoid factor-associated crossreactive idiotypes in Iranian seropositive and seronegative patients with rheumatoid arthritis. *Iran Biomed J* 2007; 11(1): 7-13.
4. Eggelmeijer F, Papapoulos SE, van Paassen HC, Dijkmans BA, Breedveld FC. Clinical and biochemical response to single infusion of pamidronate in patients with active rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1994; 21(11): 2016-20.
5. Strang P. Analgesic effect of bisphosphonates on bone pain in breast cancer patients. A review article. *Acta Oncol* 1996; 35(suppl 5): 50-4.

Report of Two Cases of Seronegative Rheumatoid Arthritis

Mansour Salesi MD¹

Abstract

Background: About 10% of rheumatoid arthritis patients are seronegative, (rheumatoid factor is negative). These patients may be resistant to conventional anti-rheumatic drugs (DMARDs). Pamidronate is one of the drugs of the bisphosphonate group, which can control bone resorption by effect on osteoclasts. Anti-inflammatory effect of this drug can be exerting by increase monocytes apoptosis, which followed decrease serum level of Interlukin-1 (an inflammatory cytokine). As a result pamidronate can control disease activity.

Case Report: In this article, I report two cases of seronegative rheumatoid arthritis that dramatically responds to pamidronate.

Keywords: Pamidronate, Seronegative, Rheumatoid arthritis.

¹ Assistant Professor, Department of Rheumatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Salesi Mansour MD, Email: salesi@med.mui.ac.ir