

## آمیلولوز و آرتریت روماتوئید

ازکارهای تحقیقاتی بخش ۱ پزشکی بیمارستان

شماره ۳ کمک

تعریف : آمیلولید ماده ایست از دسته گلیکوپروتئین ها بدن معنی که از ترکیب یک ملکول پروتئین با اسید کندروئیتین سولفوریک بوجود میآید. و آمیلولوز یا آمیلولیدوز عبارت از تجمع این ماده در اندامهای بدن است.

این بیماری گاهی بدون هیچ علت واضح تولید میشود که در این صورت به آمیلولوز اولیه (Primary Amyloidosis) موسوم است. و گاه در اثر ضایعات مزمن و کهنه بروز میکند که بنام آمیلولوز ثانوی (Secondary Amyloidosis) خوانده میشود. در شکل ثانوی این عارضه در بیماریهای مزمن چرکزا یا در نکروزهای بافتی وسیع تولید میشود مانند: سل- آبسه ریوی - گوم سیفیاسی - استئومیلیت مزمن - پیلونفریت و سوختگیهای عفونت یافته مزمن. علاوه بر این موارد گاهی در بیماریهای دیگر غیر چرکی نظیر میلوم مولتیپل و آرتریت روماتوئید نیز که مورد بحث ماست دیده میشود.

در سالهای اخیر شیوع آمیلولوز ثانوی تغییر فاحشی کرده است بطوریکه در شمالک پیشرفته مراجعه بموقع بیماران و امکانات درمانی وسیعتری موجب ریشه کن شدن عفونت های مزمن شده و این عارضه رویکاهش گذاشته است. این تغییر بدون شک سرهون وجود آنتی بیوتیک ها و پیشرفت های تازه در زمینه آنتی بیوتیک تراپی است. چنانکه آمیلولوز ثانوی ناشی از سل - استئومیلیت - بیماریهای ریوی مزمن و سیفیلیس امروزه در شمالک مزبور بندرت دیده میشود. روی همین اصل است که آرتریت روماتوئید بعنوان یکی از علل مولد آمیلولوز جلب توجه محافل پزشکی را کرده است. چنانکه گدا (Gedda) در سال ۱۹۰۰ شیوع آمیلولوز ثانوی را در آرتریت روماتوئید نسبتاً قابل توجه دانسته است.

آراپاکیس (Arapakis et al) در آمار خود شیوع نسبی این عارضه را در آرتریت روماتوئید

\* - دانشیار بیماریهای داخلی دانشکده و متصدی بخش پزشکی بیمارستان شماره ۳ کمک

\*\* - کاورز سابق بخش پزشکی بیمارستان شماره ۳ کمک

۳/۷٪ ارائه داده است ولی نامبرده معتقد است که بادقت بیشتر میتوان شیوع این عارضه را تا حدود ۱٪ نزد بیماران ملاحظه کرد.

اخیراً مایک مورد آمیلوز ثابت شده همراه با آرتریت روماتوئید در بخش پزشکی بیمارستان شماره ۳ کمک مشاهده کرده‌ایم که شرح حال مربوطه را توأم با بحثی از این عارضه و بررسی و مطالعات انجام شده در آن مورد انتشار میدهیم:

شرح حال: آقای م. ق. ۵۵ ساله شغل زارع در تاریخ ۲۷/۱۱/۴۳ در بخش ۱ پزشکی بیمارستان شماره ۳ کمک بعلت خیز عمومی بستری گردید.

سیر کسالت فعلی: بیمار هشت سال پیش به تورم و درد مچ و زانوی پای راست دچار شده است. بتدریج مفاصل دیگر او طی ماه‌های بعدستورم و دردناک گردیده است. بیمار تا مدتی تب داشته و لاغر نیز شده است. تا پائیز سال ۳۴ با وجود درمان‌های مداوم و بستری شدن در چند بیمارستان درد و تورم مفاصل بهبود نیافته و ناراحتی‌های مذکور همچنان برجا مانده است. در این زمان بتدریج به خیز عمومی دچار ومدت پنج ماه در یکی از بیمارستان‌های تهران بستری میشود. در این موقع خیز، مختصری کاهش می‌یابد و بیمار از آن بیمارستان مرخص میشود و پنج روز بعد باین بخش مراجعه و بستری میگردد.

سابقه شخصی: بیمار از بیماریهای دوران کودکی عارضه‌ای را بخاطر ندارد. در سن ۱۲ سالگی بدرد شکم دچار میشود که شدت دردش در ناحیه اپیگاستر بوده و تا سن ۱۷ الی ۱۸ سالگی هر چند گاه یکبار عارضش میشده و در این سن خود بخود از بین رفته است. درد مزبور با خوردن هر نوع غذایی ساکت میشده است. در سن ۱۹ سالگی به مالاریا دچار و با درمان بهبودی می‌یابد. در ۲۲ سالگی به سوزاک مبتلا و بدون درمان و خود بخود بهبودی می‌یابد. از سن ۲۰ سالگی روزی دو پاکت سیگار اشنو میکشیده و پنج ماه پیش بعلت تنگ نفس آنرا ترك کرده است. بیمار از ۷ سال پیش به سرفه و خلط دچار بوده که پس از ترك سیگار این دو علامت از بین رفته‌اند.

سابقه خانوادگی: پدرش بعلت نامعلوم فوت شده است. مادرش چهارده سال پیش باخیز عمومی همراه با درد مفاصل فوت شده است. خواهری داشته که در سن ۵۰ سالگی باورم عمومی فوت شده است. یک برادر بزرگتر از خود دارد که سالم است.

تاریخچه زناشویی: در ۲۳ سالگی ازدواج کرده صاحب چهار فرزند شده است. دختر بزرگترش بدرد و ورم مفاصل دچار است و از سن ۱۵ سالگی باین کسالت مبتلاست و اکنون که ۲۲ سال دارد بهبود نیافته است. عیالش ۷ سال پیش بعلت ابتلاء به ذات‌الریه در گذشته است.

### آزمایش فیزیکی:

نگاه عمومی : صورت پف آلود شکم برآمده و در پاها خیز تا حدود زانو میرسد. رشد و نمو بیمار عادی است. ناخنها شکنندگی نشان میدهند. در ناحیه لوسبر خیز وجود دارد این خیز در اثر فشار گوده میگذارد.

معاینه سر : اندازه سر طبیعی است. نکته پاتولوژیکی جز حالت پف آلودگی صورت دیده نمی شود.

معاینه گردن : نکته ای ندارد فقط گردن مختصری کوتاه بنظر میرسد.

معاینه قفسه صدری : قطر قدامی خلفی قفسه سینه زیاد و شکل خمیره ای دارد. حرکات تنفسی محدود حفره فوق استرنوم مشهود نیست در لمس ارتعاشات صوتی کمتر بدست میخورد. درد قهپیرسونوریتیه دارد در سمع نسبت بین صداهای تنفسی بهم خورده است بطوریکه مدت شهوق خیلی کوتاهتر از مدت زفیر است. رالهای سیلان و رنفلان در هر دو ریه شنیده میشود. معاینه قلب : شوک نوک دل دیده نمیشود. در لمس در روی خط پستانی و در پنجمین فضای بین دنده ای طرف چپ بسختی آنرا میتوان لمس نمود و در سمع صداهای قلب رویهمرفته بزرگت شنیده میشود.

معاینه شکم : در نگاه شکم برآمده و در دق و لمس آمیت وجود دارد. آسیت کاملاً آزاد و با تغییر وضع سر برض ماتیتیه حاصل تغییر جا میدهد. کبد و طحال بدست نمیخورد پوست شکم خیز دارد.

معاینه پشت : در نگاه سیفوز دوسال بیشتر از معمول و در ناحیه لوسبر خیز گوده گذاری وجود دارد. حرکات ستون فقرات محدود شده است و در عضلات پارا و رتبرال سختی مشهود است. معاینه اندامها : مفاصل انگشتان دست متورم و تغییر شکل دوکی در مفاصل بین فالانژ دوم و سوم وجود دارد. در پاها خیز دیده میشود. این خیز در اطراف مفاصل واضح تر است. در لمس و فشار گوده میگذارد. نبض رادیال خوب و ترعات آن ۱۲ در دقیقه است. فشار خون  $\frac{12}{8}$  است. نبض تی بیال خلفی و شریان پشت پائی بدست میخورد.

رفلکسها : رفلکس های وتری عضلانی جلدی کف پائی طبیعی است. رفلکس های پوستی شکمی کمی کند پاسخ میدهند. رفلکس های چشمی عادی است.

تشخیص بالینی : سندرم نفروتیک + آرتریت روماتوئید + آسفیزم.

تشخیص افتراقی : بیماری کلاژن ولوپوس اریتماتو.

## آزمایشهای پاراکلینیکی

آلبومین ادرار : در تاریخ ۴/۱۲/۴۳ ۹ گرم در لیتر  
 سدیم خون ۶۳/۴ میلی اکیوالان در لیتر  
 پتاسیم خون ۴/۸ » »  
 کلسترول تام خون ۲/۸۰ گرم در لیتر  
 + تست سولکوویچ در ادرار  
 سلول LE : در آزمایشات مکرر فقط یک باریکی از سلولهای وابسته به LE (Tart Cell) گزارش شده که ما خود بازدید کردیم ولی مورد قبولمان واقع نشد.  
 آزمایش سرخ کنگو : در تاریخ ۴۴/۱/۱۷ ۵۰٪ و در تاریخ ۴۴/۲/۱۰ ۳۰٪ گزارش شده است. آزمایش P. S. P بعد از یک ساعت ۸۰٪ ماده رنگی دفع شده است.  
 وان سلایک Von Slyke : ۵۳٪ - ادرار در دقیقه ۱/۱ سانتیمتر مکعب - اوره خون سی سانتی گرم در لیتر.

آلبومین سرم	۲۹/۸٪
گلبولین آلفا ۱	۸/۹٪
گلبولین آلفا ۲	۲۶/۵٪
گلبولین بتا ۱ و ۲	۱۶/۴٪
گلبولین گاما	۱۸/۴٪
پروتئین تام	۳/۸۴ گرم در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب

الکتروفورز :

واسرمن : منفی گزارش شد.  
 سرعت سدیماتاسیون : ۹ سیلیمتر در ساعت اول و ۱۰۲ میلیمتر در ساعت دوم.  
 تست لانکس : منفی گزارش شد.  
 رادیوگرافی قفسه سینه (در تاریخ ۴۳/۱۲/۱۸) :  
 ریتین تاحدی آمفیزماتو و احتقان در تصویر برونکولو واسکولر ریتین مشهود است. نقش ریه در قاعدهها افزایش یافته و تصویر قلب و سدیاستن طبیعی است.  
 رادیوگرافی زانوی راست (در تاریخ ۴۴/۳/۲) :  
 استخوانها دکالسیفید و در انتهای فوقانی استخوان تی بیا تصاویر روشن بیضی شکل مشاهده میشود. در اطراف استخوانهای مفصلی علائم اگزوستوز دیده میشود. این تغییرات نشانه آرتریت روماتوئید بنظر میرسد.  
 نتیجه بیوپسی کلیه : تاریخ دریافت بافت ۴۴/۳/۱۱ پاسخ ۴۴/۳/۱۰ - شماره ۵۴۷۸۸ :

درآزمایش ریزینی بافت ارسالی ساختمان کلیه دیده میشود. در چند عدد گلوبول موجود یکی دو تای آنها هیالینیزه شده و در دوسه تای دیگر کپسول بومن طبیعی است. کلافه گلوبولی نسبتاً ضخیم شده و در بعضی از قوسها مامبران بازال ضخیم است و بعضی دیگر از قوسها بماده یکنواخت تبدیل شده است. جدار عروق آوران و وابران یکنواخت و ضخیم شده و عروق بزرگتر نیز چنین وضعی را نشان میدهند.

سلولهای لوله‌ها اغلب واکوئلیزه و بعضی پروتویلاسم گرانولو داشته و مجرای لوله‌ها پراز ماده ترش‌جی است.

رنگ آمیزی اختصاصی برای اثبات وجود آمیلوئید مثبت است.

تشخیص - آمیلوز کلیه (Renal Amyloidosis)

سیر بیماری: بیمار از تاریخ ۲۸/۱۱/۴۳ با پرده نژولون بمقدار ۳ میلی گرم در روز تحت درمان قرار گرفت. نتیجه این درمان کم شدن خیز و آلبومینوری بود. بطوریکه در تاریخ ۲۶/۲/۴۴ مقدار آلبومین ادرار به ۱ گرم در لیتر رسید. و درآزمایش مجددی که پس از کم کردن پرده نژولون در تاریخ ۳۱/۳/۴۴ بعمل آمد مقدار آن به ۴ گرم در لیتر رسید. بیمار از تاریخ ۱۸/۳/۴۴ تا ۲۰/۴/۴۴ با عصاره جگرخام تحت درمان قرار گرفت ولی بهبود بیشتر مشاهده نشد.

بحث: باتوجه به موارد زیادی از آمیلوز که تاکنون در بیماری آرتریت روماتوئید از طرف مصنفین گزارش شده است ملاحظه میشود که این عارضه در آرتریت روماتوئید زیاد نادر نیست و ممکن است مشی بیماری را دگرگون کرده حیات بیماران را در معرض تهدید قرار دهد. در سال ۱۹۵۶ میسن (Missen) و تیلر (Taylor) ضمن مطالعه‌ایکه از انتشارات پزشکی بعمل آوردند به ۹۷ مورد که تشخیص آمیلوز بعد از اتوپسی داده شده بود برخوردند از این عده فقط ۲۸ مورد تشخیص آمیلوز در زمان حیات مطرح شده بود. بزرگترین رقم تشخیص آمیلوز ناشی از آرتریت روماتوئید مربوط به تیلوم (Teilum) و لیندال (Lindahl) است که مشتمل بر ۱۷ مورد بود که فقط یک مورد از آن در بالین بیمار تشخیص داده شده بود. بزرگترین رقم تشخیصی قبل از مرگ مربوط به آنگر (Unger)، زوکربرگ (Zuckerberg)، بک (Beck) و استیل (Steele) در سال ۱۹۴۸ است که در سری خود شش مورد گزارش کرده‌اند. و دیگری سری مربوط به فیرنلی (Fearnly) و لاکنر (Lackner) در سال ۱۹۵۵ با هشت مورد است. در حالیکه در ۱۹۴۳ روزنبرگ (Rosenberg)، هنچ (Hench) و باگستوس (Baggenstoets) از اتوپسی ۳ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید فقط یک مورد آمیلوز یافته‌اند (۳/۳٪). در سال ۱۹۶۳ آراپاکیس و تریایب (C. R. Tribe) بر مبنای نظر

بلوم (Blum) و سوهار (Sohar) (۱۹۶۳) اقدام به بیوپسی رکتوم از ۱۱ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید نمودند و در این دسته نتیجه بیوپسی درشش مورد مثبت بوده است (۷/۳٪). در سال ۱۹۶۲ گزارش ۲۴ مورد بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید که به پروتئین اوری دچار بودند و تحت آزمایش های بیوپسی رکتوم - بیوپسی کلیه و گانگلیون قرار گرفته بودند توسط آنوراا (K. Ennveraara) و مارتی اوکا (Martti Oka) انتشار یافت. در این دسته که بر مبنای پروتئین اوری انتخاب شده بودند ۱۷ مورد آمیلوز ثابت شده است (۸/۷٪).

با وصف اینکه آرتریت روماتوئید در کشور ما بیماری شایعی است ولی تاکنون آمیلوز بعنوان عارضه آن در کلینیک های مختلف مملکت ما یا ملاحظه نشده و یا گزارش نگردیده است. آیا اصولاً این عارضه در کشور ما نادر است؟ یا عدم وسائل و عدم امکان تعقیب بیماران موجب آن شده است که کمتر دیده شود؟ بهر حال پاسخ این سئوالات را باید به تحقیقات بیشتری که بعدها باید در این زمینه صورت گیرد موکول کرد.

از نظر «تشخیصی» آزمایش سرخ کنگو در آمیلوز ناشی از آرتریت روماتوئید ارزشی ندارد چه مطابق نظر لارسن (Larsen) از طرفی سرم آلبومین در این بیماران پائین است و از طرف دیگر رقابت این ماده رنگی با آنیونهای پولی ساکاریدی که در آرتریت روماتوئید افزوده میشود باعث کاهش ارزش این آزمایش میشود. از طرفی دیگر نتایج منفی غلط در تعدادی از موارد که بیوپسی مثبت داشته اند ملاحظه شده است (Blum, Sohar. 1962). در بیمار ما نیز چنانکه ملاحظه میشود این تست نتیجه مثبت نداشته است.

در مورد بیوپسی کلیه باید متذکر شد که بدین روش اطمینان بیشتری باید داشت. چه طبق گزارش مصنفین مختلفه این آزمایش در حدود ۸۷٪ نتیجه مثبت میدهد.

آزمایشی که طبق نظر بلوم و سوهار توصیه میشود بیوپسی رکتوم است که ۷۰٪ نتیجه مثبت داده است و خطرات آن بسیار ناچیز است. بطوریکه در ۱۱ بیماریکه توسط آراپا کیس و همکارانش مورد این امتحان قرار گرفته اند تنها یک مورد خونریزی مختصری داشته که پس از درمان ساده و کمی استراحت بهبود یافته است. از طرف دیگر آنچه سبب اشاعه این آزمایش شده است سهولت انجام آن میباشد.

پروتئین اوری چنانکه آنوراا آنرا مورد توجه قرار داده است و بیماران مورد مطالعه را از آن دسته انتخاب نموده ارزش تشخیصی ارزنده ای دارد. بطوریکه از ۲۴ مورد ۱۷ نفر به آمیلوز دچار بوده اند. مصنفین دیگر مانند میسن و تیلور (۱۹۵۶)، لیندال و تیلوم (۱۹۵۴) و لاکتروفیرنلی (۱۹۵۵) نیز ارزش آنرا تأیید کرده اند.

در مطالعاتی که آرا پاکیس و همکارانش بعمل آورده‌اند در ۱ بیمار که به آرتريت روماتوئید دچار بوده ولی از نظر سربولوژی پاسخ مثبت نداشته‌اند حتی یک مورد هم ملاحظه نشده است. لذا مصنف مذکور چنین نتیجه گرفته است که شاید در سرونکاتیوها آمیلوز بروز نکند. اما در بیمار ما که تست لاتکس منفی دارد آمیلوز ثابت و مسجل است.

از نظر عامل «سن» در مطالعات مصنف اخیرالذکر ۲۸ بیمار که از ۵ سال پائین تریوده‌اند هیچیک آمیلوز نشان نداده‌اند و در باقی بیمارانش که ۸۷ مورد است ۶ مورد ملاحظه شده تعداد زنان مبتلا که سن تراز ۵ سال بوده‌اند ۶۸ نفر است که در آنها ۳ مورد آمیلوز ثابت شده است در حالیکه در ۲ مورد مرد سن تراز ۵ سال نیز سه مورد آمیلوز به ثبوت رسیده است. روی این اصل مصنف مزبور بدین نتیجه رسیده است که: اگرچه بیماری آرتريت روماتوئید خود در نزد زنان شیوع بیشتری دارد (۳ تا ۴٪ طبق گزارشات مختلفه). ولی عارضه آمیلوز در مردان سن تراز ۵ سال شایع تر است.

بین تعداد سالهای ابتلاء به آرتريت روماتوئید و عبارت دیگر بین طول بیماری مذکور و آمیلوز ارتباطی مشاهده نشده است.

بیماران مبتلا از نظر شدت و فعالیت کسالت اصلی نسبتی با بروز آمیلوز نشان نداده‌اند. بطوریکه در بیماران مختلف آمیلوز هم در درجات ۲ و هم ۳ و هم ۴ پیشرفت آرتريت روماتوئید بروز کرده است. در موردی که ما گزارش کرده‌ایم بیمار را باید دچار آرتريت روماتوئید درجه سه تلقی کرد. فعالیت بیماری اصلی مانند وجود درد و تورم مفاصل نیز ارتباطی با آمیلوز نشان نداده است.

بین فشار خون، سرعت رسوب گلبولی، مقدار هموگلوبین از یک طرف و آمیلوز از طرف دیگر نزد بیماران آرتريت روماتوئیدی ارتباطی ملاحظه نشده است. کم‌خونی متغیری را که در این بیماران می‌بینیم میتوان به نارسائی خفیف کلیه یا خود آرتريت روماتوئید نسبت داد.

از نظر تغییرات الکتروفور تیک پروتئین‌های پلاسما ارتباطی با آمیلوز مشاهده نشده است و این تغییرات اغلب در خود آرتريت روماتوئید بدون عارضه هم بروز میکند.

در مطالعاتی که از تأثیر درمان‌های مختلف آرتريت روماتوئید صورت گرفته است ارتباطی بین این عارضه و هیچیک از روش‌های درمانی معمول دیده نشده است. بدین معنی که درمان‌های مذکور نه‌سبب افزایش درجه شیوع آمیلوز شده و نه باعث جلوگیری از آن گردیده است.

بعضی از مصنفین تزریق عصاره خام جگر را در آمیلوز مفید دانسته‌اند. در بیمار ما این درمان تأثیر مفیدی نداشته است. در موردی که آمیلوز بدست‌درم نفرو تیک منجر شود ترکیبات

کورتیزون که علائم و ناراحتی بیماری اصلی را حذف و موجب کم شدن آلبومینوری و از بین رفتن خیزیمازان میشود باید بکار رود. بطوریکه در بیمار ما آلبومینوری از ۹ گرم در لیتر به ۱ گرم رسید و علائم بالینی نظیر خیز و غیره از بین رفت.

خلاصه نتیجه: در این مقاله شرح حال یک مورد آسیلوز کلیه ناشی از آرتریت روماتوئید گزارش شده است. در این مورد انتشارات پزشکی دنیا بررسی شده است. شیوع نسبی این عارضه و بخصوص عوارضی که در ایجاد آن ممکن است دخیل باشند همچنین راههای تشخیصی و درمانی آن مورد بحث قرار گرفته است.

#### BIBLIOGRAPHY

- 1- Gedda, P. O. (1955) Acta Med. Scand., 150, 443
- 2- Arapakis, G. and Tribe, C. R., Ann. Rheum. Dis. 22:256-July 63
- 3- Missen, G. A., and Taylor, J. D. (1955) J. Path. Bact. 71, 179.
- 4- Teilum, G. and Lindahl. A. (1954) Acta Med. Scand. 149, 449
- 5- Unger, P. U., Zuckerberg, M., Beck, G. J. and Steele, J. M. (1948) Amer. J. Med. Scien. 216, 61
- 6- Fearnly, G. R. and Lackner, R. (1955) Brit. Med. J. 1, 1129
- 7- Rosenberg, E. F., Baggenstoos, A. H. and Hench, P. S. (1943) Amer. Inter. Med. 19, 114.
- 8- Blum, A. and Sohar, E. (1962) Lancet, 1, 731.
- 9- Ennveraara, K. and Martti. Oka. Ann. Rheum. Dis. 22 : 336, 41 Sep. 63
- 10- Larsen, B. (1958) Ann. Rhum, Dis. 17, 240