

反覆性風濕症

林永章 陳宏安 陳昭宇

奇美醫學中心 內科部風濕免疫科

摘 要

反覆性風濕症 (palindromic rheumatism) 是風濕科門診常見的疾病，臨床特徵為關節或關節附近軟組織的急性發炎腫痛，症狀會不定期反覆發作，且發作的部位不固定，通常每次都侵犯 1-2 個關節，症狀持續數小時或數天後就自行完全消失，即便反覆多次發炎卻不會對關節或骨頭造成任何破壞。反覆性風濕症的確切病因及致病機轉目前仍不清楚，研究顯示此症可能是一個重疊症候群 (overlap syndrome)，具有兩種機轉：自體免疫 (autoimmune) 和自體發炎 (autoinflammatory)。值得注意的是，少部分反覆性風濕症病患將來可能進展為全身性自體免疫疾病，其中又以類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis) 最為常見。近年來有許多研究探討此症與類風濕性關節炎之間的關係，希望藉由血清免疫檢查及超音波影像特徵找出高風險患者，並找到有效治療藥物來防止進展成類風濕性關節炎。

關鍵詞：反覆性風濕症 (Palindromic rheumatism)
類風濕性關節炎 (Rheumatoid arthritis)
自體免疫疾病 (Autoimmune disease)
自體發炎疾病 (Autoinflammatory disease)

前 言

反覆性風濕症 (palindromic rheumatism)，又稱為復發性風濕症，是風濕科門診常見的疾病，最早於 1941 年 Hench 和 Rosenberg 醫師觀察分析梅約醫學中心 34 個病例，發表此特殊的風濕疾病並且命名為反覆性風濕症¹。臨床特徵為反覆發作的急性關節或關節附近軟組織發炎，發炎部位常伴隨皮膚發紅，因此病患經常被誤診為痛風。反覆性風濕症距今已提出超過 70 年，但臨床醫師對它的了解仍相當有限；目前確切的病因及致病機轉仍不清楚，與類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis) 的關聯性仍有爭

議，而共識診斷標準與治療指引也尚未建立。本文介紹反覆性風濕症臨床特徵、病程預後、診斷方式、治療藥物以及致病機轉的研究新進展。

臨床特徵

臨床症狀為關節或關節附近軟組織的急性發炎，發作部位出現疼痛、腫脹及發熱 (時常伴隨皮膚發紅)，疼痛程度常在幾個小時內達到最大強度，通常為劇痛 (少數患者疼痛較輕微)，嚴重影響患者的生活及工作。症狀通常持續數小時或數天 (少數可長達二週)，然後自行完全消失，之後又會反覆發生類似症狀¹。

每次發作的部位都不固定，病人多會描述成“疼痛發炎位置跑來跑去”；發作型態以單一關節炎最常見，很少會超過4個關節同時發炎²。任何關節都可能發作，一項研究統計5個病例系列(case series)共227名反覆性風濕症病患，顯示最好發的位置為近端指間關節與掌指關節(91%)、腕關節(78%)、肩關節(65%)及膝關節(64%)；最少發生的位置則為脊椎關節(4%)與胸鎖關節(2%)²。急性發炎時極少伴隨出現發燒或體重減輕等全身性症狀；少數病患發作時手掌或手指會出現皮內或皮下結節，在幾天之內就消失不見¹。相較於其他種類的關節炎，反覆性風濕症有高達30%的發作並非位於關節，而是出現在關節附近的軟組織(如肌腱、皮下組織)，因此Hench和Rosenberg醫師選擇將此症取名為“反覆性風濕症”，而不是“反覆性關節炎”^{1,2}。

症狀會不定期反覆發生難以預料，發作頻率變異性大，從一年數次到超過250次皆有可能。大多數病患找不到特定誘發因素，總是無緣無故的發作，少數病患會因壓力、劇烈運動、天氣變化或呼吸道感染而引起發作²。病患常問及飲食上是否須注意之處，以色列的一項病例系列研究飲食與反覆性風濕症的關聯性：16名病患中僅5位可由病史找出可能的誘發食物(魚、蛋、蔬菜罐頭、加工起司)，避免特定食物後有2例症狀不再出現，其餘3例的發作頻率及嚴重度也明顯降低；其中4名病患再次食用相同的誘發食物，結果全部病患都出現症狀復發；研究認為少部分反覆性風濕症病患的發作可能與飲食相關，建議病患可留意發作時機與特定食物的相關性，也許有助於預防或減少症狀發生³。

病程及預後

不同於其他種類的關節炎，反覆性風濕症即使頻繁多次發作也不會對關節結構造成任何損壞或出現後遺症，X光片不會出現關節或骨頭侵蝕¹。疾病的病程可分成三種：一、自行痊癒再也不復發；二、持續反覆發作時好時壞；三、進展為全身性自體免疫疾病，其中以類風

濕性關節炎最為常見。一項研究統計9個病例系列共653名反覆性風濕症病患，長期追蹤發現15%病患痊癒未再發作，48%仍持續反覆發作，33%進展為類風濕性關節炎²。2018年台灣全民健康保險資料庫研究反覆性風濕症進展為全身性自體免疫疾病的風險，平均追蹤時間為一年，4421位病患有12.87%進展為類風濕性關節炎，6.08%進展為乾燥症(Sjogren's syndrome)，2.56%進展為全身性紅斑狼瘡(systemic lupus erythematosus)，0.18%進展為多發性肌炎(polymyositis)，0.11%進展為全身進行性硬化症(systemic sclerosis)⁴。病患確定診斷後建議至風濕科門診，評估將來進展為全身性自體免疫疾病的可能性。反覆性風濕症的發作症狀通常為單關節炎或寡關節炎，持續時間很少超過二週；當關節發炎持續兩週以上或多處關節同時發炎，須盡快返診檢查是否進展為其他免疫疾病。

流行病學統計

反覆性風濕症確切的發生率與盛行率目前仍不清楚；1977年英國研究估計發生率僅為類風濕性關節炎的1/21，1987年芬蘭的研究估計發生率為類風濕性關節炎的1/8，並認為此症發生率被低估，應有許多病例未被診斷出來^{5,6}。2008加拿大回溯性橫斷式研究估計發生率約為類風濕性關節炎的1/2，女性比例較高(64%)，診斷年齡平均為49歲(22-85歲)⁷。

反覆性風濕症與類風濕性關節炎的相關性

目前仍不清楚反覆性風濕症究竟是一種單獨的疾病，是類風濕性關節炎的不完全型(abortive form)，抑或是類風濕性關節炎發病前的潛伏階段(preclinical phase)^{2,8,9,10}。

反覆性風濕症與類風濕性關節炎共同的特點包括：一、臨床特徵好發的關節位置相同，最常引發手指及手腕關節發炎；二、血清免疫檢查可發現類風濕因子(rheumatoid factor)或抗環瓜胺酸抗體(anti-citrullinated protein antibody, ACPA)陽性¹⁰；三、免疫基因檢查經常帶有人

類白血球抗原 (Human leukocyte antigen, HLA)-DRB1 共同表位 (shared epitope) 基因¹¹。

研究發現約 1/3-2/3 的反覆性風濕症病患將來會進展為類風濕性關節炎^{5,6,12,13}。一項迄今追蹤時間最長 (超過 20 年) 的病例系列研究, 60 名反覆性風濕症病患有高達 40 例 (67%) 進展為類風濕性關節炎; 其中 38 例 (95%) 在追蹤 10 年內發生¹³。

2020 年發表的研究指出約 18% 的類風濕性關節炎病患發病前已有反覆性風濕症發作, 其中 50% 於初始發作後的 1.2 年內診斷出類風濕性關節炎; 相較於發病前未罹患反覆性風濕症的病患, 兩組類風濕性關節炎疾病活性度、關節侵蝕破壞程度以及疾病緩解率並無顯著差異¹⁴。大部分 (87%) 病例於類風濕性關節炎發病後仍會出現反覆性風濕症發作, 其中包括病情緩解或是正在接受生物製劑治療的病患¹⁴。

血清類風濕因子或抗環瓜胺酸抗體陽性的病患將來進展為類風濕性關節炎的風險較高¹²; 相反地, 若血清類風濕因子與抗環瓜胺酸抗體皆為陰性, 則將來僅有 5% 的機率進展為類風濕性關節炎¹⁰。關節超音波影像也有助於找出高風險病患, 國內研究發現急性發作時超音波檢查出現關節滑膜炎 (synovitis) 的患者有較高風險於 3 年內進展為類風濕性關節炎¹⁵。

反覆性風濕症的致病機轉

目前病因及致病機轉仍不清楚, 研究顯示此症可能是一個重疊綜合徵 (overlap syndrome), 具有兩種機轉: 自體免疫 (autoimmune) 和自體發炎 (autoinflammatory)⁹。

自體免疫機轉: 反覆性風濕症病患於血清檢驗出現自體抗體陽性 (類風濕因子或抗環瓜胺酸抗體) 的機率較一般人高^{10,12}, 且將來進展為全身性自體免疫疾病的風險也較高⁴。

自體發炎機轉: 反覆性風濕症臨床特徵為反覆、急性、自限性發炎, 常伴隨皮膚發紅, 這些症狀非常類似自體發炎疾病 (autoinflammatory disease), 例如痛風和家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever)。藥物治療方面, 秋水仙素 (colchicine) 可用來治療許多自體發炎

疾病, 一項小型研究指出秋水仙素有助於改善反覆性風濕症的急性發炎症狀¹⁶, 顯示致病機轉可能與自體發炎有關。

反覆性風濕症的診斷

目前仍缺乏具高敏感性或專一性的檢驗檢查來協助確定診斷, 診斷主要是依據病史詢問及理學檢查, 再加上血清免疫檢驗和影像檢查來排除其他種類的關節炎。幾種不同版本的診斷標準曾被提出應用於臨床研究, 但目前仍缺乏公認的診斷標準共識 (consensus diagnostic criteria)。有多項研究採用 1992 年 Guerne 和 Weisman 提出的反覆性風濕症診斷標準, 診斷需符合以下五個項目: 一、短暫, 急性、反復發作的單關節炎或多關節炎或軟組織炎症的病史至少 6 個月; 二、醫師曾經觀察到至少一次發作; 三、至少有三個不同關節曾經發作過; 四、X 光片上沒有關節骨骼侵蝕; 五、排除其他形式的關節炎, 例如痛風、焦磷酸鈣沈積疾病 (calcium pyrophosphate deposition disease)、間歇性關節積水 (intermittent hydrarthrosis)²。

實驗室檢查無法用來診斷反覆性風濕症, 但有助於鑑別其它種類關節炎, 以及評估病患將來進展為全身性自體免疫疾病的風險程度。國內研究 84 名反覆性風濕症病患急性發炎時期的血清學檢驗, 其中 64% 病例出現 CRP 上升, 14% 類風濕因子陽性, 13% 抗環瓜胺酸抗體陽性, 7% 抗核抗體陽性¹⁵。

影像檢查方面, 急性發炎時 X 光影像可見關節周圍軟組織腫脹, 但是不會出現骨骼侵蝕。關節超音波檢查是近年來風濕關節疾病的診斷新利器, 反覆性風濕症發炎部位常見發現包括關節滑膜炎、腱鞘炎 (tenosynovitis) 及關節囊外發炎 (extracapsular inflammation)¹⁷。其中又以關節囊外發炎 (包括關節周圍軟組織發炎、肌腱周圍水腫及皮下水腫) 為反覆性風濕症最常見的超音波發現¹⁷。

反覆性風濕症的治療

藥物治療方面, 目前仍無任何對照試驗 (controlled study) 或治療指引 (guideline), 僅

有回溯性病例分析研究。研究顯示急性發作使用非類固醇類抗發炎藥 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 或秋水仙素有助於改善症狀¹⁶。基於此疾病與類風濕性關節炎的相關性，多種治療類風濕性關節炎的疾病調節抗風濕藥物 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 也被應用於反覆性風濕症；包括 gold salts、D-penicillamine、antimalarials 及 sulphasalazine 皆有研究證實可減少發作頻率、疼痛程度和症狀持續時間^{8,18,19,20}。其他常用的疾病調節抗風濕藥物，如 methotrexate 及 leflunomide 仍未有相關研究發表。

除了改善症狀及減少發作，疾病調節抗風濕藥物可能也有助於改善疾病病程；一項 133 名病患回溯性病例分析指出 antimalarials 可以降低反覆性風濕症進展為類風濕性關節炎或其他結締組織病的機率²¹。生物製劑是近年來免疫風濕疾病的治療新進展，一項回溯性研究指出 Rituximab (標靶藥物作用於 B 細胞表面的 CD20 分子) 於疾病調節抗風濕藥物治療效果不佳的病患可快速明顯減少發作，且全部 33 名病患於 3 年追蹤期間都未進展為類風濕性關節炎²²。

總 結

反覆性風濕症是門診常見的風濕疾病，雖然不會造成關節破壞，但發作時的劇痛卻嚴重影響病患生活。對於反覆急性關節發炎病患，臨床醫師需考慮反覆性風濕症的可能性，並依據病史詢問、理學檢查、實驗室檢驗和影像檢查做鑑別診斷。目前可藉由血清免疫檢驗及關節超音波檢查，評估病患進展為全身性自體免疫疾病的可能性，若為高風險病患建議使用疾病調節抗風濕藥物以避免疾病進展。

參考文獻

- Hench P, Rosenberg EF. Palindromic rheumatism. A 'new' oft recurring disease of joints (arthritis, peri-arthritis, para-arthritis) apparently producing no articular residues. Report of thirty-four cases; its relation to angio-neural arthrosis, 'allergic rheumatism' and rheumatoid arthritis. *Arch Int Med* 1944;73:293-321.
- Guerne PA, Weisman MH. Palindromic rheumatism: Part of or apart from the spectrum of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1992;93:451-60.
- Nesher G, Mates M. Palindromic rheumatism: Effect of dietary manipulation. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:375-8.
- Chen HH, Chao WC, Liao TL, Lin CH, Chen DY. Risk of autoimmune rheumatic diseases in patients with palindromic rheumatism: A nationwide, population-based, cohort study. *PLoS One* 2018;13:e0201340.
- Wajed MA, Brown DL, Currey HL. Palindromic rheumatism. Clinical and serum complement study. *Ann Rheum Dis* 1977;36:56-61.
- Hannonen P, Möttönen T, Oka M. Palindromic rheumatism. A clinical survey of sixty patients. *Scand J Rheumatol* 1987;16:413-20.
- Powell A, Davis P, Jones N, Russell AS. Palindromic rheumatism is a common disease: comparison of new-onset palindromic rheumatism compared to new-onset rheumatoid arthritis in a 2-year cohort of patients. *J Rheumatol* 2008;35:992-4.
- Eliakim A, Neumann L, Horowitz J, Buskila D, Kleiner-Baumgarten A, Sukenik S. Palindromic rheumatism in Israel—a disease entity? A survey of 34 patients. *Clin Rheumatol* 1989;8:507-11.
- Mankia K, Emery P. Palindromic rheumatism as part of the rheumatoid arthritis continuum. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:687-95.
- Sanmartí R, Cabrera-Villalba S, Gómez-Puerta JA, et al. Palindromic rheumatism with positive anticitrullinated peptide/protein antibodies is not synonymous with rheumatoid arthritis. A longterm followup study. *J Rheumatol* 2012;39:1929-33.
- Maksymowych WP, Suarez-Almazor ME, Buenviaje H, et al. HLA and cytokine gene polymorphisms in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:2319-26.
- Emad Y, Anbar A, Abo-Elyoun I, et al. In palindromic rheumatism, hand joint involvement and positive anti-CCP antibodies predict RA development after 1 year of follow-up. *Clin Rheumatol* 2014;33:791-7.
- Koskinen E, Hannonen P, Sokka T. Palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84. *J Rheumatol* 2009;36:1873-5.
- Castellanos-Moreira R, Rodriguez-Garcia SC, Gómez-Puerta JA, et al. Rheumatoid Arthritis Initiating as Palindromic Rheumatism: A Distinct Clinical Phenotype? *J Rheumatol* 2020;47:652-7.
- Chen HH, Chen DY, Hsieh TY, et al. Predicting the progression of palindromic rheumatism to rheumatoid arthritis: the role of ultrasonography and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *J Med Ultrasound* 2010;18:17-26.
- Schwartzberg M. Prophylactic colchicine therapy in palindromic rheumatism. *J Rheumatol* 1982;9:341-3.
- Mankia K, D'Agostino MA, Wakefield RJ, et al. Identification of a distinct imaging phenotype may improve the management of palindromic rheumatism. *Ann Rheum Dis* 2019;78:43-50.
- Huskinson EC. Treatment of palindromic rheumatism with D-penicillamine. *Br Med J* 1976;2:979.

19. Youssef W, Yan A, Russell AS. Palindromic rheumatism: A response to chloroquine. *J Rheumatol* 1991;18:35-7.
20. Golding DN. Sulphasalazine for palindromic rheumatism. *Br J Rheumatol* 1988;27:79.
21. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Jhangri G, Russell AS, Suarez-Almazor ME. Decreased progression to rheumatoid arthritis or other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism treated with antimalarials. *J Rheumatol* 2000;27:41-6.
22. Raghavan P, Sreenath S, Cherian S, Shenoy PD. Efficacy of rituximab in resistant palindromic rheumatism: first report in literature. *Clin Rheumatol* 2019;38:2399-402.

Palindromic Rheumatism

Yeong-Jang Lin, Hung-An Chen, and Chao-Yu Chen

*Division of Allergy, Immunology and Rheumatology,
Department of Internal Medicine, Chi-Mei Medical Center, Tainan, Taiwan*

Palindromic rheumatism (PR) is a clinical entity characterized by multiple, recurrent attacks of arthritis and/or periarticular inflammation without residual joint damage. The clinical characteristics are very typical and the diagnosis of PR is usually relatively easy for the rheumatologist but may be more difficult for other clinicians. PR may preclude the onset of some systemic autoimmune disease, especially rheumatoid arthritis (RA). The definite etiology and pathogenesis of PR have not been clarified. In recent years, researches of different aspects of PR have been made, including serologic, immunogenetic and ultrasound imaging studies, as well as the search for prognostic factors predicting the future evolution to RA. There are no controlled studies on drug therapy in PR. Acute attacks often respond well to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Antimalarials and some disease-modifying anti-rheumatic drugs may reduce the intensity and frequency of attacks and prevent the development of RA in patients with PR. (*J Intern Med Taiwan* 2021; 32: 27-31)