

ROMATOİD ARTRİT

Prof.Dr. Timur Pırıldar

Giriş

Romatooid artrit (RA), etiyolojisi bilinmeyen, periferik küçük eklemleri simetrik poliartrit tarzında tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tipik olarak tendonların ve bağların gerilmesi yoluyla deformitelere, kıkırdak ve kemiğin erozyonu yoluyla eklemlerin hasar görmesine yol açar. Tedavi edilmezse inflamasyon ve neden olduğu eklem hasarı, fiziksel işlev kaybına, günlük yaşamsal faaliyetleri yerine getirememeye ve özbakımı sağlamada zorluklara yol açar. Kontrolsüz inflamasyon; daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski, osteoporoz ve belirli kanser türleri (örn., lenfoma) dahil olmak üzere başka sağlık sorunlarına yol açabilir.

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) ile erken tanı ve tedavi, hastalığın kontrolünü sağlamada ve eklem hasarının ve fonksiyon kaybının önlenmesinde önemlidir. Bununla birlikte, erken RA olgularında, eklem belirtilerini diğer inflamatuvar poliartrit formlarından ayırt etmek genellikle zordur. Radyograflerde İzlenen eklem erozyonları ile onnlara eşlik eden deri altı nodüller gibi RA'nın daha belirgin özellikleri, öncelikle uzun süredir devam eden, kötü kontrollü olgularda görülür, ancak sıklıkla ilk başvuruda yoktur.

Romatooid artrit tipik olarak haftalar ila aylar boyunca ellerde, bileklerde ve ayaklarda sinsi başlangıçlı simetrik poliartrit ile kendini gösterir. Hastalık ilerleyici kıkırdak ve eklem yıkımına ve kemik erozyonlarına neden olur.

Sistemik belirtiler yorgunluk, kilo kaybı ve ateşi içerir. Eklem dışı komplikasyonlar öncelikle uzun süredir devam eden, tedavi edilmeyen hastalıklarda ortaya çıkar ve hematolojik, oftalmolojik, vasküler, pulmoner, kardiyak, renal ve nörolojik hastalıkları içerir.

Spesifik eklem tutulumu, semptomların süresi ve anormal laboratuvar test sonuçlarının varlığı veya yokluğu (romatooid faktör ve/veya anti-siklik sitriline peptit antikorları artı eritrosit sedimantasyon hızı ve/veya C-reaktif protein) sınıflandırmak için bir puanlama sisteminde kullanılan faktörlerdir. Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla (geleneksel veya biyolojik) erken, agresif tedavi, deformiteyi ve sakatlığı önlemek için önemlidir.



Sol el üçüncü PİF'te fusiform şişlik

Metotreksat ve biyolojik hastalığı modifiye edici bir antiromatizmal ilaç (DMARD) ile tedavi edilen hastalığı erken saptanan tüm RA olgularının yaklaşık yarısında remisyona ulaşılır.

Romatoid artritli hastalar, hızlanmış ateroskleroz riski altındadır ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri (Sigara, obezite, hipertansiyon) agresif bir şekilde yönetilmelidir.



Her iki el sırtında deri altı nodüller

Epidemiyoloji

- Dünya çapında, tüm ırklarda.
- Cinsiyet dağılımı— Kadın / Erkek 2-3:1.
- Yaş—kadınlarda RA'nın ortalama başlangıç yaşı 40 ila 60'tır, erkeklerde daha ileri Yaşar gruplarını tutar.
- Yetişkin popülasyonun yaklaşık %1'inde görülür. Prevalans yaşla birlikte artar.

Klinik

a) Tipik başlangıç eklem tutulum (hastaların %90'ında)

- Sinsi (%55-65): Ağrılı, şiş ve tutuk eklem sayısının haftalar veya aylar içinde giderek artması şeklinde başlar.
- Subakut (%15-20): RA'nın sinsi başlangıçlı tipine benzer ancak daha sistemik semptomlar içerir.
- Akut (%10): Şiddetli başlangıç, bazılarında yüksek ateş eşlik eder.

b) Varyant başlangıç paternleri (hastaların %10'u)

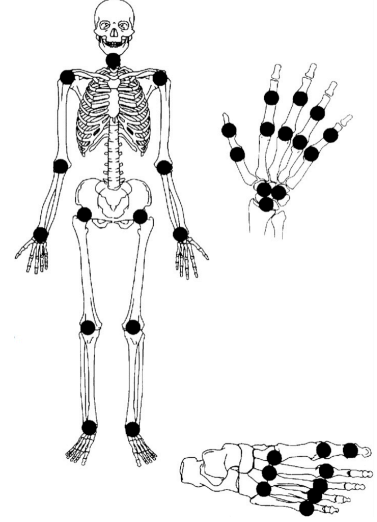
- Palindromik (epizodik) patern: Genellikle beşten az Sayıner eklemi tutar ve birkaç gün içinde düzelir. Asemptomatik bir dönemden sonra, aynı veya başka eklem(ler)de yeniden ortaya çıkar. Zaman içinde, %33 ila %50'si kalıcı olarak daha fazla eklemi tutan RA'ya evrilir. Seropozitif olan ve yüksek akut faz reaktanlarına sahip olguların, RA'ya ilerleme olasılığı daha yüksektir. "Palindromik/epizodik" RA'lı bireyler için optimal tedavi bilinmemektedir; bununla birlikte, antimalaryal tedavi, atakların sıklığını ve RA'ya ilerleme riskini azaltabilir.
- Sinsi başlangıçlı yaşlı (>65 yaş): Genellikle ellerde, bileklerde ve önkollarda yaygın şişlik ile birlikte omuz ve kalça eklemlerinde şiddetli ağrı ve sertlik ile başvurur. Polimiyalji romatika ve RS3PE'den ayırt etmek zor olabilir.
- Arthritis robustus: Tipik olarak erkeklerde görülür. Hastalarda eklem erozyonlarına ve deformitelere neden olan hacimli, proliferatif sinovit vardır, ancak hasta çok az ağrı veya sakatlık yaşar.

- Romatoid nodüloz: Farklı eklemlerde tekrarlayan ağrı/şişlik, cilt altı nodülleri ve radyograflerde subkondral kemik kistleri olan hastalar.

RA'da en sık hangi eklemler tutulur ?

Başlangıçta en sık tutulan eklemler MKF'ler, PİF'ler, bilekler ve metatarsofalangeal eklemlerdir (MTP'ler). Büyük eklemler genellikle küçük eklemlerden sonra semptomatik hale gelir. Hastalar sadece birkaç eklem tutulumu (oligoartiküler başlangıç) ile başlayabilir, ancak birkaç hafta ila aylar içinde simetrik bir dağılımda çoklu eklem tutulumuna (poliartiküler) ilerleyebilir.

RA'da torakolomber, sakroiliak veya el DİF eklemlerinin, limber intervertebral eklemlerin tutulumu çok nadirdir. Seronegatif spondiloartrit (sakroiliak eklemleri tutar), psoriatik artrit (DİP eklemleri tutar) veya osteoartrit (lomber omurga, DİP eklemleri tutar) ile ayırt etmek gerekir.



MKF	90%-95%	Ayak bileği/subtalar	50%-60%
PİF	75%-90%	Servikal vertebra (C1-C2)	40%-50%
El bileği	75%-80%	Dizel	40%-50%
Diz	60%-80%	Kalça	20%-40%
Omuz	50%-70%	Temporomandibular	10%-30%
MTF	50%-60%		

Pannus nedir?

Sinovyal doku, RA'daki inflamatuvar sürecin başladığı yerdir. İnflamatuvar infiltrasyonu oluşturan hücreler; mononükleer hücreler, başlıca CD4+ T lenfositler (hücrelerin %30-50'si), ayrıca aktive makrofajlar, B hücreleri (hücrelerin %5'i), plazma hücreleri ve dendritik hücrelerden oluşur. Özellikle sinovyal sıvının aksine, sinovyumda çok az sayıda polimorfonükleer lökosit (PMN) bulunur. İnflamatuvar sitokin ortamı, sinovyal hücrelerin (makrofaj benzeri ve fibroblast benzeri sinoviyositler) çoğalmasına neden olur. İltihaplı sinovyum kalınlaşır, ödemli hale gelir ve villöz çıkıntılar geliştirir. Bu proliferatif sinovyumda pannus denir ve kemik ve kıkırdak istila ederek eklem tahrip olmasına neden olur. Pannustaki kıkırdak yıkımına katkıda bulunan en önemli hücrelerden biri, doku invazyonu yapabilen tümör benzeri özelliklere sahip fibroblast benzeri sinoviyositlerdir.

RA'da elin sık görülen deformiteleri nelerdir ?



Fusiform şişlik - PİF eklemlerinin sinoviti, iğ şeklinde görünmelerine neden olur.

(A) Kuğu boynu

(B) Düğme iliği deformitesi - PİF ekleminin fleksiyonu ve DİF ekleminin hiperekstansiyonu.

(C) Kuğu boynu deformitesi - PİF ekleminde hiperekstansiyonu ve DİF ekleminde fleksiyon.



(D) Parmakların ulnar deviasyonu - Falanksların MKF eklemleri düzeyinde subluksasyonu sonucu parmakların ulnar tarafa deviye olması

(E) "Piyano tuşu" belirtisi — Ulnar kollateral ligamanın hasarlanması sonucu ulnar stiloidin üzerine parmak ile basıldığında yukarı aşağı hareket etmesi.

RA'da laboratuvar

- Tam kan sayımı: Kronik hastalık anemisi ve trombositoz aktif hastalık ile ilişkilidir. Hastada Felty sendromu veya başka bir hastalık yoksa lökosit sayısı normal sınırlar içindedir.
- Biyokimya: Normal renal, hepatik ve ürik asit testleri. Albümin, negatif bir akut faz reaktanı olduğu için aktif hastalıkta düşük olabilir.
- İdrar tahlili: Normal.
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): Genellikle yükselir. Hastalık aktivitesinin şiddetini gösterir.
- C-reaktif protein (CRP): Genellikle yükselir. Hipergamaglobulinemiden etkilenmediği için hastalık aktivitesinin şiddetini takip etmede ESH'dan daha önemlidir.
- Romatoid Faktör: RA'lı olguların % 90 'ında pozitifdir. RF pozitifliği, subkutan nodüller dahil olmak üzere ekstraartiküler belirtilerle ilişkilidir. Hepatit C (%40-75), SLE (%20), Sjögren sendromu (SS, %70), tüberküloz (%60) ve subakut bakteriyel endokardit (%45) gibi hastalıkların seyrinde Romatoid Faktör 'ün pozitifleşebileceği unutulmamalıdır.
- ACPA: Klinik olarak mevcut en yaygın ACPA, sıklıkla sitriline peptid antikoru (anti-CCP) olarak adlandırılır. Duyarlılıkları %57 ile %67 arasında ve özgüllüğü %93 ile %99 arasında değişen çeşitli anti-CCP testi versiyonları mevcuttur. Anti-CCP, romatoid Faktör'ü negatif

olan RA hastalarının %10 ila %15'inde pozitiftir. Hem RF hem de anti-CCP, hastalık şiddeti, erozyonlar ve artan mortalite ile ilişkilidir. Daha yüksek titreli antikorlar (ACPA ve RF durumunda) RA için daha yüksek bir özgüllüğe sahiptir. Bununla birlikte, antikor titreleri hastalık aktivitesi ile korele değildir, bu nedenle seri testler gereksizdir.

- Antinükleer antikorlar (ANA'lar): %30 ila %50 arasında pozitif. Tipik olarak herhangi bir spesifik antijene (örn., SS-A, SS-B, ribonükleoprotein, Smith, çift sarmallı DNA) yönelik değildir.
- Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar: Genellikle negatiftir. Pozitif ise, proteinaz 3 veya miyeloperoksidaza karşı özgüllüğü olmamalıdır.
- Tamamlayıcı (C3, C4, CH50): Normal veya yüksek olmalıdırlar. Düşükse RA dışında bir hastalık düşünmek gerekir.
- Yeni otoantikorlar: Test ve geliştirme aşamasında olan ve RA teşhisi ve takibi için önemli olabilecek birkaç otoantikor vardır.

RA'nın eklem dışı belirtileri

Genel	Kalp
Ateş	Perikardit
Lenfadenopati	Miyokardit
Kilo kaybı	Koroner vaskülit
Halsizlik, yorgunluk	Kalp kapakları üzerinde nodüller
Dermatolojik	Nöromuskuler
Palmar eritem	Entrapment neuropathy
Subcutaneous nodules	Periferik nöropati
Vasculitis	Mononöritis multipleks
Oküler	Hematolojik
Episklerit	Felty sendromu
Sklerit	Büyük granüler lenfosit sendromu
Koroid veretinsl nodüller	Lenfoma
Pulmoner	Diğerleri
Plörezi	Sjögren sendromu
Nodüller	Amiloidoz
Interstisyel akciğer hastalığı	Osteoporoz
Obstruktif akciğer hastalığı (bronşiolit ve bronşektazi)	Aterosklerosis

Hangi RA'lı olgularda eklem dışı belirtiler görülme olasılığı daha yüksektir ?

RF veya ACPA pozitif (ikili pozitiflik daha yüksek risk oluşturabilir), HLA-DR4 pozitif ve erkeklerde eklem dışı belirtilere sahip olma olasılığı daha yüksektir. Klinisyenlerin, özellikle hasta RF negatifse, RA'ya atfetmeden önce, ekstraartiküler bir tezahür için enfeksiyon, malignite ve ilaçlar gibi diğer nedenleri ekarte etmeleri önemlidir. ACPA'lar RA'da hastalık şiddeti ve eklem erozyonları ile güçlü bir şekilde ilişkiliyken, ekstraartiküler belirtiler ile güçlü bir şekilde ilişkili değildir.

RA tanısı konmadan önce hangi hastalıklar dışlanmalıdır ?

Yaygın hastalıklar

Seronegatif spondiloartropatiler, kalsiyum pirofosfat artropatisi, bağ dokusu hastalıkları (sistemik lupus eritematozus [SLE], skleroderma, polimiyozit, vaskülit, miks bağ dokusu hastalığı, polimiyalji romatika), osteoartrit (OA), viral enfeksiyon (EBV, HIV, hepatit B, parvovirüs, kızamıkçık, hepatit C), poliartiküler gut, fibromiyalji, reaktif artritis.

Yaygın olmayan hastalıklar

Hipotiroidizm, tekrarlayan polikondrit, subakut bakteriyel endokardit, romatizmal ateş, hemokromatoz, sarkoidoz, hipertrofik osteoartropati, Lyme hastalığı, hiperlipoproteinemiler (tip II, IV), amiloid artropati, hemoglobinopatiler (orak hücre anemi), malignite ve paraneoplastik sendromlar, Behçet hastalığı.

Nadir hastalıklar

Ailesel Akdeniz ateşi, Whipple hastalığı, Retikülohistiyositoz, Anjiyoimmunoblastik lenfadenopati, RS3PE sendromu ve SAPHO-sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit.

Asimetrik artritis, migrasyon paterni, ağırlıklı olarak büyük eklem artriti, distal interfalangeal (DIP) eklem tutulumu, döküntüler, sırt hastalığı, böbrek hastalığı, lökopeni veya hipokomplementemisi olan hastalarda RA dışında bir başka tanı düşünülmelidir.

RA hastalarında mortaliteyi artıran nedenler

- Kardiyovasküler nedenler: RA'lı hastalarda önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Sıklığı genel popülasyona göre RA olgularında 1,5-2 kat artmıştır.
- Enfeksiyonlar: Pnömoni, özellikle RA'lı hastalarda yaygındır. Tarihsel olarak, ölümcül enfeksiyonlar genel popülasyona göre 5 kat artmıştır.
- Kanser ve lenfoproliferatif maligniteler: Lenfoma ve lösemi 2-3 kat fazladır. Akciğer kanseri riski 3 kat artar. Melanom artabilir. RA'da diğer solid tümörler artmaz.

- Diğerleri: Amiloidozun bir sonucu olarak böbrek yetmezliğini, NSAID'lerden kaynaklanan gastrointestinal kanamayı (%4) ve RA komplikasyonlarını (%5) içerir. Günümüzde, vaskülit ve atlantoaksiyel subluksasyon gibi RA komplikasyonlarına atfedilebilir daha az sıklıkla görülen ölüm nedenleri de vardır.

Tedavi

Bir veya daha fazla konvansiyonel sentetik DMARD, düşük doz kortikosteroid ile Tedavi he başlanır. Metotreksat kullanılan en etkili DMARD olmuştur ve hastaların yaklaşık %30'unda monoterapi olarak düşük hastalık aktivitesine ulaşılabilir. Metotreksat yeterli dozda (15-25mg/Hafta) kullanılmasına rağmen 3-6 ay içinde ile düşük hastalık aktivitesine veya remisyona ulaşamayan hastalarda tedavi ilerletilmelidir. Metotreksata sülfasalazin ve hidroksiklorokin eklenebilir (genellikle “üçlü tedavi” olarak adlandırılır). Üçlü tedaviye uyumlu hastalar, ilaç toksisitesinde bir artış olmaksızın olguların %40-50'sinde düşük hastalık aktivitesine ulaşır. Metotreksata intoleransı olan hastalarda, metotreksat yerine leflunomid veya daha az sıklıkla azatioprin kullanılabilir. Bu durumda, tedavi metotreksata csDMARD'ların eklenmesini veya metotreksata bir bDMARD veya hedeflenmiş sentetik DMARD'ın (tsDMARD, örneğin tofasitinib veya barasitinib) eklenmesini içerebilir. İkinci aşamada, bDMARD'lar anti-TNF ajanları, abatacept, tocilizumab, sarilumab, rituximab metotreksat ile birlikte verilebilir. RA'lı olguların %40 ila %50'si, İlk bDMARD ile düşük hastalık aktivitesine ulaşabilir. İlk biyolojik ajana yanıt vermeyen RA hastalarında, farklı bir etki şekli olan başka bir biyolojik ajana geçilmelidir. Rituksimab hem seropozitif hem de seronegatif hastalıkta yardımcı olabilir, ancak seropozitif RA hastalarında etkinlik daha iyidir.



Kişiselleştirilmiş tıp (veya daha doğrusu hassas tıp), RA'da önemli bir araştırma alanıdır. Bu alanın amaçlarından biri, maliyetli ve etkisiz tedavilerden kaçınmak ve her hastada hastalık kontrolüne kadar geçen süreyi kısaltmak ve hangi ilacın en iyi etkiyi göstereceğini tedaviden önce belirlemektir. Yaklaşımlar, inflamatuvar veya otoimmün biyobelirteçler için kan testleri, genetik testler (gen ekspresyon profilleri ve ilaç metabolizmasıyla ilgili genler dahil) ve immünolojik inflamatuvar yolları daha iyi belirlemek için potansiyel olarak sinovyal biyopsiyi içerebilir. Bu "hassas tıp" yaklaşımı, yeni bir araştırma alanı olacak ve daha iyi hasta sonuçlarını ve daha düşük bakım maliyetini (deneme-yanılma yaklaşımının ortadan kaldırılması yoluyla) sağlayacaktır.

Aşılamalar (grip, pnömoni, zoster), kardiyovasküler hastalık risklerine yönelik tedbirler (sigara, kan basıncı kontrolü, lipid yönetimi, uygun şekilde kilo kontrolü) ve osteoporoz (kalsiyum, D vitamini ve antiresorptifler) dahil önleyici tedaviye özen gösterilmelidir. Tüberküloza yönelik (Akciğer grafisi ve PPD testi) tetkiklerin RA tedavisine başlamadan

nce yapılması, Hepatit taşıyıcılığı olasılığına dikkat edilmesi (hepatit serolojine bakılması) nemlidir.