

Sarkoidozda kas-iskelet sistemi tutulumu: Tek merkez deneyimi

Musculoskeletal involvement in sarcoidosis: A single center experience

● Fatih Yıldırım, ● Kübra Kalkan, ● Gamze Akkuzu, ● Duygu Sevinç Özgür, ● Bilgin Karaalioğlu, ● Rabia Deniz, ● Gül Güzelant Özköse, ● Burak İnce, ● Cemal Bes

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Sarkoidoz akciğerler, lenf bezleri ve kas-iskelet sistemi başta olmak üzere birçok organ ve sistemi etkileyen kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Sarkoidozda kas-iskelet sistemi tutulum paternleri iyi tanımlanmamıştır ve klinik özellikler açısından literatür verileri kısıtlıdır. Bu çalışmada kas-iskelet sistemi tutulumu olan sarkoidozlu hastaların klinik ve demografik özelliklerinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: Haziran 2020-Ocak 2024 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen sarkoidozlu 104 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Objektif olarak tespit edilmiş kas-iskelet sistemi tutulumu olan, 18 yaş ve üstündeki 44 sarkoidozlu hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların kas-iskelet sistemi tutulum paternleri, klinik ve laboratuvar bulguları ile demografik özellikleri analiz edildi.

Bulgular: Kohorttaki 104 hastanın 44'ünde (%42) kas-iskelet sistemi tutulumu saptandı. Kas-iskelet sistemi tutulumu olan 44 hastanın 37'si (%77,3) kadındı, ortalama yaş $46,9 \pm 12,2$ ve ortalama takip süresi $14 \pm 11,8$ aydı. Akut artrit, Löfgren sendromu, kronik artrit, sakroiliit, kemik ve kas tutulumu ana tutulum paternleriydi. Objektif olarak saptanan en sık kas-iskelet sistemi patolojisi kronik artrit idi (%17) ve çoğunlukla kronik oligoartrit şeklindeydi. El bilek (%50 vs %3,8, $p=0,001$) ve metakarpofalangeal eklem tutulumu (%38,9 vs 0, $p=0,001$) kronik artritli hastalarda akut artritli hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksekti. Eklem tutulumunun monoartrit şeklinde başlayan oluştukronik artrit gelişimini diğer faktörlerden bağımsız olarak negatif yönde predikte ederken [risk oranı (OR): 0,046, %95 güven aralığı (GA): 0,003-0,815, $p=0,036$], başlangıçta obezite varlığı kronik artrit gelişimini pozitif yönde predikte etmekteydi (OR: 11,968, %95 GA: 1,069-133,960, $p=0,044$).

Sonuç: Oldukça çeşitli kas-eklem bulguları ile seyrebilen sarkoidoz, artrit ile başvuran her hastada ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Monoartrit ile başvuran hastalar genellikle kronik artrit geliştirmemektedir. Kronik artritli hastalar başlangıçta daha fazla el eklem tutulumu göstermektedir. Obezite kronik artrit gelişimi açısından bir risk faktörüdür.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, artrit, obezite, sakroiliit, miyozit

Abstract

Objective: Sarcoidosis is a chronic inflammatory disease that affects many organs and systems, especially the lungs, lymph nodes and musculoskeletal system. Musculoskeletal system involvement patterns in sarcoidosis are not well defined and literature data are limited in terms of clinical features. This study aimed to investigate the clinical and demographic characteristics of sarcoidosis patients with musculoskeletal system involvement.

Methods: One hundred and four patients with sarcoidosis who were followed up in our clinic between June 2020 and January 2024 were evaluated retrospectively. Forty-four sarcoidosis patients aged >18 years with objectively detected musculoskeletal system involvement were included in the study. The musculoskeletal system involvement patterns, clinical and laboratory findings, and demographic characteristics of the patients were analyzed.

Results: Musculoskeletal involvement was found in 44 of the 104 sarcoidosis patients (42%). Of the 44 patients with musculoskeletal involvement, 37 (77.3%) were female, the mean age was 46.9 ± 12.2 years, and the mean follow-up time was 14 ± 11.8 months. The most common objective musculoskeletal pathology was chronic arthritis (17%), mostly in the form of chronic oligoarthritis. Wrist (50% vs. 3.8%, $p=0.001$) and metacarpophalangeal joint involvement (38.9% vs. 0, $p=0.001$) were significantly higher in patients with chronic arthritis than in patients with acute arthritis. While joint involvement starting as monoarthritis was an independent negative predictor for the development of chronic arthritis [odds ratio (OR): 0.046, 95% confidence interval (CI): 0.003-0.815, $p=0.036$], the presence of obesity at baseline was a positive predictor for the development of chronic arthritis (OR: 11.968, 95% CI: 1.069-133.960, $p=0.044$).

Conclusion: Sarcoidosis can present with a wide range of musculoskeletal manifestations. The most common musculoskeletal pathologies in sarcoidosis are acute and chronic arthritis. Sarcoidosis patients presenting with monoarthritis do not usually develop chronic arthritis. Patients with chronic sarcoid arthritis initially present more hand-joint involvement. Obesity is a risk factor for the development of chronic arthritis.

Keywords: Sarcoidosis, arthritis, obesity, sacroiliitis, myositis

İletişim / Correspondence:

Dr. Fatih Yıldırım, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 537 441 13 28 E-posta: f08fatih@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3909-7500

Geliş Tarihi / Received: 22.05.2024 Kabul Tarihi / Accepted: 26.06.2024

Atıf / Cite this article as: Yıldırım F, Kalkan K, Akkuzu G, Özgür DS, Karaalioğlu B, Deniz R, Güzelant Özköse G, İnce B, Bes C. Musculoskeletal involvement in sarcoidosis: A single center experience. Ulus Romatol Derg. 2024;16(2):57-63



Giriş

Sarkoidoz etiyojisi bilinmeyen, etkilediği doku ve organlarda kazeifikasyon göstermeyen granülomlarla karakterize, çoklu doku ve organ tutulumu yapabilen enflamatuvar bir hastalıktır.^[1] Sarkoidozda kas-iskelet sistemi tutulum sıklığı literatürde %10-38 arasında değişken oranlarda bildirilmiştir.^[2-4] Enflamatuvar artrit, periartiküler yumuşak doku enflamasyonu, tenosinovit, daktilit, sakroiliit, kemik lezyonları ve miyopati sarkoidozda görülebilen kas-iskelet sistemi patolojileridir.^[5] Sarkoidozda görülebilen kas-iskelet sistemi patolojileri için üzerinde uzlaşmış tanı kriterleri ile takip ve tedaviyi yönlendirebilecek algoritmalar henüz yoktur. Literatür verisinin kısıtlılığı da göz önünde bulundurulduğunda bu durum klinisyenler için zorluklar yaratabilmektedir. Bu çalışmada kohortumuzdaki kas-iskelet sistemi tutulumu olan sarkoidozlu hastaların klinik ve demografik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Popülasyonu ve Tanımlar

01.06.2020-01.01.2024 tarihleri arasında, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği'nde takipli, klinik ya da histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı almış olan 104 hasta değerlendirmeye alındı. Klinisyenlerce objektif olarak belirlenmiş kas-iskelet sistemi tutulum bulgusu olan 44 hasta çalışmaya dahil edildi. Sadece artraljisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Artrit ile başvurup altı hafta içerisinde klinik bulguları tamamen düzelen hastalar akut artrit, semptom ve bulguları altı haftadan uzun süren hastalar kronik artrit olarak değerlendirildi. Sakroiliit varlığı için direkt grafi ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kanıtı sakroiliak eklem tutulumu şartı arandı. Kemik tutulumu için biyopsi ile kanıtı ya da sarkoidozlu olgularda görüntüleme yöntemleri [direkt grafi, MRG, pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT)] ile tespit edilmiş ve sarkoidoz dışında farklı sebeplerle açıklanamayan patolojik kemik lezyonlarının varlığı şartı arandı. Görüntülemelerde rastlantısal olarak tespit edilen artmış kemik iliği aktivitesi kemik tutulumu olarak değerlendirilmedi. Biyopsi ile kanıtı ya da MRG/PET/BT ile saptanan sarkoidoz dışı nedenlerle açıklanamayan kas enflamasyonu sarkoid miyozit olarak değerlendirildi. Yalnızca sendromun klasik triadını karşılayan hastalar Löfgren sendromu olarak gruplandırıldı. Löfgren sendromu varlığında sarkoidoz tanısı için patolojik verifikasyon şartı aranmadı. Diğer tüm hastalar histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı almıştı. Obezite tanısı için Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization* - WHO) sınıflaması kullanıldı ve vücut kitle indeksi ≥ 30 olan hastalar obez olarak değerlendirildi.

Tasarım

Çalışma retrospektif veri analizi şeklinde planlandı. Hastaların elektronik dosya verileri derlenerek istatistiksel analizler yapıldı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı (no: KAEK/17.01.2024.11, tarih: 18.01.2024). Hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 (IBM, Chicago, IL, USA) hazır paket programı yardımıyla yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası aralık), kategorik değişkenler yüzde şeklinde özetlendi. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım değerlendirildikten sonra t-testi veya Mann-Whitney U testi ile yapılırken kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise çapraz tablo analiz yöntemleri (ki-kare) kullanıldı. Prediktörler belirlenirken regresyon analizi için binary logistic regresyon analiz yöntemi kullanıldı.

Bulgular

Kohorttaki 104 hastanın 44'ünde (%42) kas-iskelet sistemi tutulumu tespit edildi. Kas-iskelet sistemi tutulumu olan 44 hastanın 37'si (%73) kadındı, yaş ortalaması $46,9 \pm 12,2$ iken ortalama takip süresi $14 \pm 11,8$ aydı. Kas-iskelet sistemi tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında diğer organ-sistem tutulumları ya da laboratuvar özellikleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Yüz dört hastalık genel kohorta bakıldığında en sık semptom (%75) artralji, en sık kas-iskelet sistemi tutulum tipleri 18 (%17) hastada kronik artrit, 12 (%11) hastada akut artrit, 10 (%9) hastada kemik tutulumu ve 6 (%5) hastada sakroiliit şeklindeydi. Kronik artritli hastalar en sık kronik oligoartrit (%66) şeklinde seyir göstermişti. Yine entezit, bursit, tenosinovit daha az sıklıktaki diğer tutulum şekilleriydi. Bir hastada miyozit bulguları vardı. Aynı hastada birden fazla kas-iskelet sistemi tutulum paterni bulunabilmekteydi. Artritli hastalarda en sık tutulan eklem ayak bileğiydi (%34), en sık tutulan kemik bölgesi vertebralar (%13) iken sakroiliitli hastalar genel olarak (%83) unilateral sakroiliit şeklinde seyir göstermişti. Laboratuvar bulgularına bakıldığında tutulum paternleri ile laboratuvar bulguları arasında korelasyon bulunmuyordu. Hastaların genel klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Akut artrit bulguları ile seyredip hastalık modifiye edici ilaç ihtiyacı olmadan düzelen hastalar ile aritri kronikleşen hastalar karşılaştırıldığında, el bilek (%50 vs %3,8, $p=0,001$) ve metakarpofalangeal eklem tutulumu (%38,9 vs 0, $p=0,001$) kronik artritli hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda

saptandı. Eklem tutulumunun monoartrit şeklinde başlıyor oluşu kronik artrit gelişimini diğer faktörlerden bağımsız olarak negatif yönde predikte ederken [risk oranı (OR): 0,046, %95 güven aralığı (GA): 0,003-0,815, p=0,036], obezite varlığı kronik artrit gelişimini pozitif yönde predikte etmekteydi (OR: 11,968, %95 GA: 1,069-133,960, p=0,044). Kronik artrit grubunda 12 (%75) hastada obezite saptanmışken akut artrit grubunda sadece 2 (%22,2) hastada obezite mevcuttu. Kronik artrit grubundaki obez hastaların %75'i güncel WHO sınıflandırmasına göre sınıf 1, %17'si sınıf 2 ve %8'i sınıf 3 obezite grubundaydı. Akut ve kronik artritli hastaların önemli karşılaştırmalı verileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tartışma

Sarkoidozlu hastalarda kas-iskelet sistemi tutulumu klinik karakteristik özellikler, hastalık seyri ve tedavi seçenekleri açısından yeterince çalışılmamıştır. Akut-kronik artrit, sakroiliit, osseöz sarkoidoz ve sarkoid miyopati literatürde belirlenmiş ana tutulum paternleri olsa da, sarkoidoz ilişkili daktilit, bursit, tenosinovit ve entezit gibi çok farklı klinik bulgular görülebilir.^[6,7] Bu çalışmada kohortumuzdaki kas-iskelet sistemi tutulumu olan sarkoidozlu hastaların klinik ve demografik özellikleri incelendi.

Sarkoidozlu hastalarda artralji en sık semptomlardan olup literatürde %13 ile %92 gibi oldukça değişken oranlarda bildirilmiştir.^[8,9] Bizim kohortumuzda da artralji en sık

Tablo 1. Kas-iskelet sistemi tutulumu olan sarkoidozlu hastaların genel özellikleri

	Akut artropati (n=12)	Löfgren sendromu* (n=7)	Kronik artropati (n=18)	Sakroiliit (n=6)	Kemik tutulumu (n=10)	Miyozit (n=1)	Toplam (n=44)
Yaş, ortalama ± SS	37,6±8,3	34,4±8,6	48,6±13,2	49,8±12,7	49,2±10,7	49	46,9±12,2
Cins, kadın (n/N)	9 (75)	6 (85)	16 (88,9)	1 (16,7)	7 (70)	1 (100)	34 (77,3)
Artrit tutulum paterni (n/N)							
Monoartrit	7 (63,6)	2 (28,6)	1 (5,6)	3 (50)	1 (10)		
Oligoartrit	5 (41,6)	5 (71,4)	12 (66,7)	1 (16,7)	1 (10)		
Poliartrit			5 (27,7)				
Tutulan eklemler (n/N)							
El pif			4 (22,2)	1 (16,7)	1 (10)		
El bilek		1 (14,3)	9 (50)	2 (33)	2 (20)		
El Mkf			7 (38,9)	1 (16,7)	1 (10)		
Dirsek			1 (5,6)				
Kalça				1 (16,7)	1 (10)		
Diz			3 (16,7)		1 (10)		
Ayak bilek	5 (41,7)		7 (38,9)	2 (33)	2 (20)		
Ayak Mtf	8 (66,7)	7 (100)	7 (38,9)				
Unilateral sakroiliit	1 (8,3)	1 (14,3)	1 (5,6)	5 (83,3)	2 (20)		
Bilateral sakroiliit				1 (16,7)			
Tutulan kemikler (n/N)							
Vertebra			1 (5)	3 (50)	6 (60)		
İliak			1 (5)		3 (30)	1 (100)	
Pubis					1 (10)		
Acetabulum	1 (8)	1 (8)	1 (5)	1 (16)	2 (20)		
Femur				2 (25)	4 (40)		
Sternum					2 (20)	1 (100)	
Humerus				1 (16)	1 (10)		
Tutulan kaslar (n, N)							
Kruris kasları					1 (10)	1 (100)	1 (2)
Otoantikörler (n/N)							
RF	2/10 (20)	2/6 (33,3)	4/18 (22,2)		1/9 (11,1)		5/40 (11,4)
CCP			2/17 (11,8)		1/7 (14,3)		2/36 (4,5)
ANA	1/9 (11,1)	1/6 (16,7)			2/7 (28,6)		3/34 (8,8)
HLA-B27				1/5 (20)			1/14 (2,3)

ANA: Anti-nükleer antikor, ANCA: Anti nötrofil sitoplazmik antikor, CCP: Cyclic citrullinated peptid, HLA: Human leukocyte antigen, Mkf: Metakarpoalangeal eklem, Mtf: Metatarsofalangeal eklem, Pif: Proksimal interfalangeal eklem, PR3: Proteinaz 3, RF: Romatoid faktör, SS: Standart sapma, *: Löfgren sendromlu olgular sayıları 12 olan akut artritli hastalar grubuna dahildir, özel bir durum olduğundan ayrı bir sekmede klinik özellikleri özetlenmiştir

Tablo 2. Kronik artrit seyri gösteren ve göstermeyen hastaların karşılaştırmalı verileri

	Akut artrit grubu (n=12)	Kronik artrit grubu (n=18)	p	OR (%95 GA)
Yaş, ortalama ± SS	39,6±9,3	48,6±13,2	0,051	
Cins, kadın (n/N)	8 (66,7)	16 (88,9)	0,184	
Tutulum paterni (n/N)				
Monoartrit	7 (78,3)	1 (5,6)	0,003	
Oligoartrit	5 (41,7)	12 (66,7)	0,176	0,046 (0,003-0,815)
Poliartrit	0 (0)	5 (27,8)	0,066	
Tutulan eklemler (n/N)				
El bilek	1 (3,8)	9 (50)	0,001	
El pif	0 (0)	4 (22,5)	0,130	
Mkf	0 (0)	7 (38,9)	0,001	
Diz	5 (41,7)	7 (38,9)	0,258	2,000 (1,260-3,174)
Ayak bileği	8 (66,7)	7 (38,9)	0,264	1,636 (1,132-2,366)
Mtf	1 (8,3)	1 (5,6)	1,000	
Dirsek	0 (0)	1 (5,6)	0,409	
Kalça	1 (8,3)	3 (16,7)	0,676	
Başlangıç CRP yüksekliği (>10 mg/dL)	7 (58,3)	7 (38,9)	0,547	
Başlangıç ESR yüksekliği (>20 mm/h)	8 (66,7)	8 (44,4)	0,387	
Otoantikör pozitifliği	2 (18,2)	4 (23,5)	0,561	
ACE yüksekliği (>60 IU)	9 (90)	9 (60)	0,179	
ALP yüksekliği (>120 IU)	1 (8,3)	3 (16,7)	1,000	
Hiperkalsemi	0 (0)	2 (11,1)	0,162	
Obezite (n/N)	2 (22,2)	12 (75)	0,017	11,968 (1,069-133,960)

ACE: Anjiyotensin converting enzim, ALP: Alkalin fosfataz, CRP: C-reaktif protein, DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, GA: Güven aralığı, Mkf: Metakarpofalangeal eklem, Mtf: Metatarsofalangeal eklem, OR: Odds oranı, SS: Standart sapma

semptom olup %75 oranında tespit edildi, fakat subjektif bir bulgu olduğundan izole artraljisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Akut artrit sıklıkla Löfgren sendromunun bir parçası olarak gözlenmekte olup, literatürde sarkoidozun en sık (%5-40) eklem tutulum şekli olarak yer almıştır.^[3,5,10] Löfgren sendromu sarkoidozun bilateral hiler lenfadenopati, eritema nodosum ve akut ayak bileği artrit/periartirit triadı ile karakterize bir formudur.^[11] Bazı çalışmalarda deri bulgusu (eritema nodosum) olsun ya da olmasın tüm akut artrit olguları Löfgren sendromu olarak kabul edilmiştir. Deri bulgusu olmayan Löfgren sendromlu olgular için inkomplet Löfgren sendromu tanımı da kullanılmıştır.^[12,13] Bu çalışmada sendrom tanımında kullanılan triadı karşılamayan akut artritli hastalar Löfgren sendromu olarak kabul edilmedi. Kohortumuzdaki akut artritli olan 12 (%11) hastanın 7'sinde Löfgren sendromu vardı, akut artrit ve Löfgren sendromu sıklığı literatür verileri ile uyumluydu. Çoğunlukla kendini sınırlayan akut bulgular ve selim bir seyir gösteren Löfgren sendromuyla başvuran hastalarda takip sürecinde kronik artrit gelişebileceği bildirilmiştir.^[14] Bizim hastalarımızın takip verilerine bakıldığında Löfgren sendromlu 7 hastanın 2'sinde (bir hastada el bileği, diğerinde ayak bileği) kronik artrit gelişmişti, akut artritli olan diğer hastalar ise 6 hafta içerisinde sekelsiz iyileşme göstermişlerdi.

Kronik artrit sarkoidoz seyriinde akut artrite oranla daha az görülen ve diğer sistemik tutulumlarla (özellikle akciğer parankim ve deri tutulumu) birlikteliği daha fazla olan eklem tutulum formudur, farklı serilerde %1-21 arasında değişen oranlarda görüldüğü bildirilmiştir.^[2,4,8,15] Bizim kohortumuzda kronik artrit oranı akut artrite göre daha fazlaydı (%17 vs %11) ve eşlik eden eklem dışı organ-sistem tutulumu açısından akut ve kronik artrit grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bu durum kliniğimizin tedaviye dirençli ve yönetimi zor hastaların kabul edildiği üçüncü basamak bir sağlık merkezinde bulunması ile ilgili olabilir. Akut sarkoid artritte tipik ve en sık tutulan eklemler ayak bilekleridir, kronik formda ise hemen hemen tüm eklemler tutulabilmekle birlikte ayak bilekleri ve el eklem tutulumunun ön plana çıktığı bildirilmiştir.^[13-17] Kohortumuzda da kronik artritli olan hastalarda el bilek eklemleri ve metakarpofalangeal eklemler en sık tutulan eklemlerdi ve akut artrit grubuna göre kronik artrit grubunda anlamlı olarak daha fazla tutulmuşlardı.

Çalışmada başlangıç bulguları üzerinden kronik eklem tutulumu risk faktörlerini belirlemek adına yapılan alt grup analizinde, artritli hastalarda başvuruda saptanan obezitenin kronik artrit gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu gözlemlendi, aksine monoartrit tablosu ile başvuru ise kronik

artrit gelişimi açısından negatif öngördürücü bir etkendi. Literatürde kistik kemik lezyonları, Jaccoud artropatisi, daktilit, granülomatöz miyozit ve kronik artrit varlığının sarkoidozda kas-iskelet sistemi tutulumu açısından kötü prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir.^[18,19] Obezitenin sarkoid artrit üzerine etkisi açısından literatürde yeterli veri yoktur, fakat obezitenin kronik artritlerin prototipi olan romatoid artrit hem insidansını artırdığı hem de romatoid artritte kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir.^[20,21] Obezitenin neden olduğu sistemik enflamasyonun ve mekanik stresin kronik eklem hasarına katkıda bulunuyor olması muhtemeldir. Obezitenin sarkoid artritte prognoz üzerine etkisinin daha kapsamlı ve prospektif çalışmalar ile incelenmesi gerekmektedir.

Akut ve kronik sarkoid artritli hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırdığı geçmiş çalışmalarda laboratuvar özellikleri açısından belirgin farklılıklar olmadığı ortaya konmuştur.^[15,16] Bizim çalışmamızda da bu iki grup arasında otoantikolar, serum angiotensin converting enzyme (ACE) düzeyi, serum kalsiyum düzeyi ve başlangıç akut faz yanıtı açısından anlamlı fark saptanmadı. Toplamda 5 hastada düşük titrede (<3 kat) romatoid faktör (RF) pozitifliği vardı. Kronik artritli olan 2 hastada RF ile birlikte anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antikor pozitifliği. Anti-CCP antikorları RF'ye göre romatoid artrit için daha özgün antikorlar olup diğer romatolojik hastalıklarda pozitiflik oranı oldukça düşüktür. Sarkoidozlu hastalarda da düşük oranda Anti-CCP pozitifliği bildirilmiştir.^[22] Sarkoidoz romatoid artrit taklit edebileceği gibi bazı hastalar sarkoidoz-romatoid artrit örtüşme sendromu şeklinde seyir gösterebilir.^[23] Bizim Anti-CCP antikorları pozitif olan hastalarımız büyük ve küçük eklemlerin birlikte etkilendiği asimetrik poliartrit seyri göstermişlerdi. Bu hastaları sarkoidoz-romatoid artrit örtüşme sendromu olarak değerlendirdik. Anti-CCP ve RF pozitifliği olan sarkoid artritli ya da sarkoidoz-romatoid artrit örtüşme sendromu olarak değerlendirilen hastaların antikor pozitifliği olmayanlara göre seyir ve prognoz açısından farklılık gösterip göstermediğine dair literatür verisi kısıtlıdır. Kronik sarkoid artritli olgularda nadir de olsa Jaccoud artropatisi ve eroziv değişiklikler görülebilmektedir.^[8,24,25] Bizim serimizde de kronik artritli 3 hastada radyografik veya klinik olarak kalıcı eklem hasarı bulguları tespit edilmişti ve bu hastalardan birinde RF ve anti-CCP pozitifliği mevcuttu. Kas-iskelet sistemi tutulumu olan 3 hastada 1/320 ve üzeri titrede anti-nükleer antikor pozitifliği saptandı, fakat bu hastalar klinik olarak sarkoidoza eşlik eden farklı bir bağ doku hastalığı düşündürmemekteydi.

Sarkoidozda sakroiliak eklem tutulumu nadir patolojilerden olup literatür verisi oldukça kısıtlı olmakla

birlikte %6,6 ile %14,2 arasında değişken oranlarda bildirilmiştir.^[26-28] Kohortumuzda 6 hastada (%5) sakroiliit saptandı. Sakroiliiti olan hastaların sadece birinde HLA-B27 pozitifliği ve 6 hastanın 5'inde (%83) unilateral sakroiliit vardı. Geçmişte Kobak ve ark.'nın^[29] yayınladığı çalışmada sakroiliiti bulunan sarkoidozlu 6 hastanın tümünde bilateral tutulum saptanmıştı ve hastaların tümünde HLA-B27 negatifti, Erb ve ark.'nın^[30] yayınladıkları çalışmada ise 4 hastanın birinde HLA-B27 pozitif ve 3'ünde unilateral tutulum vardı. HLA-B27 pozitiflik oranının düşük olması sarkoidozdaki sakroiliak eklem tutulumunun spondilartritlerden farklı patogenetik mekanizmalar ile oluştuğunu düşündürmektedir. Kohortumuzdaki HLA-B27 pozitif olan hastamız ilk olarak evre 2 akciğer sarkoidozu tanısı alan ve takipte 3 yıl sonra artralji ve bel ağrısı ile tetkik edilirken tek taraflı sakroiliit saptanan bir hastaydı. Semptomlarının 40 yaşından sonra başlaması, tek taraflı sakroiliiti olması, ilk olarak akciğer bulgularının saptanmış olması bu olguda ankilozan spondilitten daha çok sarkoidozun sakroiliak eklem tutulumunu düşündürmekteydi.

Kemik tutulumu sıklığı sarkoidozda %3-13 arasında bildirilmiştir, fakat kemik tutulumu olan hastaların önemli bir kısmının asemptomatik olabildiği ve ossesöz sarkoidoz sıklığının görünürden daha fazla olabileceğine dair yayınlar da mevcuttur.^[31-33] İzole kemik tutulumu nadir olup çoğunlukla diğer doku ve organ tutulumları eşlik etmektedir. En sık tutulan yapılar aksiyel iskelet elemanları ve el-ayak kemikleridir. Radyolojik olarak el ve ayak falanklarında periartiküler bölgelerde kistik, litik-destrüktif değişiklikler ve özellikle aksiyel kemik yapılarında metastaza benzeyen lezyonlar görülebilir.^[32-34] Bizim kohortumuzda 10 hastada (%9) kemik tutulumu tespit edildi. Kemik tutulumu için herhangi bir tarama yapılmadı, semptomlara yönelik ya da farklı bir sebeple yapılmış olan MRG, PET/BT ya da direkt grafilerle tespit edilen patolojik kemik lezyonları dikkate alınarak değerlendirme yapıldı. Patolojik bulguları olan tüm hastaların ayırıcı tanıya yönelik en az iki farklı teknikle görüntülenmesi vardı. Literatürle benzer şekilde en sık tutulan kemikler vertebralardı. Malignite ayırıcı tanısı için üç hastaya kemik biyopsisi yapılmıştı. Özellikle aksiyel kemik tutulumunda diğer klinik bulgular silik olduğunda ayırıcı tanı için kemik biyopsisi yapılması önem arz etmektedir.^[35,36]

Sarkoidozlu hastalarda az görülen patolojik durumlardan biri de kas tutulumudur. Literatürde semptomatik kas tutulumu sıklığı %0,5-2,5 bildirilmiştir.^[37] Fakat geçmiş yıllarda asemptomatik sarkoidozlu hastalara yapılan rastgele biyopsi raporları ve otopsi serilerinde kas tutulumu oranının %50'lere çıkabildiği de gösterilmiştir.^[38] Üzerinde uluslararası uzlaşma olmamakla birlikte literatürde genel olarak

kronik miyopati, akut miyozit ve nodüler miyopati şeklinde 3 klinik patern tanımlanmıştır. Kronik miyopati sıklıkla sinsi başlangıçlı, hafif düzeyli kas enzim yüksekliğinin eşlik ettiği, tedaviye dirençli olabilen ve kas atrofisi ile seyredabilen paterndir. Akut miyozit tipik olarak idiyopatik enflamatuvar miyopatiler ile benzer klinik özellikler gösteren, oldukça yüksek kas enzimlerinin görülebildiği alt tip iken nodüler miyopati ise kas enzimleri normal iken çeşitli kas gruplarında granülatöz nodüllerin görüldüğü tiptir.^[39,40] Bizim kohortumuzda kas tutulumu olan ve kronik miyopati olarak değerlendirilen sadece bir hasta vardı. Muayenesinde sağ krural kaslarda atrofi, MRG’de kas atrofisi ile birlikte aktif tutulum, hafif düzeyli kas enzim yüksekliği ve eşlik eden sternal ve iliak kemik tutulumu mevcuttu.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın en önemli kısıtlılıkları retrospektif olması ve tek merkezde sınırlı sayıda hasta ile yürütülmüş olmasıdır.

Sonuç

Sarkoidozda oldukça çeşitli kas-iskelet sistemi bulguları görülebilir ve sarkoidoz bu yönüyle birçok romatolojik hastalığın ve malign hastalıkların ayırıcı tanısına girer. Akut ve kronik artrit sarkoidozun en sık kas-iskelet sistemi tutulum paternleridir. Başlangıçta obezite varlığı kronik artrit gelişimi için öngördürücü olabilir. Sarkoidozda kas-iskelet sistemi tutulum paternlerini, hastalık seyrini ve tedavi seçeneklerini değerlendirmeye yönelik iyi tasarlanmış, çok sayıda ve homojen hasta grubu ile yürütülecek prospektif çalışmalara ihtiyacı vardır.

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan çalışma için onay alındı (no: KAEK/17.01.2024.11, tarih: 18.01.2024).

Hasta Onayı: Hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.Y., K.K., G.A., D.S.Ö., B.K., R.D., G.G.Ö., B.İ., C.B., Konsept: F.Y., K.K., B.K., R.D., B.İ., C.B., Dizayn: F.Y., K.K., B.K., R.D., G.G.Ö., B.İ., C.B., Veri Toplama veya İşleme: F.Y., G.A., D.S.Ö., B.K., R.D., C.B., Analiz veya Yorumlama: F.Y., K.K., R.D., B.İ., C.B., Literatür Arama: F.Y., Yazan: F.Y., C.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ma Y, Gal A, Koss MN. The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. *Semin Diagn Pathol.* 2007;24:150-61.
2. Abril A, Cohen MD. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:51-5.
3. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Clinical Characteristics of Sarcoid Arthropathy: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:695-9.
4. Zisman DA, Shorr AF, Lynch JP. Sarcoidosis involving the musculoskeletal system. *Semin Respir Crit Care Med.* 2002;23:555-70.
5. Akasbi N, Abourazzak FZ, Harzy T. Musculoskeletal involvement in sarcoidosis. *J Bras Pneumol.* 2014;40:175-82.
6. Chatham W. Rheumatic manifestations of systemic disease: sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:85-90.
7. Sweiss NJ, Patterson K, Sawaqed R, et al. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31:463-73.
8. Kobak S, Sever F, Usluer O, Goksel T, Orman M. The clinical characteristics of sarcoid arthropathy based on a prospective cohort study. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8:220-4.
9. Reynolds HY. Sarcoidosis: impact of other illnesses on the presentation and management of multiorgan disease. *Lung.* 2002;180:281-99.
10. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1885-9.
11. Siltzbach LE, James DG, Neville E, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med.* 1974;57:847-52.
12. Martins F, Martins M, Malheiro R. Löfgren Syndrome: A Mosaic of Sarcoidosis Phenotypes. *Cureus.* 2024;16:e52317.
13. Patil S, Hilliard CA, Arakane M, et al. Musculoskeletal sarcoidosis: A single center experience over 15 years. *Int J Rheum Dis.* 2021;24:533-41.
14. Ayar K, Ermurat S. Löfgren Sendromunda Kas-iskelet Sistemi Bulgularının Değerlendirildiği Klinik Araştırma. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2020;46:291-7.
15. Cacciatore C, Belnou P, Thietart S, et al. Acute and Chronic Sarcoid Arthropathies: Characteristics and Treatments From a Retrospective Nationwide French Study. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:565420.
16. Arthritis in Sarcoidosis Group (ASG); Agarwal V, Agrawal V, Aggarwal A, et al. Arthritis in sarcoidosis: A multicentric study from India. *Int J Rheum Dis.* 2018;21:1728-33.
17. Torralba K, Quismorio FP Jr. Sarcoid arthritis: a review of clinical features, pathology, and therapy. *Sarcoidosis Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003;20:95-103.
18. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med.* 1983;52:525-33.
19. Kobak S. Catch the rainbow: Prognostic factor of sarcoidosis. *Lung India.* 2020;37:425-32.
20. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, et al. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:71-7.

21. Levitsky A, Brismar K, Hafström I, et al. Obesity is a strong predictor of worse clinical outcomes and treatment responses in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *RMD Open*. 2017;3:e000458.
22. Chang X, Yamada R, Sawada T, Suzuki A, Kochi O, Yamamoto K. Citrullination of fibronectin in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2005;44:1374-82.
23. Kobak S, Yılmaz H, Sever F, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31:206-10.
24. Fallahi S, Collins RD, Miller RK, Halla JT. Coexistence of rheumatoid arthritis and sarcoidosis: difficulties encountered in the differential diagnosis of common manifestations. *J Rheumatol*. 1984;11:526-9.
25. Sokoloff L, Bunim JJ. Clinical and pathological studies of joint involvement in sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1959;260:841-7.
26. Bechman K, Christidis D, Walsh S, et al. A review of the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Rheumatology*. 2018;57:777-83.
27. Cadiou S, Robin F, Guillin R, et al. Spondyloarthritis and sarcoidosis: Related or fake friends? A systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2020;87:579-87.
28. Sigaux J, Semerano L, Nasrallah T, et al. High prevalence of spondyloarthritis in sarcoidosis patients with chronic back pain. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:246-50.
29. Kobak S, Sever F, Ince O, et al. The Prevalence of Sacroiliitis and Spondyloarthritis in Patients with Sarcoidosis. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:289454.
30. Erb N, Cushley MJ, Kassimos DG, et al. An assessment of back pain and the prevalence of sacroiliitis in sarcoidosis. *Chest*. 2005;127:192-6.
31. James DG, Neville E, Siltzbach LE. A worldwide review of sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1976;278:321-34.
32. Sparks JA, McSparron JI, Shah N, et al. Osseous sarcoidosis: clinical characteristics, treatment, and outcomes--experience from a large, academic hospital. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:371-9.
33. Neville E, Carstairs LS, James DG. Sarcoidosis of bone. *Q J Med*. 1977;46:215-27.
34. Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma OP. Bone sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:321-30.
35. Moore SL, Teirstein A, Golimbu C. MRI of sarcoidosis patients with musculoskeletal symptoms. *Am J Roentgenol*. 2005;185:154-9.
36. Moore SL, Kransdorf MJ, Schweitzer ME, Murphey MD, Babb JS. Can sarcoidosis and metastatic bone lesions be reliably differentiated on routine MRI? *Am J Roentgenol*. 2012;198:1387-93.
37. Fayad F, Lioté F, Berenbaum F, et al. Muscle involvement in sarcoidosis: a retrospective and followup studies. *J Rheumatol*. 2006;33:98-103.
38. Silverstein A, Siltzbach LE. Muscle involvement in sarcoidosis. Asymptomatic, myositis, and myopathy. *Arch Neurol*. 1969;21:235-41.
39. Nemoto I, Shimizu T, Fujita Y, et al. Tumour-like muscular sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:298-300.
40. Ten Dam L, Raaphorst J, Van der Kooij AJ, et al. Clinical characteristics and outcome in muscular sarcoidosis: a retrospective cohort study and literature review. *Neuromuscul Disord*. 2022;32:557-563.