

Derginin önceki adı: RAED Dergisi / formerly RAED Journal

TRD TÜRKİYE
ROMATOLOJİ
DERNEĞİ

Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi

ISSN: 2651-2653
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Cilt / Volume: 16 • Sayı / Issue: 2 • Temmuz / July 2024

Türkiye Romatoloji Derneği'nin (TRD) bilimsel yayın organıdır.
Official Publication of Turkish Society for Rheumatology



S. Özbek, 2021

Önceki adı: RAED Dergisi / Formerly RAED Journal
Türkiye Romatoloji Derneği'nin (TRD) bilimsel yayın organıdır.
Official Publication of Turkish Society for Rheumatology

Sahibi / Owner

**Türkiye Romatoloji Derneği adına / On behalf of the
Turkish Society for Rheumatology**
Sedat Kiraz

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor
R. Haner Direskeneli

Editör / Editor

R. Haner Direskeneli

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2598-5806

Ömer Karadağ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3443-3117

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Umut Kalyoncu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7129-2109

Gülen Hatemi

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1952-1135

**Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) Yönetim Kurulu (2023-2025) /
Turkish Society for Rheumatology Executive Committee (2023-2025)**

Başkan / President

Sedat Kiraz, Ankara, Türkiye

Sayman / Treasurer

Abdulsamet Erden, Ankara, Türkiye

Başkan Yardımcısı / Vice President

Ali İhsan Ertenli, Ankara, Türkiye

Üyeler / Members

Ahmet Omma, Ankara, Türkiye

Genel Sekreter / Secretary General

Umut Kalyoncu, Ankara, Türkiye

Göksal Keskin, Ankara, Türkiye

Ayten Yazıcı, Kocaeli, Türkiye

**Bölüm editörleri /
Section editors**

Servet Akar, İzmir

Kenan Aksu, İzmir

Bahar Artım Esen,
İstanbul

Berna Göker, Ankara

Nevsun İnanc, İstanbul

Serdal Uğurlu, İstanbul

Eftal Yücel, Ankara

**İstatistik editörü /
Statistics editor**

Koray Taşçılar, Almanya

**İçerik editörleri /
Content editors**

Hakan Babaoğlu, Ankara

Murat Torgutalp, Almanya

**Yapım editörleri /
Production editors**

Emre Bilgin, Ankara

Gerçek Can, İzmir

Sinem Nihal Esatoğlu,
İstanbul

**Bilimsel Danışma Kurulu /
Scientific Advisory Board**

Ali Akdoğan, Ankara

Sibel Aydın - Ottawa, Kanada

Müge Bıçakçığıl, İstanbul

Ayşe Çefle, Kocaeli

Ediz Dalkılıç, Bursa

Doruk Erkan, New York, ABD

Ali İhsan Ertenli, Ankara

Ahmet Gül, İstanbul

Vedat Hamuryudan, İstanbul

Murat İnanc, İstanbul

Yasemin Kabasakal, İzmir

Timuçin Kaşifoğlu, Eskişehir

Gökhan Keser, İzmir

Sedat Kiraz, Ankara

Süleyman Serdar Koca, Elazığ

Cengiz Korkmaz, Eskişehir

Melike Melikoğlu, İstanbul

Fatoş Önen, İzmir

Mehmet Akif Öztürk, Ankara

Salih Pay, Ankara

Nurhan Sutcliffe, Barts, İngiltere

İsmail Şimşek, San Diego, ABD

Ender Terzioğlu, Antalya

Abdurrahman Tufan, Ankara

Mehmet Tunca, İzmir

Murat Turgay, Ankara

Şule Yavuz, Maryland, ABD

Yusuf Yazıcı, New York, ABD

İsimler soyadı sırasına göre yazılmıştır.

Yönetim Yeri / Administrative Office

Esentepe Mah. Kore Şehitleri Cad. No: 35/6 Şişli 34394 İstanbul, Türkiye



Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1

34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 530 177 30 97

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr Yayıncı Sertifika No: 14521

Basım Yeri/Printing at: Son Sürat Daktilo Dijital Baskı

Merkezi Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.

Gayrettepe Mahallesi, Yıldızposta Caddesi, Evren Sitesi A Blok

No: 32 D: 1 - D: 3 34349 Beşiktaş, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 288 45 75

E-posta: info@sonsuratdaktilo.com

Basım Tarihi/Printing Date: Temmuz 2024/July 2024

ISSN: 2651-2653 E-ISSN: 2651-2661

Yılda üç kez yayımlanan süreli yayındır.

International periodical journal published three times in a year.

Derginin "Yayın Etiđi" ve "Yazarlara Bilgi" konularında bilgi almak için lütfen web sayfasına (<https://www.raeddergisi.org/home>) başvurunuz.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE, ve NISO gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Ulusal Romatoloji Dergisi, **EBSCO, Gale, Türk Medline, Embase, J-Gate ve Tübitak Ulakbim TR Index** dizinlerde indekslenmiştir.

Dergi, asitsiz kağıda basılıp ayrıca çevrimiçi olarak yayınlanmaktadır.

Sahip: Türkiye Romatoloji Derneği

Sorumlu Yönetici: R. Haner Direskeneli

Please refer to the journal's webpage (<https://www.raeddergisi.org/>) for "Ethical Policy", "Instructions to Authors".

The editorial and publication process of the Journal of the Journal of Turkish Society for Rheumatology are shaped in accordance with the guidelines of ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE, and NISO. Journal of Turkish Society for Rheumatology is indexed in **EBSCO, Gale, Türk Medline, Embase, J-Gate** and **Tübitak Ulakbim TR Index**.

The journal is printed on an acid-free paper and published online.

Owner: Turkish Society for Rheumatology

Responsible Manager: R. Haner Direskeneli

Orijinal Araştırmalar / Original Articles

- 44 Evaluation of the relationship between serum netrin-1 level and patient characteristics in rheumatoid arthritis**
Romatoid artritte serum netrin-1 düzeyi ile hasta özellikleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi
Gizem Özan, Şükran Erten, Serdar Can Güven, Ahmet Kor, Funda Eren, Pınar Akyüz Dağlı, Yüksel Maraş, İsmail Doğan, Kevser Orhan, Orhan Küçükşahin, Salim Neselioğlu, Özcan Erel; Ankara, Türkiye
- 51 Non-radyografik aksiyel spondiloartritli ve ankilozan spondilitli kadın hastaların osteoporoz sıklığının karşılaştırılması**
Comparison of osteoporosis frequency in female patients with non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis
Bekir Torun, Şükran Erten; Kahramanmaraş, Ankara, Türkiye
- 57 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; İstanbul, Türkiye

Review / Derleme

- 64 Disease and treatment-related comorbidities in rheumatoid arthritis**
Romatoid artrit hastalık ve tedavi ilişkili komorbiditeler
Özlem Doğan Ağbuga, Emine Duygu Ersözlü; Van, Adana, Türkiye

Case Reports / Olgu Sunumları

- 73 A rare cranial disease: Prolactinoma-associated moyamoya syndrome**
Nadir bir kraniyal hastalık: Prolaktinoma ilişkili moyamoya sendromu
Ayberk Bayramgil, İrem İşlek, Erkingül Shugaiv, Meryem Can; İstanbul, Türkiye
- 77 A challenging diagnosis in a male presented with ascites: Pseudo-pseudo Meigs syndrome and systemic lupus erythematosus**
Asit ile başvuran erkek hastada tanısız zorluk: Psödo-psödo Meigs sendromu ve sistemik lupus eritematoz
Reşit Yıldırım, Hüseyin Oruç, Mustafa Dinler, Döndü Üsküdar Cansu, Cengiz Korkmaz; Eskişehir, Türkiye
- 82 Dirençli tekrarlayan polikondrit olgu sunumu**
Recurrent refractory polychondritis: A case report
Zübeyde Uğurlu, Atalay Doğru, Mehmet Şahin; Isparta, Türkiye

Letter to the Editor / Editöre Mektup

- 87 Apremilastın psikiyatrik risk profili**
Psychiatric risk profile of apremilast
Mustafa Ekici, Şule Apraş Bilgen; Ankara, Türkiye

Evaluation of the relationship between serum netrin-1 level and patient characteristics in rheumatoid arthritis

Romatoid artritte serum netrin-1 düzeyi ile hasta özellikleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

✉ Gizem Özan¹, ✉ Sükran Erten², ✉ Serdar Can Güven³, ✉ Ahmet Kor⁴, ✉ Funda Eren⁵, ✉ Pınar Akyüz Dağlı³, ✉ Yüksel Maraş⁶, ✉ İsmail Doğan², ✉ Kevser Orhan³, ✉ Orhan Küçükşahin², ✉ Salim Neşelioğlu⁷, ✉ Özcan Erel⁷

¹Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara City Hospital, Clinic of Internal Medicine, Ankara, Türkiye

²Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Ankara City Hospital, Clinic of Rheumatology, Ankara, Türkiye

³Ankara City Hospital, Clinic of Rheumatology, Ankara, Türkiye

⁴Department of Rheumatology, Aksaray Education and Research Hospital, Aksaray, Türkiye

⁵Ankara City Hospital, Clinic of Biochemistry, Ankara, Türkiye

⁶University of Health Sciences Türkiye, Department of Rheumatology, Ankara City Hospital, Clinic of Rheumatology, Ankara, Türkiye

⁷Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Ankara City Hospital, Clinic of Biochemistry, Ankara, Türkiye

Abstract

Objective: Patients with rheumatoid arthritis (RA) are generally seropositive, but 15-20% of patients with RA may be seronegative. Diagnosing patients with RA sometimes requires long and challenging research, and new diagnostic biomarkers are needed. This study aimed to investigate the use of netrin-1 as a biomarker in the differential diagnosis of RA from healthy controls and the relationships between netrin-1 and RA's disease activity scores and joint erosions.

Methods: The study group included 60 RA patients, and the control group included 41 healthy volunteers. Serum netrin-1 was measured using an ELISA kit with the quantitative sandwich enzyme immunoassay method. The RA Disease Impact (RAID) score was used to determine changes in quality of life, and the disease activity score-28 (DAS-28) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) were used to assess disease activity.

Results: In the comparison of netrin-1 serum levels, netrin-1 levels were found to be similar between RA and healthy controls [64.4 (35.8-551.4) and 65 (35.8-436.6), $p=0.786$, respectively]. No significant correlation was found between netrin-1 levels and disease indices (CDAI, DAS-28 ESR, RAID, and DAS-28 CRP) ($p>0.05$).

Conclusion: Netrin-1 is not higher in the serum of RA patients compared to healthy controls, and its levels have no correlation with disease indices of RA.

Keywords: Rheumatoid arthritis, netrin-1, disease activity, fibrosis

Öz

Amaç: Romatoid artrit (RA) hastalık aktivitesini öngörmek için pek çok belirleyici öne sürülmesine rağmen, bu belirteçlerin çoğu RA'ya özgü değildir ve düzeyleri birçok başka faktörden etkilenabilir. RA'da hastalık aktivitesini tahmin etmek için ideal belirteçlere olan ihtiyaç devam etmektedir. Netrin-1'in RA hastalık aktivitesi ile ilişkisi daha önce değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada RA hastalarında netrin-1 molekülünün plazma düzeylerinin ve bunun RA hastalık aktivitesi ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışmaya 60 RA hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 41 sağlıklı gönüllü birey dahil edilmiştir. Kantitatif sandviç enzim immünoassay yöntemi ile analiz yapan bir ELISA kiti netrin-1 değerlerinin hesaplanmasında kullanıldı. Hastalık aktivitesini ölçmek için hastalık aktivite skoru-28 (DAS-28) ve Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI), hastalığa bağlı yaşam kalitesinde bozulmayı ölçmek için Romatoid Artrit Hastalığın Etkisi (RAID) skoru hesaplandı.

Bulgular: Netrin-1 serum düzeyleri RA ve sağlıklı kontrollerde benzer bulunmuştur [sırasıyla 64,4 (35,8-551,4), 65 (35,8-436,6), $p=0,786$]. Netrin-1 ile düzeyleri DAS-28-CRP, DAS-28-ESR, CDAI ve RAID arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Sonuç: Netrin-1 RA hasta serumlarında yüksek değildir ve düzeylerinin RA hastalık aktive skorları ile korelasyon ilişkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, netrin-1, hastalık aktivitesi, fibrozis

İletişim / Correspondence: Ahmet Kor MD, Department of Rheumatology, Aksaray Education and Research Hospital, Aksaray, Türkiye

Phone: +90 532 646 86 61 E-mail: ahmetkor_61@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5794-6951

Received / Geliş Tarihi: 26.02.2024 Accepted / Kabul Tarihi: 01.06.2024



Cite this article as / Atıf: Özan G, Erten S, Güven SC, Kor A, Eren F, Akyüz Dağlı P, Maraş Y, Doğan İ, Orhan K, Küçükşahin O, Neşelioğlu S, Erel Ö. Evaluation of the relationship between serum netrin-1 level and patient characteristics in rheumatoid arthritis. Ulus Romatol Derg. 2024;16(2):44-50

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory, autoimmune disease of unknown etiology that causes synovial inflammation and proliferation, resulting in joint cartilage destruction and juxta-articular bone erosion, and can affect many systems.^[1] RA is generally seropositive, but 15-20% of patients with RA may be seronegative. Current research has tested many biomarkers that can predict RA disease activity, but the majority of these biomarkers are not specific for RA, and their levels can be affected by many physiological or pathophysiological factors.^[2] Diagnosing RA patients sometimes requires long and challenging investigations, and new diagnostic biomarkers are needed both for the diagnosis of RA and for the prediction of disease activity.

Netrin-1, a member of the axonal guidance protein family, has a laminin-like matrix protein structure. Netrin-1 essentially functions as a chemorepulsant and inhibits lymphocyte, monocyte, and neutrophil migration through activation of its receptors adenosine-A and Unc5b, thus preventing macrophage exit from the inflammatory environment. These properties suggest that netrin-1 may play a role in the pathogenesis of many inflammatory diseases.^[3] Netrin-1 can change the inflammatory response by acting in inflammatory cascades, reducing tissue damage due to hypoxia, and suppressing apoptosis.^[4,5] Netrin-1 may play a pathogenic role in atherosclerosis developing in obesity,^[6,7] in osteoporosis by stimulating osteoclast differentiation,^[8] in the onset of sepsis/inflammation,^[9] in the development of inflammatory arthritis,^[10] and the development of systemic sclerosis.^[11]

It has been shown that netrin-1 can limit the inflammatory response with the participation of inflammatory cascades, reduce tissue damage due to hypoxia, and simultaneously suppress apoptosis. It has been stated that netrin-1 can be used as a biomarker in various situations due to its immune regulatory effects. Considering these findings, whether netrin-1 can have utility as a novel marker in rheumatic conditions is also a matter of interest. Therefore, there is a continuing need for inexpensive, practical, and ideal biomarkers that can predict RA disease activity.

In this study, we investigated the usability of netrin-1 as a biomarker in the differential diagnosis of RA from healthy controls and the relationships between netrin-1 and RA disease activity scores and joint erosions. To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the potential of netrin-1 in RA patients.

Materials and Methods

Study Design

This study was planned as a cross-sectional case-control study. The study was conducted in Ankara City Hospital,

Clinic of Rheumatology, between November 2021 and February 2022. Sixty individuals with RA, between the ages of 18 and 70, who met the American College of Rheumatology 2010 RA diagnostic criteria^[12] were included in the patient group. Individuals with additional systemic diseases other than RA, chronic drug use, pregnancy, malignancy, and active infection were excluded from the study due to their possible effects on serum netrin-1 levels. A control group was formed from 41 healthy volunteers with similar demographics who attended Ankara City Hospital, Internal Diseases outpatient clinic.

To minimize the effect of other confounders on serum netrin-1 levels between the RA and control groups, individuals in the control group were selected to have similar age, gender, body mass index, and smoking rate as the RA group. Clinical, demographic, radiologic, and laboratory data were obtained from patients and hospital medical records upon acceptance. Laboratory parameters of the last visit were recorded. Disease activity was evaluated with disease activity score-28 (DAS-28) C-reactive protein (CRP), DAS-28 erythrocyte sedimentation rate (ESR), and Clinical Disease Activity Index (CDAI). The RA Impact of Disease (RAID) score was used to assess disease-related impairment in quality of life.^[13-15]

DAS-28 is calculated by the pain visual analog scale, ESR, CRP values, and the number of tender and swollen joints. High disease activity is considered to be DAS-28 >5.1, moderate disease activity is considered to be DAS-28 between 3.2 and 5.1, low disease activity is considered to be between 2.6 and 3.2, and remission is considered to be DAS-28 <2.6. CDAI is calculated by the number of tender and swollen joints, and patient and evaluator global assessments. High disease activity is CDAI >22, moderate disease activity is considered to be CDAI between 22 and 10, low disease activity is considered to be between 2.8 and 10, and remission is considered to be DAS-28 <2.8.

In RA patients, the presence of interstitial lung disease (ILD) and lung nodules was detected by high-resolution tomography or lung tomography; bone erosions of the hand and wrist were detected by hand ultrasonography, hand radiography or hand magnetic resonance imaging; and hand deformities were detected by physical examination. Those with ulnar deviation, radial deviation, interosseous atrophy, swan neck deformity, boutonniere deformity, and thumb Z deformity on physical examination were considered positive for the presence of RA hand deformity.

The study was approved by the Ankara City Hospital Ethics Committee IRB no: E1/2087/2021, date: 03.11.2021.

Biochemical Method for Netrin-1

Venous blood samples were taken into vacuum tubes with a volume of 10 mL, were centrifuged at 1300 x g for 10 minutes, and kept at -80 °C until analysis. All biochemical tests were performed on venous blood samples obtained from the last visits of the individuals in the study. Serum samples were analyzed approximately 4 months later. Analysis of serum netrin-1 levels was performed with an ELISA kit using the quantitative immunoassay method (Catalog number: E/EL/H2328-elabscience-lot number GZWTKZ5SWK-Texas-USA). For serum Netrin-1 analyses, blood samples and standards were incubated with specific antibodies in micro-ELISA plate wells for 1.5 hours (37 °C) and biotin-enriched Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP), and human netrin-1 specific detection antibodies were added. This mixture was then incubated for 30 minutes (37 °C). Then, the free components were mixed with the washing process, and the substrate material was added to the wells. After this process, a blue color was formed only in the human netrin-1 wells, Avidin-HRP conjugate, and biotin-enriched detection antibodies. Finally, the enzyme-substrate reaction was terminated with stop solution, and a yellow color was formed in the solution. Optical densities, which are considered as an indirect netrin-1 level determination, were performed with spectrophotometric microplate readers with a wavelength of 450 nm. Optical density standard curves were used to calculate human netrin-1 concentrations. The sensitivity of this test for netrin-1 was detected at concentrations in the range of 31.25-2000 pg/mL. The intra-assay and inter-assay sensitivity for the test used for netrin-1 levels at all levels was less than 10%.

Statistical Analysis

Statistical analyses of this study were performed using IBM SPSS Statistics for Windows 26.0 (IBM Corp.-Armonk-NY-USA). Shapiro-Wilk test was used to determine the normal distribution of numerical variables. Numerical variables with normal distribution were shown as mean \pm standard deviation, and numerical variables without normal distribution were shown as median (minimum-maximum). Number (n) and percentage (%) were used to show categorical variables. Pairwise comparisons were made with Student's t test for normally distributed variables and with Mann-Whitney U test for non-normally distributed groups. Comparative analyses of multiple groups were performed using ANOVA test (Post-hoc: Bonferroni test) or Kruskal-Wallis H test (Post-hoc: Dunn test). Analyses of categorical parameters were performed using chi-square test, Yates correction, and Fisher's exact test. The correlation relationship between netrin level and numerical variables

was performed using Spearman correlation analysis. For all statistical analyses, the upper limit of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results

A total of 60 patients with RA and 41 healthy volunteers were enrolled in the study. The mean (standard deviation) age at RA diagnosis was 40.8 (12.4) years. Of the control group, 29 (69%) were female, 13 (31%) were male, 42 (70%) of the patients were female and 18 (30%) were male. The mean age and gender of the patients were found to be similar when compared with the control group. Demographics of all participants and clinical characteristics of RA patients are presented in Table 1.

Rheumatoid Arthritis and Serum Netrin-1 Levels

The median (minimum-maximum) serum netrin-1 level was similar between RA and the control group [64.4 (35.8-1832.9) vs. 65 (35.8-436.6), $p=0.786$] (Table 1). When RA patients were divided into subgroups according to disease activity, no significant differences in netrin-1 levels were observed among patients with remission, low, moderate, or high disease activity (Table 2). No differences in netrin-1 levels were observed when patients were subgrouped according to treatment condition [treatment naive vs. conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARD) alone vs. biologic DMARD (bDMARD) with or without bDMARD] (Table 2).

Netrin-1 levels were similar between female and male RA patients, and between smokers and non-smokers (Table 3). When patients with and without seropositivity [positive RF and/or anti-citrullinated peptide (CCP)], family history, and lung nodules were compared, netrin-1 levels were found similar between groups (Table 3). The difference between netrin-1 levels and the presence of ILD was, however, close to clinical significance ($p=0.083$).

When the relationship between netrin-1 levels and demographics of RA patients was investigated, no significant correlations were observed between age, body mass index, symptom and diagnosis age, disease duration, and serum netrin-1 levels (Table 4). Netrin-1 levels also did not correlate significantly with disease activity scores and RAID scores (Table 4). When laboratory parameters at the time of the evaluation were considered, netrin-1 levels did not significantly correlate with kidney function tests, transaminases, hemoglobin and white blood count, acute phase reactants (ESR and CRP), rheumatoid factor, and anti-CCP titers (Table 4).

Table 1. Demographic characteristics, laboratory results and medical treatment data of RA and control groups

	RA patients (n=60)	Controls (n=41)	p
Age, years, mean \pm SD	48.6 \pm 12.1	44.6 \pm 10.9	0.521
Gender, female, n (%)	42 (70.0)	29 (69.0)	0.874
BMI, kg/m ² , mean \pm SD	22.4 \pm 3.8	24.5 \pm 5.4	0.456
Active smokers, n (%)	2 (3.3)	4 (9.7)	0.296
Serum Netrin-1 value, (pg/mL), median (min-max)	64.4 (35.8-551.4)	65 (35.8-436.6)	0.786
ESR (mm/h), median (min-max)	14.5 (9.6-55.8)	10.3 (6.2-38.6)	0.13
CRP (mg/L), median (min-max)	4.9 (0.5-26)	2.8 (0.4-16)	0.084
Age at the onset of RA symptoms, years, mean \pm SD	39.3 \pm 12.8		
Family history of RA, n	22		
Age at the diagnosis of RA, years, mean \pm SD	40.8 \pm 12.4		
Disease duration, years, median (min-max)	6 (1-49)		
Morning stiffness time, minute, mean \pm SD	20.1 \pm 6.2		
Patients with ILD, n	4		
Hand deformity, n	21		
DAS-28-CRP, median (min-max)	2.2 (0.96-8.4)		
DAS-28-ESR, median (min-max)	2.5 (0.45-8.9)		
RAID score, median (min-max)	5 (1.2-9.4)		
CDAI, median (min-max)	8 (0-65)		
RF positivity, n	29		
Anti-CCP positivity, n	15		
Patients with active treatment, n			
Corticosteroids	42		
cDMARDs	41		
bDMARDs	12		
tsDMARDs	0		

Anti-CCP: Anti-citrullinated peptide, bDMARD: Biologic disease/modifying rheumatic drug, BMI: Body mass index, CDAI: Clinical Disease Activity Index, cDMARD: Conventional disease/modifying rheumatic drug, CRP: C-reactive protein, DAS-28-CRP: Disease activity score-28-CRP, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, ILD: Interstitial lung disease, Min: Minimum, Max: Maximum, NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, RA: Rheumatoid arthritis, RAID: Rheumatoid arthritis impact of disease, RF: Rheumatoid factor; SD: Standard deviation, tsDMARD: Target specific disease/modifying rheumatic drug

Discussion

This study aimed to investigate the use of netrin-1 as a biomarker in the differential diagnosis of RA from healthy controls and the relationships between netrin-1 and RA's disease activity scores and joint erosions. In the present study, netrin-1 levels were found to be similar between RA patients and healthy subjects. There was no association between netrin-1 levels and disease characteristics, demographics, disease activity, joint erosions or treatment agents, and no correlations with laboratory parameters. There was a difference between patients with and without ILD, yet it did not reach statistical significance.

Netrin-1 has been previously associated with different mechanisms through its receptors in angiogenesis,^[16] kidney damage,^[17] multiple myeloma,^[18] lymphomas,^[5] solid tumors,^[19] wound healing,^[20] and atherosclerosis.^[21] There are limited studies in the literature evaluating the relationship of netrin-1 with rheumatological diseases. Mediero et al.^[22] investigated the usability of the netrin-1 blockade in the treatment of inflammatory arthritis. They found that bone

erosion was reduced in mouse models of RA treated with an anti-netrin-1 antibody, and there was a significant reduction in osteoclasts on histological examination. In addition, Maruyama et al.^[23] measured netrin-1 levels in the joint fluid of RA patients and found high levels of netrin-1. At the same time, it was observed in this study that netrin-1 inhibited osteoclast formation and was effective in increasing bone mass by stimulating osteoblasts. In another study evaluating serum netrin-1 levels between familial Mediterranean fever (FMF) patients (n=42) and healthy controls (n=44), serum netrin-1 levels were found to be similar between the two groups (p=0.19).^[24] In another study, netrin-1 serum levels were compared in scleroderma and systemic sclerosis (SSc) patients (n=56) and healthy controls (n=58), and netrin-1 levels were found to be significantly higher in SSc patient serum [respectively, 268.8 (82-8-1006.6) pg/mL and 108.6 (21.02-351.5) pg/mL, p<0.0001].^[11]

In this study, we investigated the utility of netrin-1 as a biomarker in the diagnosis of RA and disease activity. Our results demonstrated that netrin-1 levels were similar in the serum of RA patients compared to healthy controls. We

Table 2. The relationship between serum Netrin-1 values, disease activities and treatment condition.

Netrin-1 value, pg/mL, median (min-max)	DAS-28 disease activity					p
	Control (n=41)	Remission (n=35)	Low (n=11)	Moderate (n=11)	High (n=3)	
	65 (35.8-436.6)	67.7 (38.1-551.4)	61.2 (35.9-305.6)	60.8 (36.2-133.5)	70.6 (52.3-187.1)	0.809
	CDAI disease activity					p
	Control (n=41)	Remission (n=17)	Low (n=24)	Moderate (n=14)	High (n=5)	
	65 (35.8-436.6)	54.1 (38.1-501.9)	87.5 (35.9-551.4)	58.4 (41.6-133.5)	73.1 (41.8-187.1)	0.240
Treatment status					p	
Naive treatment (n=5)	Alone cDMARD (n=43)	bDMARD with/without cDMARD (n=12)				
70.6 (46.9-501.9)	57.3 (35.9-551.4)	71.3 (41.8-273.4)			0.735	

bDMARD: Biologic disease/modifying rheumatic drug, CDAI: Clinical Disease Activity Index, cDMARD: Conventional disease/modifying rheumatic drug, DAS-28: Disease activity score-28, Min: Minimum, Max: Maximum, tsDMARD: Target specific disease/modifying rheumatic drug

Table 3. Netrin-1 levels according to clinical characteristics of RA patients

	n	Netrin-1, pg-mL, median (min-max)	p
Sex	Female	42	71.8 (35.9-501.9)
	Male	18	55.0 (36.3-551.4)
Seropositivity	Seropositive	44	64.4 (35.9-551.4)
	Seronegative	16	65.5 (38.1-273.4)
	Control group	41	65 (35.8-436.6)
RF positivity	Absent	31	61.1 (35.8-551.4)
	Present	29	67.6 (32.3-501.9)
Anti-CCP positivity	Absent	45	70.5 (35.8-551.4)
	Present	15	57.3 (36.3-305.6)
Interstitial lung disease	Absent	56	61.0 (35.9-501.9)
	Present	4	284.4 (41.8-551.4)
Pulmonary nodules	Absent	55	61.2 (35.9-551.4)
	Present	5	75.3 (41.8-295.4)
Hand deformity	Absent	21	60.1 (35.8-305.6)
	Present	37	70.5 (38.5-551.3)

Anti-CCP: Anti-citrullinated peptide, RA: Rheumatoid disease, RF: Rheumatoid factor, Min: Minimum, Max: Maximum

evaluated disease activity by DAS-28 CRP, DAS-28 ESR, and CDAI. When patients were subgrouped according to activity state, netrin-1 levels were similar. Furthermore, netrin-1 levels did not correlate with DAS-28 CRP, DAS-28 ESR, and CDAI scores.

The absence of RF or anti-CCP antibodies at a rate of 10-30% in RA patients^[25] and the lack of markers that can be used in disease activation have revealed the necessity of investigating new autoantibodies that may be diagnostic or an indicator of activation in RA. In our population, 73.3% of the patients had seropositive RA, 26.7% had seronegative RA, and we observed no statistically significant difference between seropositive RA and seronegative RA in terms of netrin-1 level. To the best of our knowledge, there is no study in the literature regarding whether seropositivity affects netrin-1 levels in RA patients.

The effect of drugs on netrin-1 levels has not been evaluated before in the literature. RA patients included in our study were divided into three main groups according to the treatments they were receiving. The patients in the first group were treatment naïve; the second group was using conventional DMARDs but not biological DMARDs; the third group comprised RA patients using biological DMARDs with or without conventional DMARDs. There was no statistically significant difference between the treatments received by the patients and serum netrin-1 levels.

Acute phase reactants (CRP and ESR) are important markers in RA, correlating with disease severity and activity.^[26] Similar to our study, Maraş et al.^[11] did not detect a significant correlation between CRP and ESR and netrin-1 in SSc Kerget et al.^[27] found a weak correlation between serum netrin-1 level and CRP levels of patients admitted during

Table 4. Correlations between clinical features, laboratory parameters, and netrin-1 levels in RA patients

	Netrin-1	
	r	p
Age, years	0.155	0.238
BMI, kg/m ²	0.117	0.371
Age at the onset of RA symptoms, years	0.009	0.943
Age at the diagnosis of RA, years	0.018	0.889
Disease duration, years	0.238	0.068
DAS-28 CRP	0.041	0.757
DAS-28 ESR	0.038	0.776
CDAI	0.039	0.769
RAID score	0.049	0.710
ESR	0.161	0.218
CRP	0.023	0.862
Creatinin	0.016	0.905
GFR	-0.183	0.162
RF	0.116	0.386
Anti-CCP	0.054	0.685

ALT: Alanine aminotransferase, Anti-CCP: Anti-citrullinated peptide, AST: Aspartate aminotransferase, BMI: Body mass index, CRP: C-reactive protein, DAS-28-CRP: Disease activity score-28/C-reactive protein, DAS-28-ESR: Disease activity score-28/erythrocyte sedimentation rate, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, GFR: Glomerular filtration rate, HB: Hemoglobin, NEU: Neutrophil, RAID: Rheumatoid arthritis impact of disease, RF: Rheumatoid factor, WBC: White blood count

the active period of chronic obstructive pulmonary disease. It has not been previously evaluated in RA patients. Our results did not indicate such a relation between acute phase reactants and netrin-1 levels. Additionally, no correlations were observed between RF/anti-CCP and netrin-1 levels. However, a positive correlation was observed between netrin-1 and neutrophil levels.

RA primarily targets the synovium, yet various extra-articular manifestations may occur during the disease course. Accordingly, we subgrouped our patients regarding the presence of ILD, lung nodules, secondary Sjögren's syndrome, xerostomia, xerophthalmia, and Raynaud's phenomenon. The presence of extra-articular manifestations was not related to netrin-1 levels in our study except for the fact that, although no statistically significant results were found in terms of netrin-1 serum levels in patients with ILD (n=4) compared to patients without ILD (n=56), the median values of netrin-1 were found to be significantly higher in patients with ILD than in patients without ILD [respectively, 284.4 (41.8-551.4) pg/mL, 61.0 (35.9-501.9) pg/mL, p=0.083]. Although the small number of people in the ILD subgroup may affect the accuracy of the statistical results, some studies have provided evidence that netrin-1 may be associated with the development of lung fibrosis. These studies have shown that netrin-1 promotes the development of fibrosis in bleomycin-induced mouse lung and human SSc lung cell cultures.^[28,29] It has also been reported that the

expression of M2 macrophage, which increases extracellular matrix protein synthesis by stimulating profibrotic cytokine synthesis,^[30,31] is induced by netrin-1.^[32-34] These results can be speculated to reflect that netrin-1 may have a place in the process of lung fibrosis.

Study Limitations

Limitations of this study include the fact that it is a cross-sectional study, the small number of subjects in RA subgroups, selection bias of individuals in the control group, or generalizability to all RA populations. In our study, although the median values of netrin-1 were higher in the group with ILD, no statistically significant results were obtained. The reason for this may be that the statistical results are affected due to the small number of subjects in the subgroups. Although it was shown in this study that netrin-1 was not associated with the diagnosis of RA and disease activation, the close relationship of netrin-1 with fibrotic processes makes it necessary to investigate its relationship with ILDs due to RA with larger-scale prospective studies.

Conclusion

In conclusion, this study showed that netrin-1 was similar in the serum of RA patients compared to healthy controls and that there was no significant correlation between serum netrin-1 levels and RA disease activation scores. In addition, our results showed that the median values of netrin-1 were higher in patients with ILD, although there was no statistically significant difference.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Ankara City Hospital Ethics Committee IRB no: E1/2087/2021, date: 03.11.2021.

Informed Consent: Informed consent form was obtained from all participants in the study.

Authorship Contributions

Concept: G.Ö., Ş.E., S.C.G., A.K., F.E., P.A.D., Y.M., İ.D., K.O., O.K., S.N., Ö.E., Design: G.Ö., Ş.E., S.C.G., A.K., F.E., P.A.D., Y.M., İ.D., K.O., O.K., S.N., Ö.E., Data Collection or Processing: G.Ö., Ş.E., S.C.G., A.K., F.E., P.A.D., Y.M., İ.D., K.O., O.K., S.N., Ö.E., Analysis or Interpretation: G.Ö., Ş.E., S.C.G., A.K., F.E., P.A.D., Y.M., İ.D., K.O., O.K., S.N., Ö.E., Literature Search: G.Ö., Ş.E., S.C.G., A.K., F.E., P.A.D., Y.M., İ.D., K.O., O.K., S.N., Ö.E., Writing: G.Ö., Ş.E., S.C.G., A.K., F.E., P.A.D., Y.M., İ.D., K.O., O.K., S.N., Ö.E.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declare that they have no relevant financial disclosures.

References

1. Min HK, Kim KW, Lee SH, Kim HR. Roles of mast cells in rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med.* 2020;35:12-24.
2. da Mota LMH, dos Santos Neto LL, de Carvalho JF. Autoantibodies and other serological markers in rheumatoid arthritis: predictors of disease activity? *Clin Rheumatol.* 2009;28:1127-34.
3. Bradford D, Faull RL, Curtis MA, Cooper HM. Characterization of the netrin/RGMA receptor neogenin in neurogenic regions of the mouse and human adult forebrain. *J Comp Neurol.* 2010;518:3237-53.
4. Schubert T, Denk A, Mägdefrau U, et al. Role of the netrin system of repellent factors on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22:715-22.
5. Broutier L, Creveaux M, Vial J, et al. Targeting netrin-1/DCC interaction in diffuse large B-cell and mantle cell lymphomas. *EMBO Mol Med.* 2016;8:96-104.
6. VanGils JM, Derby MC, Fernandes LR, et al. The neuroimmune guidance cue netrin-1 promotes atherosclerosis by inhibiting the emigration of macrophages from plaques. *Nat Immunol.* 2012;13:136-43.
7. Ramkhelawon B, Hennessy EJ, M'énager M, et al. Netrin-1 promotes adipose tissue macrophage retention and insulin resistance in obesity. *Nat Med.* 2014;20:377-84.
8. Mediero A, Ramkhelawon B, Perez-Aso M, Moore KJ, Cronstein BN. Netrin-1 is a critical autocrine/paracrine factor for osteoclast differentiation. *J Bone Miner Res.* 2014;30:837-54.
9. Ngoc PL, Komatsuzaki K, Fraser IP, et al. Netrin-1 inhibits leukocyte migration in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:14729-34.
10. Mediero A, Wilder T, Ramkhelawon B, Moore KJ, Cronstein BN. Netrin-1 and its receptor Unc5b are novel targets for the treatment of inflammatory arthritis. *FASEB J.* 2016;30:3835-44.
11. Maraş Y, Kor A, Oğuz EF, Sarı A, Gök K, Akdoğan A. Serum netrin-1 levels in systemic sclerosis patients with capillary abnormalities. *Egypt Rheumatol.* 2023;45:51-4.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.
13. Van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:40-4.
14. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:100.
15. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, et al. Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1680-5.
16. Chen T, Chen D, Li F, Tan Z. Netrin-1 with stem cells promote angiogenesis in limb ischemic rats. *J Surg Res.* 2014;192:664-9.
17. Bai J, Hao J, Zhang X, Cui H, Han J, Cao N. Netrin-1 attenuates the progression of renal dysfunction by blocking endothelial-to-mesenchymal transition in the 5/6 nephrectomy rat model. *BMC Nephro.* 2016;17:1-9.
18. Nagoshi H, Taki T, Chinen Y, et al. Transcriptional dysregulation of the deleted in colorectal carcinoma gene in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015;54:788-95.
19. Kefeli U, Kefeli AU, Cabuk D, et al. Netrin-1 in cancer: Potential biomarker and therapeutic target? *Tumour Biol.* 2017;39:1010428317698388.
20. Chaturvedi V, Murray MJ. Netrins: evolutionarily conserved regulators of epithelial fusion and closure in development and wound healing. *Cells Tissues Organs.* 2022;211:193-211.
21. Bruikman CS, Vreeken D, Hoogeveen RM, et al. Netrin-1 and the grade of atherosclerosis are inversely correlated in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:462-72.
22. Mediero A, Ramkhelawon B, Wilder T, et al. Netrin-1 is highly expressed and required in inflammatory infiltrates in wear particle-induced osteolysis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1706-13.
23. Maruyama K, Kawasaki T, Hamaguchi M, et al. Bone-protective Functions of Netrin 1 Protein. *J Biol Chem.* 2016;291:23854-68.
24. Atalar E, Gök K, Oğuz EF, Kor A, Maraş Y. Plasma netrin-1 levels in Familial Mediterranean fever: a potential biomarker?. *J Exp Clin Med.* 2022;39:1202-6.
25. Ajeganova S, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis: Seronegative and seropositive RA: alike but different?. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:8-9.
26. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol.* 1999;26:966-70.
27. Kerget B, Afşin DE, Kerget F, et al. Association of plasma netrin-1 level with inflammatory balance and comorbidities in patients with acute exacerbation of COPD. *Tuberk Toraks.* 2021;69:30-8.
28. Sun H, Zhu Y, Pan H, Chen X, Balestrini JL, Lam TT. Netrin-1 Regulates Fibrocyte Accumulation in the Decellularized Fibrotic Sclerodermatous Lung Microenvironment and bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1251-61.
29. Gao R, Peng X, Perry C, Sun H, Ntokou A, Ryu C. Macrophage-derived netrin-1 drives adrenergic nerve-associated lung fibrosis. *J Clin Invest.* 2021;131:e136542.
30. Bhattacharya S, Aggarwal A. M2 macrophages and their role in rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 2019;39:769-80.
31. Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, Kalergis AM. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology.* 2018;154:186-95.
32. Ranganathan P, Mohamed R, Jayakumar C, Ramesh G. Guidance cue netrin-1 and the regulation of inflammation in acute and chronic kidney disease. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:525891.
33. Zhang Y, Chen P, Di G, Qi X, Zhou Q, Gao H. Netrin-1 promotes diabetic corneal wound healing through molecular mechanisms mediated via the adenosine 2B receptor. *Sci Rep.* 2018;8:1-12.
34. Ranganathan PV, Jayakumar C, Ramesh G. Netrin-1-treated macrophages protect the kidney against ischemia-reperfusion injury and suppress inflammation by inducing M2 polarization. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304:948-57.

Non-radyografik aksiyel spondiloartritli ve ankilozan spondilitli kadın hastaların osteoporoz sıklığının karşılaştırılması

Comparison of osteoporosis frequency in female patients with non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis

✉ Bekir Torun¹, ✉ Şükran Erten²

¹Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, non-radyografik aksiyel spondiloartritli (Nr-axSpA) ve ankilozan spondilitli hastalarda osteoporoz sıklığını belirlemek ve bunun klinik önemini araştırmaktır. Yine bu hastalarda osteoporoz sıklığı ile hastalık aktivitesi ve şiddeti arasındaki korelasyon araştırılacaktır.

Yöntem: Çalışmaya Kasım 2013 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'ne başvuran ve Modifiye New York kriterlerine göre tanı konulan ankilozan spondilitli 43 hasta, manyetik rezonans görüntülemesi ile tanı konulan non-radyografik aksiyel SpA'lı 53 hasta ve sağlıklı gönüllü 61 hasta grubu retrospektif olarak dahil edildi.

Bulgular: Ankilozan spondilitli hasta grubunda 7 hastada (%16,3) osteoporoz, 16 hastada (%37,2) osteopeni, 20 hasta (%46,5) normal saptandı. Non-radyografik aksiyel SpA grubunda 4 hastada (%7,5) osteoporoz, 18 hasta (%34,0) osteopeni, 31 hasta (%58,5) normal saptandı. Kontrol grubu toplam 61 hastanın 4'ünde (%6,6) osteoporoz, 28'inde (%45,9) osteopeni saptanırken 29 hastada (47,5%) kemik mineral dansitometri değerleri normal saptandı.

Sonuç: Çalışmamız hem ankilozan spondilit hem de non-radyografik aksiyel SpA grubunda osteoporoz sıklığı birbirine yakın bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Klinikte Nr-axSpA ile takip edilen hastalarda takip dönemlerinde osteoporoz açısından takip edilmesini önerebiliriz. Yapılacak daha fazla hasta sayılı, randomize, prospektif çalışmalar konu hakkındaki bilgilerimizin artmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Aksiyel spondiloartrit, non-radyografik aksiyel spondiloartrit, osteoporoz

Abstract

Objective: The aim of this study is to determine of the frequency of osteoporosis in patient with non-radiographic axial spondyloarthritis (SpA) and ankylosing spondylitis. The correlation between frequency of osteoporosis and disease activity and severity will be investigated in these patient.

Methods: The study retrospectively included 53 patients with non-radiographic axial SpA, 43 patients with ankylosing spondylitis diagnosed according modified new york criteria and 61 healthy volunteers, who had admitted to the Ankara Atatürk Research hospital rheumatology department between november 2013 and may 2015.

Results: In the patient group with Ankylosing spondylitis, osteoporosis was detected in 7 patient (16.3%) osteopenia was detected in 16 patient (37.2%) and 20 patient is normal (46.5%). In the non-radiographic axial SpA group 4 patient had osteoporosis (7.5%), 18 patient (34.0%) had osteopenia and 31 patient (58.5%) had normal. Osteoporosis was detected in 4 (6.6%) of the total 61 patient in the control group, osteopenia was detected in 28 (45.9%), while bone mineral densitometry was normal in 29 patient (47.5%).

Conclusion: In our study frequency of osteoporosis in both ankylosing spondylitis and non-radiographic axial SpA was found to be close and no statistically significant difference was observed. We can recommend that who are followed up with non-radiographic axial SpA be screened for osteoporosis during the follow-up periods. Randomized, prospective studies with a large number of patients will increase our knowledge on this subject.

Keywords: Axial spondyloarthritis,, non-radiographic axial spondyloarthritis, osteoporosis

İletişim / Correspondence: Dr. Bekir Torun, Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye
Tel.: +90 541 270 40 50 E-posta: drbekirtorun@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9117-9514
Geliş Tarihi / Received: 03.04.2024 Kabul Tarihi / Accepted: 27.06.2024



Atıf / Cite this article as: Torun B, Erten Ş. Comparison of osteoporosis frequency in female patients with nonradiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. Ulus Romatol Derg. 2024;16(2):51-56

Giriş

Spondiloartritler (SpA) ortak klinik ve genetik özellikleri olan bir grup hastalık olarak tanımlanır. Bu grup içerisinde ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit, psöriatik artrit, juvenil başlangıçlı spondiloartrit ve non-radyografik aksiyal spondiloartrit (Nr-axSpA) yer alır. Bu hastalıkların benzer klinik bulguları ve genetik yatkınlıkları olması nedeniyle ortak patogeneze bağlı olabilecekleri düşünülebilir.^[1] Aksiyel spondiloartrit (axSpA), genellikle 45 yaşından önce kronik sırt ağrısı olarak ortaya çıkan, omurganın potansiyel olarak engelleyici enflamatuvar bir artritidir. Nr-axSpA direkt radyografi ile sakroiliit bulguları gösterilemeyen, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kemik iliği ödemi (aktif sakroiliit) saptanabilen SpA olgularını ifade eder. Ülkemizde yapılan bir çalışmada aksiyel SpA sıklığı %1,3, AS sıklığı 0,5 olarak bulunmuştur.^[2]

Osteoporoz dünya çapında yaygındır ve yaklaşık 200 milyon kişiyi etkilemektedir; görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta ve kadınlar arasında daha sık görülmektedir. Genetik faktörler, yaşam tarzı ve tıbbi öykü de osteoporoz görülme sıklığını etkileyen önemli faktörlerdir.^[3] Türkiye’de de toplum giderek yaşlanmakta ve dolayısıyla osteoporoz önemli bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır. Türkiye’de 2010 yılında yapılmış FRAKTÜRK araştırmasında, Türkiye’de 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50’sinde osteopeni ve %25’inde osteoporoz saptanmıştır. Bu oran, 50 yaş üstündeki kadınlarda %12,9 ve erkeklerde %7,5’tir.^[4]

AS artmış kemik döngüsü ve sistemik enflamasyon ile ilişkilidir. Osteoporoz, azalmış kemik mineral yoğunluğu açısından AS hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. AS’li hastalarda %19 ila %62 arasında değişen oranlarda osteoporoz bildirilmiştir.^[5] Ancak sıklıkla yeterince önemsenmez, AS’de osteoporoz insidansına ilişkin çalışmalar sınırlıdır ve küçük kohortlara dayanmaktadır.^[6] Osteoporozun erken tanı ve tedavisi kırık riskinin azaltılmasına ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine yardımcı olabilir. AS’de kemik kaybı (osteopeni veya osteoporoz) iyi bilinmektedir, ancak Nr-axSpA’da kemik durumu belirsizdir.

Bu çalışmanın amacı, Nr-axSpA hastalarında osteoporoz sıklığını belirlemek AS tanısı ile takip edilen hastalar ve normal popülasyon ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Protokolü

Çalışmaya Kasım 2013 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği’ne başvuran ve Modifiye New York kriterlerine^[7] göre tanı konulan AS’li 43 hasta, MRG ile tanı konulan

Nr-axSpA’li 53 hasta ve sağlıklı gönüllü 61 hasta grubu retrospektif olarak dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeleri için hastaların kemik mineral dansitometri (KMD) yapılmış olması ve KMD’nin yapıldığı tarihten önce veya sonraki bir ay içinde, serum kreatinin, albümin, kalsiyum, fosfor, PTH, ALP ve 25(OH)D3 düzeyleri bakılmış olması şartı arandı. Hastalar D vitamini açısından değerlendirilirken, 25(OH)D3 düzeyinin <20 mcg/L olması D vitamini eksikliği, 20-30 mcg/L olması ise D vitamini yetersizliği olarak kabul edildi.^[8] Çalışmaya alınan hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, başvuru anındaki yakınması, sigara kullanım öyküsü, aldığı tedaviler, kortikosteroid kullanımı, alkol kullanım öyküsü, ailesinde osteoporotik kırık öyküsü ve sekonder osteoporoz neden olabilecek hastalık öyküsü tarandı. Sağlıklı kontrol grubuna ailesinde osteoporotik kırık öyküsü olan ve bu nedenle DEXA yapılan kişiler alındı. Hastaların ayak grafisi, sakroiliak grafisi ve sakroiliak MRG görüntülemeleri değerlendirildi. AS hastalarının başvuru anında aktivasyonları değerlendirildi. Hastalık aktivasyonunu değerlendirmede, Bath Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index - BASDAI*) ile sabah tutukluğu kullanıldı.^[9] BASDAI hali hazırda en yaygın kullanılan hastalık aktivite indeksidir. Yukarıda belirtildiği gibi uygulanan test sonrası elde edilen skor 0-3 arasında ise hafif, 3,1-5 arasında ise orta, 5,1-7 arasında ise şiddetli ve 7,1-10 arasında ise hastalık çok şiddetli olarak belirlenir. Genel pratik uygulamada 4 ve üzeri skora sahip hastalar aktif, altındakiler ise inaktif olarak değerlendirilir. Ayrıca hastanın başvurusundaki romatoid faktör, anti-nükleer antikor, anti-siklik sitrillenmiş peptid, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), ekstraktable nükleer antijen antikorlar paneli, biyokimya, hemogram değerleri değerlendirmeye alındı. Hastalık aktivitesi ve T-skoru ve Z-skoru arasındaki ilişki değerlendirildi. Yaş gruplarına göre dağılım incelendi. Hastaların Fracture Risk Assessment Toll (FRAX) yani kişinin 10 yıllık kırık riski değerlendirilmesi <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp> adresinden yararlanılarak hesaplandı. Hastaların FRAX skorları hesaplanırken hesaplama aracında kullanılan yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, alkol kullanımı, sigara kullanımı, ailede osteoporotik kırık öyküsü, KMD değerleri ve sekonder osteoporoz neden hastalık öyküsü hastaların dosyaları taranarak hesaplandı ve 10 yıllık riski hesaplandı. Hastaların 10 yıllık osteoporotik kalça kırığı riski hesaplandı.

Hastalar ve kontroller çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı olarak onamaları alındı. Çalışma için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 15.04.2015 tarih ve 94 sayılı kararı ile onay alındı.

Dışlanma Kriterleri

- Daha önce osteoporoz tanısı alıp, bisfosfonat, östrojen-testesteron, selektif östrojen reseptör modülatörü, teriparatid, kalsitonin, denosumab grubu ilaçlardan birini kullanmış olmak,
- Osteoporoza neden olabilecek antiepileptik ilaç, heparin, gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti, tiazolidinedionlar, lityum, kortikosteroid, sigara ve alkol kullanmış olmak,
- Sekonder osteoporoz nedeni olabilecek genetik, endokrin, hematolojik ve gastrointestinal hastalıklardan birine sahip olmak; tirotoksikoz, yeme bozuklukları, Cushing sendromu, hiperparatiroidi, tip 1 diabetes mellitus, enflamatuvar barsak hastalığı, kronik karaciğer parankim hastalığı, çölyak hastalığı, malabsorbsiyon sendromları, lösemi, lenfoma, multiple miyelom, hemokromatoz, talasemi, orak hücreli anemi, organ transplantasyonu.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for Social Science (SPSS) 20.0 U.S paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma (SS) ya da ortanca (en küçük-en büyük) olarak gösterildi. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiş olup, ROI ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal-Wallis testi ile incelendi. Tek yönlü varyans analizi veya Kruskal-Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla post hoc Tukey veya Conover'in çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un ki-kare testi ile değerlendirildi. Sonuçlar değerlendirildiğinde, $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

AS'li 43 hastanın yaş ortalaması $50,91 \pm 8,4$ (SS) idi. Bu hastalardan 22 kişi (%51,2) premenapozal iken 21 hasta (%48,8) postmenapozal dönemde idi. Nr-axSpA grubunda 53 hastada yaş ortalaması $52,25 \pm 8,9$ (SS) olarak belirlendi. Bu hastalardan 20'si (%37,7) premenapozal ve 33 hasta (%62,3) postmenapozal dönemde idi. Sağlıklı kontrol grubunda çalışmaya alınan 61 hastanın yaş ortalaması $50,62 \pm 8,9$ (SS) idi. Bu hastalardan 35'i premenapozal dönem (%57,4) 26'sı (%42,6) postmenapozal dönemde idi. Gruplar arasında yaş ile anlamlı fark saptanmadı ($p=0,86$) (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen toplam 51 hastanın dual X-ray absorpsiyometri ile yapılan KMD ölçümleri değerlendirildi. Tüm hastaların hem femur hem de lomber vertebra bölgelerinin ölçüm sonuçları mevcuttu. AS'li hasta grubunda 7 hastada (%16,3) osteoporoz, 16 hastada (%37,2) osteopeni, 20 hasta (%46,5) normal saptandı. Nr-axSpA grubunda 4 hastada (%7,5) osteoporoz, 18 hasta (34,0) osteopeni, 31 hasta (%58,5) normal saptandı. Kontrol grubu toplam 61 hastanın 4'ünde (%6,6) osteoporoz, 28'inde (%45,9) osteopeni saptanırken 29 hastada (47,5) KMD değerleri normal saptandı. T-skoru AS grubunda $-1,3 \pm 0,95$ kontrol grubunda $-1,0 \pm 0,73$, nr-axSpA grubunda $-1,03 \pm 0,82$ olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Z-skoru açısından bakıldığında AS grubunda $-1,2 \pm 0,94$ Nr-axSpA $-0,85 \pm 0,84$, kontrol grubunda $-0,96 \pm 0,61$ olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

AS grubunda parathormon (Pth) düzeyi $61,1 \pm 28,89$, Nr-axSpA grubunda $54,92 \pm 16,9$, kontrol grubunda $56,07 \pm 18,2$ saptandı, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,24$). Serum 25(OH)D3 AS ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,03$). Nr-axSpA ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$). Ca düzeyleri açısından kontrol grubunda $9,3 \pm 0,95$ AS grubunda $9,5 \pm 0,4$ Nr-axSpA grubunda $9,47 \pm 0,47$ olarak saptandı. Üç grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,18$). Fosfor düzeyi açısından bakıldığında AS grubunda $3,2 \pm 0,45$ Nr-axSpA

Tablo 1. Demografik özellikleri

	Yaş	Premenapoz	Postmenapoz	Sedim	CRP	BASDAI	Süre (yıl)	HLA-B27
Nr-axSpA	52,25	n=20 %37,7	n=33 %62,3	28,4	3,33	5,66	7,14	n=2 poz n=16 neg
AS	50,9	n=22 %51,2	n=21 %48,8	29,8	4,12	5,05	4,56	n=12 poz n=10 neg
Kontrol	50,6	n=35 %57,4	n=26 %42,6	21,6	3,16	-	-	

AS: Ankilozan spondilit, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite indeksi, CRP: C-reaktif protein, HLA: İnsan lökosit antijeni, Neg: Negatif, Nr-axSpA: Non-radyografik aksiyal spondiloartrit, Poz: Pozitif

grubunda 3,46±0,49 kontrol grubunda 3,4±0,58 olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,27) (Tablo 3).

BASDAI kullanılarak yapılan Pearson korelasyon testi kullanılarak yapılan T-skoru ve BASDAI skoru arasında korelasyon saptanmadı (p=0,9, r=0,012). Z-skoru ve BASDAI arasında korelasyon saptanmadı (p=0,37, r=-0,091). BASDAI ve osteoporoz açısından anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,46). BASDAI AS grubunda 5,05±2,14 Nr-axSpA grubunda 5,66±2,19. BASDAI 4 göre Nr-axSpA ve AS grubunda anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,19).

FRAX yani kişinin 10 yıllık kırık riski değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,22).

Tartışma

Bu çalışmayı planlanmamızdaki amacımız Nr-axSpA hastalarında da osteoporozun sıklığının arttığını ve radyolojik hasar gelişen diğer hastalıklar kadar bu konuya önem verilmediği düşünerek tasarladık. Bu konuda literatüre katkıda bulunmayı amaçladık. Çalışmamızın sonunda benzer osteoporoz oranlarını olduğu gördük. AS'li hastaların erken ve hafif formlarında bile osteoporoz sıklığı artmıştır ve demineralizasyon süreci hastalığın ileri evrelerine kadar devam eder.^[10] AS'li hastalarda osteoporoz sıklığının artışına yönelik yapılan çalışmalarda serum tümör nekroz faktör (TNF)- α , TNF- β ve interlökin-1 gibi sitokinlerin seviyelerinin arttığı saptanmış ve bu sitokinlerin osteoklast aktive edici faktörler olduğu saptanmıştır.^[11,12] Belirgin immobilizasyon gelişmeden önce hastalığın erken dönemlerinde omurgada ve femur proksimalinde kemik mineral yoğunluğu azaldığı saptanır.

AS'li hastalarda osteoporoz gelişimine katkıda bulunan bir diğer faktör de tedavide kullanılan kortikosteroidlerdir. Çalışmaya dahil edilen 43 AS tanılı hasta grubunda 7 hastada (%16,3) osteoporoz, 16 hastada (%37,2) osteopeni, 20 hasta (%46,5) normal saptandı. Bessant ve Keat^[13] yaptıkları literatür taramaları sonucunda AS hastalarındaki osteoporoz yaygınlığının %18-62 arasında olduğunu bildirmişlerdir. Ghozlanı ve ark.^[14] 80 AS hastasında %25 osteoporoz ve %18,8 vertebral kırık olduğunu bildirdiler. Bizim çalışmamızda osteoporozun daha az oranda saptanması çalışmaya daha genç bir popülasyonu dahil etmemiz, osteoporozu neden olabilecek sigara, alkol kullanmayan, ailesinde osteoporotik kırık öyküsü olmayan, sekonder osteoporoz neden olabilecek başka bir hastalığı olmayan ve tedavide steroid kullanımı olmayan hastaların dahil edilmesi olabilir.

Nr-axSpA hasta grubunda 4 hastada (%7,5) osteoporoz 18 hasta (34,0) osteopeni 31 hasta (%58,5) normal saptandı. Malochet-Guinamand ve ark.^[15] yapmış olduğu çalışmada da benzer osteoporoz ve osteopeni oranları izlenmiştir. Ferjani ve ark.^[16] yaptığı 40 hasta ile yapmış olduğu çalışmada 12 (%30) hastada osteoporoz 18 (%45) hastada osteopeni izlendi. Kontrol grubu toplam 61 hastanın 4'ünde (%6,6) osteoporoz 28'inde (%45,9) osteopeni saptandı, 29 hastada (47,5) normal KMD değerleri saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında benzer sonuçlar olması hastalığın erken dönemde teşhisi olabilir veya tedavi kortikosteroidlerin kullanılmaları olabilir. Hem Nr-axSpA hem de AS'li hastalarda özellikle spinal tutulumu olan hastalarda görülebilir. Sindesmofit oluşumu KMD ölçümünde yanlış yüksek ölçümlere neden olabilir. Muntean ve ark.^[17] da sindesmofiti olan hastalarda

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının KMD sonuçları

	Osteoporoz	Osteopeni	Normal	T-skoru	Z-skoru
Nr-axSpA	n=4 %7,4	n=18 %33,9	n=31 %58,5	-1,03±0,82	-0,85±0,84
AS	n=7 %16,3	n=16 %37,2	n=20 %46,5	-1,3±0,95	-1,2±0,94
Kontrol	n=4 %6,6	n=28 %45,9	n=29 %47,5	-1,0±0,73	-0,96±0,61

AS: Ankilozan spondilit, KMD: Kemik mineral dansitometri, Nr-axSpA: Non-radyografik aksiyal spondiloartrit

Tablo 3. Hastaların laboratuvar tetkiklerinin sonuçları ve referans aralıkları

	Referans Aralık	AS	Nr-axSpA	Kontrol	p-değeri
Parathormon	12-88 pg/mL	61,1 pg/mL	54,92 pg/mL	56,07 pg/mL	p=0,12
Serum 25(OH)D3	>30 mcg/L	15,7 mcg/L	17,1 mcg/L	11,6 mcg/L	p=0,24 (AS - Nr-axSpA) p=0,03 (As-K) p<0,001 (Nr-axSpA-K)
Serum kalsiyum	8,6-10,2 mg/dL	9,5 mg/dL	9,47 mg/dL	9,3 mg/dL	p=0,18
Serum fosfor	2,7-4,5 mg/dL	3,2 mg/dL	3,46 mg/dL	3,4 mg/dL	p=0,27

AS: Ankilozan spondilit, Nr-axSpA: Non-radyografik aksiyal spondiloartrit

PA spinal KMD'nin daha yüksek olduğunu tespit ettiler. Çalışmamızda hastalar sindesfomit görülen hastalar olarak ayrı grupta belirtilmedi çalışma bu yönden bir kısıtlılık göstermektedir.

Hastaların birbirine yakın yaş grubu özelliğinde olmasına dikkat edildi. AS'li hasta grubunda yaş ortalaması 50,91±8,4 (SS) idi. Ülkemizde yapılan TRASD çalışmasında AS hastalarının yaş ortalaması 39±10,7 yıl olarak bulunmuştur. [18] Bu hastalardan 22 kişi (%51,2) premenapozal iken 21 hasta (%48,8) postmenapozal dönemde idi. Grubunda 53 hastada yaş ortalaması 52,25±8,9 (SS) olarak belirlendi. Bu hastalardan 20 tanesi (%37,7) premenapozal ve 33 hasta (%62,3) postmenapozal dönemeydi. Sağlıklı kontrol grubunda çalışmaya alınan 61 hastanın yaş ortalaması 50,62±8,9 (SS) idi. Bu hastalardan 35'i premenapozal dönem (%57,4) 26'sı (%42,6) postmenapozal dönemeydi. Gruplar arasında yaş ile anlamlı fark saptanmadı (p=0,86). Grupların yaş ortalamalarının ve pre-post menapoz durumlarının birbirine yakın olması çalışmamızda araştırdığımız osteoporoz sıklığını etkilememesi açısından anlamlıdır. Yaş ve menapoz durumu osteoporozu etkileyen en önemli faktörlerdendir.

BASDAI kullanılarak yapılan T-skoru ve BASDAI skoru arasında korelasyon saptanmadı (p=0,9, r=0,012). Z-skoru ve BASDAI arasında korelasyon saptanmadı (p=0,37, r=-0,091). BASDAI ve osteoporoz açısından anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,46). BASDAI AS grubunda 5,05±2,14 Nr-axSpA grubunda 5,66±2,19. BASDAI 4 göre Nr-axSpA ve AS grubunda anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,19). Bazı çalışmalarda ilişki olmadığı bildirilirken bazılarında düşük spinal KMD'nin ESH, CRP ve BASDAI gibi aktivite göstergeleriyle ilişkili olduğu belirlenmiştir.^[14,19,20] Bizim çalışmamızda BASDAI osteoporoz arasında ilişki olmaması hastalık başvuru dönemlerinde hastalık aktivitesinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Hasta aktif hastalık döneminde de başvurabilir. Ayrıca BASDAI hastanın yakınmalarına göre düzenlenen aktivite indeksidir, hastaların verdiği yanıtlara göre düzenlendiğinden subjektif bir değerlendirmedir.

Bu çalışmamızda Nr-axSpA ve AS hastalarının klinik, demografik özellikleri, osteoporoz sıklığı, FRAX ile 10 yıl içerisinde kalça kırığı insidansları ve hastalık aktivitesinin osteoporozu etkileri değerlendirildi. Çalışmamızda esas hedefimiz osteoporozun sıklığı klinik çalışmalar ile ortaya konmuş olan AS yanında Nr-axSpA hasta grubunda da görülebileceği bu durumun klinik değerlendirmelerde göz önünde bulundurulmasına vurgu yapmaktı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın kısıtlılıkları; retrospektif olması, çalışmanın küçük bir hasta grubu ile yapılmış olması, bazı bilgilerin

hastaların sözel ifadelerine göre yapılması ve objektif olmaması, hastaların başvuru dönemine göre D vitamini, PTH gibi değerlerin değerlendirilmesi mevsimsel farklılıkların gözetilmemesi olabilir. Ayrıca hastalık başvuru döneminde hastalık aktivitelerin farklı dönemlerinde olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Nr-axSpA hasta grubunda AS kliniğine ilerleyecek hastaların oranı tam olarak bilinmemesi bir diğer kısıtlılığı oluşturmaktadır.

Sonuç

Çalışmamız hem AS hem de Nr-SpA grubunda osteoporoz sıklığı birbirine yakın bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Klinik yararlılığı olarak Nr-axSpA ile takip edilen hastalarda takip dönemlerinde osteoporoz açısından takip edilmesini önerebiliriz. Yapılacak daha fazla hasta sayılı, randomize, prospektif çalışmalar konu hakkındaki bilgilerimizin artmasını sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.04.2015 tarih ve 94 sayılı kararı ile onay alındı.

Hasta Onayı: Hastalar ve kontroller çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı olarak onamı alındı.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ş.E., Dizayn: Ş.E., Veri Toplama veya İşleme: B.T., Analiz veya Yorumlama: B.T., Literatür Arama: B.T., Yazan: B.T., Ş.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377:2127-37.
2. Onen F, Solmaz D, Cetin P, et al. Prevalence of Inflammatory Back Pain and Axial Spondyloarthritis Among University Employees in Izmir, Turkey. *J Rheumatol*. 2015;42:1647-51.
3. Mei J, Hu H, Ding H, et al. Investigating the causal relationship between ankylosing spondylitis and osteoporosis in the European population: a bidirectional Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023;14:1163258.
4. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int*. 2012;23:949-55.
5. van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1529-35.
6. Sharif K, Tsur AM, Ben-Shabat N, Watad A, Cohen AD, Amital H. The risk of osteoporosis in patients with ankylosing

- spondylitis-A large retrospective matched cohort study. *Med Clin (Barc)*. 2023;160:373-378. English, Spanish.
7. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-8.
 8. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19:73-8.
 9. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21:2286-91.
 10. Poole KE, Compston JE. Osteoporosis and its management. *BMJ*. 2006;333:1251-6.
 11. Gowen M, Mundy G. Actions of recombinant interleukin 1, interleukin 2, and interferon- γ on bone resorption in vitro. *J Immunol*. 1986;136:2478-82.
 12. Heath J, Saklatvala J, Meikle M, Atkinson S, Reynolds J. Pig interleukin 1 (catabolin) is a potent stimulator of bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1985;7:95-7.
 13. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. 2002;29:1511-9.
 14. Ghozlani I, Ghazi M, Nouijai A, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*. 2009;44:772-6.
 15. Malochet-Guinamand S, Pereira B, Tatar Z, et al. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in spondyloarthritis and prevalence of vertebral fractures. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18:357.
 16. Ferjani HL, Boudriga O, Nessib DB, Kaffel D, Maatallah K, Hamdi W. Probability of the 10-year Risk of Hip and Major Osteoporotic Fracture in Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rev*. 2024;20:82-7.
 17. Muntean L, Rojas-Vargas M, Font P, Simon SP, Rednic S, Schiotis R. Relative value of the lumbar spine and hip bone mineral density and bone turnover markers in men with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011;30:691-5.
 18. Bodur H, Ataman S, Buğdayci DS, et al; Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği [TRASD] (Turkish League Against Rheumatism) Ankylosing Spondylitis [AS] Study Group. Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. *Rheumatol Int*. 2012;32:169-176.
 19. Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis - prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res Ther*. 2012;14: R108.
 20. Hayal G, Nilgün Ü, Veli EB, et al. Assessment of the Relationship Between Bone Mineral Density and Disease Activity in Ankylosing Spondylitis Patients with Osteopenia. *Turk J Osteoporos*. 2013;19:0-0.

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 başlayan her hastada ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Monoartrit ile başlayan 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 uzlaşılmış 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 artritli 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	
Tutulmuş patneri (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	
Tutulmuş 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 convertin enzim, ALP: Alkalen 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 artrit 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 negatifliği, 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 granülomatöz 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.

Disease and treatment-related comorbidities in rheumatoid arthritis

Romatoid artritte hastalık ve tedavi ilişkili komorbiditeler

Özlem Doğan Ağbuga¹, Emine Duygu Ersözlü²

¹University of Health Sciences Türkiye, Van Training and Research Hospital, Clinic of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Van, Türkiye

²Adana City Training and Research Hospital, Clinic of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Adana, Türkiye

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, progressive disease affecting systemic connective tissues, including synovial membranes in joints and extra-articular systems. The global prevalence is estimated between 0.5% and 2%, with a higher incidence observed in women, individuals with a family history, and smokers. The disease's etiology is primarily attributed to immune processes in the synovial membrane and fluid of joints. Importantly, RA is a systemic condition affecting joints, organs, and systems, including the cardiovascular, renal, pulmonary, and neuropsychiatric systems. In one study, 40% of RA patients experienced complications, with a significant incidence of 8.3% among those with cardiovascular disease, interstitial lung disease, osteoporosis, and metabolic syndrome. Sustained inflammation and immune dysregulation, hallmark features of RA, significantly contribute to the onset and progression of associated comorbidities. Comorbidities frequently coexisting with RA encompass cardiovascular diseases, pulmonary disorders, osteoporosis, malignancies, and infections. Such comorbidities exert a direct impact on patient quality of life, functional capacity, and mortality rates. The emergence of these comorbid conditions is not solely attributable to the disease itself but may also be influenced, either positively or negatively, by the therapeutic agents employed.

Keywords: Rheumatoid arthritis, comorbidity, treatment

Öz

Romatoid artrit (RA), eklemlerdeki sinoviyal membranlar ve eklem dışı sistemler de dahil olmak üzere sistemik bağ dokularını etkileyen kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Küresel prevalansın %0,5 ile %2 arasında olduğu tahmin edilmektedir; kadınlarda, aile öyküsü olanlarda ve sigara içenlerde daha yüksek bir insidans gözlenmektedir. Hastalığın etiyojisi öncelikle sinoviyal membrandaki ve eklem sıvısındaki bağışıklık süreçlerine atfedilir. RA, kardiyovasküler, renal, pulmoner ve nöropsikiyatrik sistemler de dahil olmak üzere eklemleri, organları ve sistemleri etkileyen sistemik bir hastalıktır. Yapılmış bir çalışmada RA tanılı hastaların %40'ında komplikasyon görülmüş olup bunların arasında kardiyovasküler hastalık, interstisyel akciğer hastalığı, osteoporoz ve metabolik sendromu görülme insidansı %8,3 saptanmıştır. RA'nın ayırt edici özellikleri olan sürekli enflamasyon ve immün düzensizlik, ilişkili komorbiditelerin başlangıcına ve ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunur. RA'ya sıklıkla eşlik eden komorbiditeler kardiyovasküler hastalıklar, akciğer hastalıkları, osteoporoz, maligniteler ve enfeksiyonlardır. Bu tür komorbiditeler hastanın yaşam kalitesi, fonksiyonel kapasitesi ve mortalite oranları üzerinde doğrudan etkili bulunmuştur. Bu komorbid durumların ortaya çıkması yalnızca hastalığın kendisine atfedilemez; kullanılan terapötik ajanlar tarafından da olumlu veya olumsuz etkilenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, komorbidite, tedavi

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, progressive disease affecting systemic connective tissues, including synovial membranes in joints and extra-articular systems. The global prevalence is estimated between 0.5% and 2%,

with a higher incidence observed in women, individuals with a family history, and smokers.^[1] The disease's etiology is primarily attributed to immune processes in the synovial membrane and fluid of joints. Cytokines such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin (IL)-1, and IL-6 released from synovial macrophages induce inflammation,

Correspondence / İletişim:

Özlem Doğan Ağbuga MD, University of Health Sciences Türkiye, Van Training and Research Hospital, Clinic of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Van, Türkiye

Phone: +90 536 683 41 71 E-mail: dr.ozlem33@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4998-9177

Received / Gelis Tarihi: 02.03.2024 Accepted / Kabul Tarihi: 08.05.2024



Cite this article as / Atıf: Doğan Ağbuga Ö, Ersözlü ED. Disease and treatment-related comorbidities in rheumatoid arthritis. Ulus Romatol Derg. 2024;16(2):64-72

leading to bone erosion.^[2] Importantly, RA is a systemic condition affecting joints, organs, and systems, including the cardiovascular, renal, pulmonary, and neuropsychiatric systems. In one study, 40% of RA patients experienced complications, with a significant incidence of 8.3% among those with cardiovascular disease (CVD), interstitial lung disease, osteoporosis, and metabolic syndrome.^[3]

Sustained inflammation and immune dysregulation, hallmark features of RA, significantly contribute to the onset and progression of associated comorbidities.^[4,5] Comorbidities frequently coexisting with RA encompass CVDs, pulmonary disorders, osteoporosis, malignancies, and infections. Such comorbidities exert a direct impact on patient quality of life, functional capacity, and mortality rates. The emergence of these comorbid conditions is not solely attributable to the disease itself but may also be influenced either positively or negatively by the therapeutic agents employed. Following the advent of traditional conventional disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), TNF- α inhibitors have been developed to target the inflammatory pathways and cytokines integral to the disease's etiopathogenesis.

Furthermore, the recent introduction of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) [biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs)] and targeted synthetic DMARDs [targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs)] into treatment regimens have facilitated the suppression of inherent inflammation, therefore enhancing disease control and mitigating the risk of comorbidity development due to unchecked inflammation. However, the prohibitive cost of these novel agents has resulted in varying degrees of access limitations within national healthcare economies.^[6,7] Concurrently, the complexities of managing disease-associated comorbidities likewise impose a significant financial burden on national healthcare systems. This review aims to summarize RA-associated comorbidities considering existing scientific literature.

Cardiovascular Disease

CVD is the leading cause of mortality among patients with RA. Compared to age- and sex-matched individuals from the general population, patients with RA have a 1.5- to 2.5-fold increased risk of developing CVD.^[8] CVD encompasses coronary artery disease, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, congestive heart failure, and associated risk factors like hypertension and dyslipidemia. A meta-analysis by a Canadian research group found the CVD mortality rate was 50% higher in RA patients compared to the general population, exceeding mortality from other comorbidities.^[9,10] RA-associated chronic inflammation,

along with traditional CVD risk factors and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and corticosteroids (CS), all contribute to the heightened CVD risk.^[11] The prevalence of CVD risk factors, including smoking, hypertension, insulin resistance, dyslipidemia, and obesity, is substantially increased in the RA population compared to the public.^[12] Meta-analyses have demonstrated regular use of CS and NSAIDs increases cardiovascular events among RA patients.^[13]

The underlying mechanism of increased CVD risk in RA involves inflammation-mediated endothelial dysfunction and loss of vascular elasticity. Changes in structural proteins of the vasculature accelerate atherosclerosis, which can be detected by measuring carotid intima-media thickness.^[14] Elevated serum C-reactive protein (CRP) levels and higher disease activity also increase CVD risk. The presence of rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) correlates with more frequent cardiovascular events.^[15] Compared to the general population, RA patients have a 2- to 3-fold increased risk of myocardial infarction, a 2-fold increased risk of heart failure and sudden cardiac death, and a 1.7-fold increased risk of stroke.^[16] In evaluating individual CVD risk independent of RA, variables such as age, gender, smoking status, blood pressure, lipid profile, and diabetes mellitus are considered. These parameters are incorporated into the Framingham and Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) algorithms to assess a 10-year CVD risk.^[17,18] The European Society of Cardiology (ESC) advocates for a quinquennial CVD screening for patients.^[19] According to SCORE, risk stratification is categorized as low risk for scores below 5%, moderate risk for scores between 5-10%, high risk also between 5-10%, and very high risk for scores exceeding 10%.

For patients with a 10-year cardiovascular risk of 10% according to Framingham risk scoring and 5% per SCORE, both lifestyle modifications and lipid-lowering agents are advised.^[17,18] Importantly, lifestyle interventions are universally endorsed for all patients irrespective of risk level. In addition, the ESC specifically advocates for risk stratification in hypertensive patients, recommending the incorporation of antihypertensive medications for those with grade 2 hypertension or grade 1 coupled with high CVD risk.^[19] While the 2009 European League Against Rheumatism guidelines recommended a 1.5-fold multiplication factor for calculating total CVD risk in RA patients with a disease duration exceeding ten years, RF or anti-CCP positivity, and extra-articular manifestations,^[20] the 2016 update expanded these criteria. It now advises applying this factor even in newly diagnosed RA patients with elevated CVD risk irrespective of the disease stage or extra-

articular involvement.^[21] Carotid ultrasonography serves as a screening tool for asymptomatic atherosclerotic plaques, the presence of which may foretell future acute coronary events.^[14] Effective disease control and suppression of inflammation significantly mitigate CVD risk. csDMARDs, particularly methotrexate, and bDMARDs, especially TNF inhibitors, have proven efficacious in this regard.^[15] Conversely, a study on tofacitinib among tsDMARDs revealed a higher rate of major adverse cardiovascular events in individuals over 50 with one or more cardiovascular risk factors compared to those on TNF inhibitors.^[22,23]

Moreover, NSAIDs frequently used in RA treatment regimens carry their own cardiovascular risks. While naproxen exhibits a safer risk profile, diclofenac is contraindicated in various cardiac conditions. Recent evidence extends similar caution to the use of ibuprofen.^[21] Beyond CVD, RA patients may also experience various forms of cardiac involvement such as pericardial effusion, valve nodules, and structural and functional left ventricular changes, collectively termed “silent rheumatoid heart disease”.^[24,25]

Lung Involvement

Another substantial comorbidity in RA is extra-articular pulmonary involvement. Remarkably, between 60-80% of RA patients develop complications related to the lungs.^[26] These complications can affect various lung structures, including airways, parenchyma, vascular formations, and pleura. Within the airways, one can find conditions such as bronchiolitis, bronchiectasis, cricoarytenoid arthritis, and rheumatoid nodules. Furthermore, the lung parenchyma may be affected by various forms of interstitial lung disease (ILD), including usual interstitial pneumonia (UIP), non-specific interstitial pneumonia (NSIP), and organizing pneumonia.^[25] Vascular complications, including pulmonary hypertension and vasculitis, are also not uncommon. Additionally, pleural diseases like pleuritis, pleural effusion, pneumothorax, and empyema are observed. Beyond these more direct complications, patients also face secondary risks such as drug toxicity, infections, and amyloidosis. Of these, parenchymal involvement is particularly concerning as it manifests the highest morbidity and mortality rates. Specifically, ILD carries a significant mortality rate of 10-20%.^[2] A high-resolution lung tomography (HRCT) study identified four major lung disease patterns in RA. UIP was found in 37% of cases, NSIP in 30%, obliterative bronchiolitis in 17%, and organized pneumonia in 8%.^[27,28] Intriguingly, although RA predominantly affects women, a 4-fold male predominance has been observed in cases of RA-associated ILD.^[26]

Factors such as heightened disease activity, advanced age, non-pulmonary extra-articular manifestations, and

smoking history significantly contribute to the risk of pulmonary complications in RA. In particular, those with a smoking history exceeding 25 packs per year exhibit an elevated risk.^[29] Moreover, lower baseline measurements of predicted forced vital capacity (FVC) or diffusion capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) -defined as more than a 10% decrease in FVC or over a 15% decrease in DLCO- are associated with an increased risk and higher mortality rates.^[23,26] In the context of bronchiectasis in RA lung involvement, the disease and the immunosuppressive agents used in treatment serve as independent risk factors for developing lower respiratory tract infections.^[30] These agents also carry the risk of inducing pulmonary toxicity, thereby exacerbating morbidity and mortality. For example, methotrexate, a cornerstone in RA treatment, can sporadically lead to interstitial pneumonitis. While estimates are variable, the incidence rate ranges between 0.43-1%, and mortality increases to 17% during a 3-year follow-up of treated patients.^[31-33] Methotrexate-associated pneumonitis is categorized as a hypersensitivity reaction, and the condition often improves with drug discontinuation and the addition of CS. Sulphasalazine, another treatment agent, is also known to cause pneumonitis. In these cases, pulmonary infiltrates and eosinophilia have been observed in half of the affected patients, and there have been documented instances of respiratory failure and death despite drug discontinuation.^[26]

Furthermore, biologic agents account for approximately a 1% rate of ILD development.^[34] ILD's morbidity and mortality rate due to TNF- α inhibitors also stands at 1%, most commonly occurring in patients treated with infliximab.^[34-36] Finally, rituximab has been implicated as another potential source of pulmonary toxicity.

To assess lung-related manifestations in RA, clinicians commonly rely on HRCT, pulmonary function tests, and various markers of disease activity. When it comes to treatment, the core principles revolve around several strategies: Firstly, the suppression of disease activity is achieved using immunosuppressive agents; secondly, any concurrent infections are rigorously managed; thirdly, patients are strongly advised to cease smoking; and finally, in instances where medication leads to complications, the offending drug is discontinued.

Osteoporosis

Osteoporosis (OP) is a bone tissue disorder marked by diminished bone mass and compromised microarchitecture. In the general population, its prevalence ranges from 9-38% in women to 1-8% in men.^[37] For RA patients, the incidence is notably higher, approximately doubling that of the general population and reaching up to 30%- or even

50% in postmenopausal women.^[38] Interestingly, fractures can manifest in RA patients even in the absence of low bone mineral density.^[39] Both OP and RA share key risk factors, namely female gender and smoking. Additional variables contributing to the development of OP in RA encompass genetics, family history, advanced age, postmenopausal status due to estrogen deficiency, CS usage, low body weight, insufficient levels of calcium and vitamin D, immobility, and chronic inflammation. Furthermore, delays in initiating treatment can also exacerbate the condition.^[40] Factors that further elevate the risk of OP and consequent fractures in RA patients include severe disease activity, periarticular bone erosions, a disease duration exceeding ten years, elevated Health Assessment Questionnaire scores, and the presence of autoantibody positivity such as RF and ACPA.^[38]

ACPA positivity is an independent factor for the loss of trabecular bone mass.^[41] One study revealed that RA patients with anti-CCP positivity had a heightened 10-year fracture risk according to the FRAX score.^[42] Both systemic and intra-articular CS commonly used in RA treatment contribute to secondary OP and osteoporotic fractures. Notably, the associated risk intensifies with the duration and dose of CS usage.^[40,43] The likelihood of developing secondary OP is exceptionally high for patients who consume more than 5 mg of CS daily and continue this regimen for over three months.^[44] Additionally, CSs exacerbate the risk of falls and fractures by inducing muscle weakness.^[45] Osteoclasts play a pivotal role in bone loss in RA. The receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) is predominantly expressed in these cells. The ligand for RANK, known as receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL), is found in mesenchymal cells like synovial fibroblasts. Its expression is amplified by proinflammatory cytokines such as TNF- α and IL-6. However, the osteoclastogenic activity of RANKL is inhibited by osteoprotegerin, a member of the TNF superfamily involved in bone remodeling.^[46-48] Any imbalance in the RANK/RANKL/osteoprotegerin axis shifted in favor of RANK/RANKL due to cytokines and inflammation, increasing osteoclastic activity. This then leads to a reduction in bone mineral mass and the onset of osteopenia or OP in RA. Numerous studies indicate that the employment of anti-inflammatory therapies, including DMARDs, mitigates bone loss in RA.^[49,50] The basic underlying mechanism is to control inflammation and prevent bone loss caused by inflammation by suppressing cytokines that increase bone loss as mentioned above.

Regarding the World Health Organization classification, bone mineral density is categorized via T-scores determined through bone mineral densitometry. In this framework, T-scores ranging between -1 and -2.5 are indicative of osteopenia, whereas scores below -2.5 are classified as

OP.^[51] Given these parameters, it is strongly recommended that patients at risk, particularly those utilizing CSs, should incorporate calcium and vitamin D supplements into their regimen. For those diagnosed with OP, the addition of antiresorptive agents-such as bisphosphonates, teriparatide, or denosumab-is advised. To monitor the efficacy of these therapeutic interventions, patients should undergo annual assessments of their bone mineral density.

Malignancy

In a comprehensive meta-analysis encompassing 21 studies, RA was identified as an independent risk factor for lymphoma, doubling the risk of developing this malignancy.^[52] This elevated risk is notably correlated with extended disease duration and high levels of disease activity. It is postulated that this phenomenon could be a lymphoproliferative disorder stemming from the chronic activation of B-cells.^[53] Furthermore, the presence of RF also adds to the risk profile.^[5] A retrospective study involving 84.475 RA patients revealed a significant increase in the risk of lung, liver, and esophageal cancers. In contrast, a reduced risk was observed for prostate, breast, and ovarian cancers.^[54] The elevated risk of lung cancer is often attributed to the smoking habits prevalent among these patients. Interestingly, a decreased risk of colon cancer was noted, which is hypothesized to be linked to the use of NSAIDs.^[52] Among the various lymphoma subtypes, diffuse large B-cell lymphoma is most frequently associated with RA.^[55]

As for the risk factors in terms of treatment agents, a meta-analysis examining 49 studies on TNF inhibitors-a class of treatment agents-found no generalized increase in the risk of malignancies, lymphomas, or non-melanoma skin cancers. However, the analysis did highlight a potential elevated risk of melanoma.^[56] As for Janus kinase inhibitors (JAKi), which have recently been one of the controversial issues in terms of malignancy, a meta-analysis focusing on JAKi, a newer class of treatment agents, revealed no significant difference between JAKi and either placebo or methotrexate regarding increased risk of malignancy. Nevertheless, JAKi was linked to a higher incidence of malignancies when compared to TNF inhibitors.^[57] As scientific data accumulates, we will have more ideas about this subject.

Infection

Severe infections in RA contribute to heightened levels of morbidity and mortality, ranking as one of the top three leading causes of death.^[58,59] Various factors amplify the risk of such infections, including male gender, advanced age, a prolonged history of RA, low educational attainment, suboptimal nutritional status, and obesity.

^[60-67] Several comorbidities further elevate this risk, such as renal dysfunction, pulmonary conditions, pre-existing lung diseases, and diabetes mellitus.^[61,65-70] Elevated disease activity is also intricately linked with a greater likelihood of infection. Patients commonly experience respiratory and urinary tract infections.

Glucocorticoid treatment has been singled out as a factor that heightens infection risk. Existing research indicates that this risk is dose-dependent; specifically, an elevated risk has been identified in patients receiving up to a daily dose of 10 mg of prednisolone.^[71] Contrastingly, available data suggests that the use of csDMARDs, such as methotrexate, does not result in an increased risk of serious infections or associated mortality.^[72] A meta-analysis evaluated the risk of severe infection when methotrexate was added to bDMARDs compared to monotherapy. The findings suggested that adding methotrexate did not elevate the risk of serious infections.^[73] Contrarily, a Japanese cohort study indicated that although methotrexate usage was inversely correlated with the incidence of all infections, it was associated with a heightened risk of pneumocystis pneumonia.^[61] Comparisons between bDMARDs and csDMARDs revealed an augmented risk of infection in the bDMARD group.^[69,74] Further corroborating this, another expansive meta-analysis found that patients treated with standard or high doses of bDMARDs faced an increased risk of infection compared to those administered low doses of bDMARDs.^[74]

The use of TNF inhibitors is associated with an elevated risk of reactivating latent infections. Specifically, a meta-analysis demonstrated a three-fold increase in the risk of tuberculosis reactivation in patients using TNF inhibitors compared to those on a placebo or receiving no treatment.^[75] This risk appears to be mitigated in patients treated with etanercept when compared to those administered adalimumab and infliximab.^[62,76,77] Likewise, rituximab treatment presents a high risk of tuberculosis reactivation.^[62] Additionally, there exists a risk of hepatitis B reactivation under both TNF inhibitor and rituximab treatments.^[78,79] To assess the risk of these severe infections, a scoring system was developed based on the German Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy registry. This scoring model incorporates multiple variables such as age, disability metrics, existing comorbidities like chronic lung disease and renal failure, history of prior infections, failure of previous treatments, and the current treatment regimen.^[80]

Neuropsychiatric Involvement

RA significantly impacts both the central and peripheral nervous systems (PNS). Central nervous system complications predominantly manifest as cervical myelopathy, affecting an

estimated 43-86% of RA patients.^[81-83] Such involvement is generally attributed to pannus bone erosion in the first and second vertebrae, subsequently causing transverse ligament laxation and vertebral instability.^[84] The extent of cervical vertebrae involvement correlates directly with the severity and duration of RA and may present with various symptoms, including occipital headaches, vertigo, paresthesia, and deficits in vision and hearing. Notably, if conditions such as vertebrobasilar insufficiency or brainstem compression are present, failure to intervene promptly may result in a one-year mortality rate as high as 50%.^[82,84] While advanced cases may be discernible through conventional radiography, magnetic resonance imaging remains the gold standard for diagnosis.^[85] Exceptionally severe manifestations, such as meningitis and transverse myelitis, have been reported, the former being more prevalent among patients with a prolonged history of seropositivity even in disease remission.^[25,86] Additionally, chronic inflammation is implicated in microvascular and microglial activation, potentially predisposing patients to dementia, including Alzheimer's disease.^[81]

PNS involvement in RA occurs in up to 20% of patients. It may manifest in various forms, such as entrapment neuropathies (e.g., carpal tunnel syndrome), mononeuritis multiplex, distal sensory neuropathy, and sensorimotor neuropathy. The underlying pathophysiological mechanism is primarily attributed to vasa nervorum vasculitis, leading to vascular ischemia, axonal degeneration, and neuronal demyelination.^[25] Furthermore, pharmacological interventions for RA are not without neurological side effects; NSAIDs may induce psychosis, cognitive dysfunction, and aseptic meningitis. Methotrexate is associated with headaches and concentration difficulties, while TNF inhibitors may paradoxically induce autoimmune conditions like Guillain-Barré syndrome and demyelinating polyneuropathy.^[87] Epidemiological data further indicate that RA is concomitant with mood disorders, notably depression and anxiety, which occur in 13-20% and 21-70% of RA patients, respectively.^[88,89] Factors such as persistent pain, fatigue, and functional disability contribute to diminished quality of life and correlate with these mood disorders onset. Other variables, such as disease duration, CRP levels, active disease status, and vitamin D deficiency, have also been linked with the presence of mood disorders.^[88]

Renal Involvement

Renal complications in RA may arise not only intrinsically from the disease but also from the nephrotoxic effects of pharmacological treatments. Although infrequent, mesangioproliferative and membranoproliferative

glomerulonephritis (GN) may manifest due to intrarenal immune responses and inflammation instigated by RA. A recent retrospective and observational study examining 67 renal biopsies from RA patients revealed the most prevalent histopathological findings: renal amyloidosis accounted for 31%, followed by mesangial GN at 18%, membranous nephropathy at 17%, extracapillary proliferative GN at 15%, focal segmental glomerular sclerosis at 9%, minimal change nephropathy at 5%, and tubulointerstitial nephritis also at 5%.^[90] It is noteworthy that renal complications frequently arise from chronic inflammation due to long-standing disease, as well as from the nephrotoxic side effects of therapeutic agents.

Conclusion

RA is not merely a disease characterized by joint inflammation and physical dysfunction; rather, it encompasses a broad spectrum of multisystemic involvement that adversely impacts the quality of life. The inflammatory pathology intrinsic to RA and the pharmacological interventions contribute to substantial morbidity and mortality. Effective management extends beyond merely controlling inflammation and necessitates cautious monitoring and treatment of associated comorbidities. Early diagnosis, appropriate therapeutic interventions, individualized treatment plans, and timely mitigation of exacerbating factors are critical for reducing morbidity and enhancing the quality of life for affected individuals.

Authorship Contributions

Concept: Ö.D.A., E.D.E., Design: Ö.D.A., E.D.E., Data Collection or Processing: Ö.D.A., E.D.E., Analysis or Interpretation: Ö.D.A., E.D.E., Literature Search: Ö.D.A., E.D.E., Writing: Ö.D.A., E.D.E.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declare that they have no relevant financial disclosures.

References

1. Myasoedova E, Davis J, Matteson EL, Crowson CS. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? results from a population-based incidence study, 1985-2014. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:440-4.
2. Wu D, Luo Y, Li T, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Front Immunol.* 2022;13:1051082.
3. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, Gossec L, Müller-Ladner U, Pope J. The Key Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2021;10:509.
4. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis.* 2008;67:iii30-4.
5. Van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:184.
6. Massalska M, Maslinski W, Ciechomska M. Small Molecule Inhibitors in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Beyond: Latest Updates and Potential Strategy for Fighting COVID-19. *Cells.* 2020;9:1876.
7. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, et al. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:198-206.
8. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Laccaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1524-9.
9. Avouac J, Amrouche F, Meune C, Rey G, Kahan A, Allanore Y. Mortality profile of patients with rheumatoid arthritis in France and its change in 10 years. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46:537-43.
10. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Laccaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1690-7.
11. Gullick NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25:469-83.
12. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:693-704.
13. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:480-9.
14. Meyer PW, Anderson R, Ker JA, Ally MT. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr.* 2018;29:317-21.
15. Majka DS, Vu TT, Pope RM, et al. Association of Rheumatoid Factors With Subclinical and Clinical Atherosclerosis in African American Women: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69:166-74.
16. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J.* 2009;73:977-85.
17. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743-53.
18. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.
19. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81.

20. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:325-31.
21. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:17-28.
22. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386:316-26.
23. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:119-29.
24. Corrao S, Messina S, Pistone G, et al. Heart involvement in Rheumatoid Arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167:2031-8.
25. Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo.* 2018;70:212-24.
26. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med.* 2019;40:545-60.
27. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev.* 2021;30:210011.
28. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis remains a challenge for clinicians. *J Clin Med.* 2019;8:2038.
29. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1711-9.
30. Geri G, Dadoun S, Bui T, et al. Risk of infections in bronchiectasis during disease-modifying treatment and biologics for rheumatic diseases. *BMC Infect Dis.* 2011;11:304.
31. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100-4.
32. Sathi N, Chikura B, Kaushik VV, Wiswell R, Dawson JK. How common is methotrexate pneumonitis? A large prospective study investigates. *Clin Rheumatol.* 2012;31:79-83.
33. Dawson JK, Graham DR, Desmond J, Fewins HE, Lynch MP. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:262-7.
34. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43:613-26.
35. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1086-91.
36. Watson K, Symmons D, Griffiths I, Silman A. The British Society for Rheumatology biologics register. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl 4):iv42-3.
37. Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA, Anthony MS, O'Malley CD. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. *Arch Osteoporos.* 2014;9:182.
38. Llorente I, García-Castañeda N, Valero C, González-Álvaro I, Castañeda S. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: Dangerous Liaisons. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:601618.
39. Raterman HG, Lems WF. Pharmacological management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: a review of the literature and practical guide. *Drugs Aging.* 2019;36:1061-72.
40. Kareem R, Botleroo RA, Bhandari R, et al. The Impact of Rheumatoid Arthritis on Bone Loss: Links to Osteoporosis and Osteopenia. *Cureus.* 2021;13:e17519.
41. Adami G, Saag KG. Osteoporosis pathophysiology, epidemiology, and screening in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21:34.
42. Cheng TT, Yu SF, Su FM, et al. Anti-CCP-positive patients with RA have a higher 10-year probability of fracture evaluated by FRAX R : a registry study of RA with osteoporosis/fracture. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:16.
43. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018;61:7-16.
44. García-Bustinduy M, Gantes MA. Corticosteroids and osteoporosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:526-30.
45. Fenton CG, Webster JM, Martin CS, Fareed S, et al. Therapeutic glucocorticoids prevent bone loss but drive muscle wasting when administered in chronic polyarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:182.
46. Takayanagi H, Iizuka H, Juji T, Nakagawa T, et al. Involvement of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synovial cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:259-69.
47. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997;89:309-19.
48. Berardi S, Corrado A, Maruotti N, Cici D, Cantatore FP. Osteoblast role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mol Biol Rep.* 2021;48:2843-52.
49. Makhdoom A, Rahopoto MQ, Awan S, Tahir SM, Memon S, Siddiqui KA. Bone mineral density level by dual energy x-ray absorptiometry in rheumatoid arthritis. *J Pak Med Assoc.* 2017;67:15-9.
50. Haugeberg G, Helgetveit KB, Førre Ø, Garen T, Sommerseth H, Prøven A. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:289.
51. Cosman F, Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25:2359-81.
52. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R45.
53. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:692-701.

54. Parikh-Patel A, White RH, Allen M, Cress R. Risk of cancer among rheumatoid arthritis patients in California. *Cancer Causes Control*. 2009;20:1001-10.
55. Baecklund E, Sundstrom C, Ekblom A, et al. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B cell lymphoma. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1543-50.
56. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:529-35.
57. Russell MD, Stovin C, Alvey E, et al. JAK inhibitors and the risk of malignancy: a meta-analysis across disease indications. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:1059-67.
58. Cutolo M, Kitas GD, van Riel PL. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:479-88.
59. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2287-93.
60. Salt E, Wiggins AT, Rayens MK, et al. Moderating effects of immunosuppressive medications and risk factors for post-operative joint infection following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46:423-9.
61. Hashimoto A, Suto S, Horie K, et al. Incidence and Risk Factors for Infections Requiring Hospitalization, Including Pneumocystis Pneumonia, in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:6730812.
62. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:997-1001.
63. Chandrashekar S, Shobha V, Dharmanand BG, et al. Influence of disease duration and socioeconomic factors on the prevalence of infection and hospitalization in rheumatoid arthritis: KRAC study. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:1216-25.
64. Sharma C, Keen H. Ten-year retrospective review of the incidence of serious infections in patients on biologic disease modifying agents for rheumatoid arthritis in three tertiary hospitals in Western Australia. *Intern Med J*. 2019;49:519-25.
65. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1253-62.
66. Richter A, Listing J, Schneider M, et al. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1667-73.
67. Hasegawa E, Kobayashi D, Kurosawa Y, et al. Nutritional status as the risk factor of serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2020;30:982-9.
68. Mehta B, Pedro S, Ozen G, et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a US national cohort study. *RMD Open*. 2019;5:e000935.
69. Ozen G, Pedro S, England BR, Mehta B, Wolfe F, Michaud K. Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Versus Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1:424-32.
70. Liao TL, Chen YM, Chen DY. Risk factors for cryptococcal infection among patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:815.e1-815.e3.
71. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R139.
72. Holland-Fischer M, Thomsen RW, Tarp U, Nørgaard M. Prognosis of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis: the role of medication and disease activity prior to admission a population-based cohort study. *RMD Open*. 2020;6:e001102.
73. Baradat C, Degboé Y, Constantin A, Cantagrel A, Ruysen-Witrand A. No impact of concomitant methotrexate use on serious adverse event and serious infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with bDMARDs: a systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2017;3:e000352.
74. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:258-65.
75. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(Sup1):11-34.
76. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91:47-55.
77. Liao H, Zhong Z, Liu Z, Zou X. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:161-8.
78. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:359-71.
79. FDA. FDA Drug Safety Communication: Boxed Warning and New Recommendations to Decrease Risk of Hepatitis B Reactivation with the Immune-Suppressing and Anti-Cancer Drugs Arzerra (Ofatumumab) and Rituxan (Rituximab) | FDA. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-boxed-warning-and-newrecommendations-decrease-risk-hepatitis-b> (Accessed on 27 October 2020).
80. Zink A, Manger B, Kaufmann J, et al. Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1673-6.
81. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102776.
82. Ulutatar F, Unal-Ulutatar C, Duruoz MT. Cervical proprioceptive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2019;39:2043-51.
83. Mańczak M, Gasik R. Cervical spine instability in the course of rheumatoid arthritis - imaging methods. *Reumatologia*. 2017;55:201-7.

84. Zhang T, Pope J. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis over time: results from a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:148.
85. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, et al. Craniocervical junction involvement in musculoskeletal diseases: an area of close collaboration between rheumatologists and radiologists. *Radiol Med.* 2020;125:654-67.
86. Alexander SK, Di Cicco M, Pohl U, Cifelli A. Rheumatoid disease: an unusual cause of relapsing meningoencephalitis. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017222587.
87. Ramos-Remus C, Duran-Barragan S, Castillo-Ortiz JD. Beyond the joints: neurological involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2012;31:1-12.
88. Pu D, Luo J, Wang Y, et al. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level. *Clin Rheumatol.* 2018;37:179-84.
89. Uguz F, Akman C, Kucuksarac S, Tufekci O. Anti-tumor necrosis factor- α therapy is associated with less frequent mood and anxiety disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;63:50-5.
90. Vinicki JP, Pellet SC, De Rosa G, et al. Analysis of 65 renal biopsies from patients with Rheumatoid Arthritis (1976-2015): change in treatment strategies decreased frequency and modified histopathological findings. *J Clin Rheumatol.* 2015;21:335-40.

A rare cranial disease: Prolactinoma-associated moyamoya syndrome

Nadir bir kraniyal hastalık: Prolaktinoma ilişkili moyamoya sendromu

● Ayberk Bayramgil¹, ● İrem İşlek², ● Erkingül Shugaiv³, ● Meryem Can⁴

¹University of Health Sciences Türkiye, Ümraniye Training and Research Hospital, Clinic of Medical Oncology, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol University Faculty of Medicine, Department of Radiology, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medipol University Faculty of Medicine Department of Neurology, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Medipol University Faculty of Medicine Department of Rheumatology, İstanbul, Türkiye

Abstract

Moyamoya disease is a rare chronic progressive cerebrovascular disease. The etiology of moyamoya disease has not been established yet. If an underlying cause is detected, moyamoya disease is called moyamoya syndrome. A 27-year-old right-handed male was admitted to an external medical center with recurrent severe headaches, vomiting, and seizures. He was diagnosed with prolactinoma as a result of cranial magnetic resonance imaging and blood tests. After three months, he presented again with headache and left-sided weakness affecting both his arm and leg. Head and neck computed tomography angiography showed critical stenosis in the right distal internal carotid artery (ICA), in the right supraclinoid ICA, in the left supraclinoid ICA, and occlusion in the right ICA and middle cerebral artery. Digital subtraction angiography was performed following a preliminary diagnosis of Behçet's disease due to HLA B51 positivity. However, the results did not support a diagnosis of neuro-Behçet's but were instead indicative of moyamoya disease. This is the third case in which prolactinoma and moyamoya disease occur together. Moyamoya disease is a very rare chronic disease that mostly affects the cranial vessels. Patients can apply with very different complaints that may mimic other diseases.

Keywords: Moyamoya, Behçet, prolactinoma, neuro-Behçet

Öz

Moyamoya hastalığı, nadir görülen kronik ilerleyici bir serebrovasküler hastalıktır. Moyamoya hastalığının etiolojisi belirlenmemiştir. Altta yatan bir neden tespit edilirse moyamoya hastalığına moyamoya sendromu denir. Yirmi yedi yaşında sağ elini kullanan erkek hasta, tekrarlayan şiddetli baş ağrıları, kusma ve nöbetlerle dış merkeze başvurdu. Kraniyal manyetik rezonans ve kan testleri sonucunda prolaktinoma tanısı koyuldu. Üç ay sonra tekrar baş ağrısı ve sol üst-alt ekstremitede güçsüzlük şikayeti ile başvurdu. Baş-boyun bilgisayarlı tomografi anjiyografide sağ distal internal karotid arterde (ICA), sağ supraklinoid ICA'da, sol supraklinoid ICA'da kritik darlık; sağ ICA ve orta serebral arterde oklüzyon saptandı. HLA B51 pozitifliği sonucu tarafımıza Behçet hastalığı ön tanısı ile gönderilen hastaya yapılan dijital substraksiyon anjiyografi nöro-Behçet ile uyumlu değildi ve moyamoya hastalığı için oldukça tipikti. Bu olgu prolaktinoma ve moyamoya hastalığının bir arada görüldüğü üçüncü olgudur. Moyamoya hastalığı, çoğunlukla kraniyal damarları etkileyen çok nadir görülen kronik bir hastalıktır. Hastalar başka hastalıkları taklit edebilecek çok farklı şikayetlerle başvurabilirler.

Anahtar Kelimeler: Moyamoya, Behçet, prolaktinoma, nöro-Behçet

Introduction

Moyamoya disease is a rare chronic progressive cerebrovascular disease. The prevalence of moyamoya is 3.2 to 10.5 per 100,000 population.^[1] This condition is marked by the unique pathology of bilateral terminal stenosis or occlusion of the internal carotid arteries (ICA), middle cerebral arteries (MCA), and anterior cerebral

arteries, accompanied by the development of basal brain collaterals. The angiographic appearance of the vascular collateral network creates this hazy image.^[2] The etiology of moyamoya disease has not been established. However, especially *RNF213* gene on chromosome 17q25.3 is an important susceptibility factor for moyamoya disease.^[3] If an underlying cause is detected, moyamoya disease is called

Correspondence / İletişim:

Ayberk Bayramgil MD, University of Health Sciences Türkiye, Ümraniye Training and Research Hospital, Clinic of Medical Oncology, İstanbul, Türkiye

Phone: +90 533 272 87 97 E-mail: aybekbayramgil@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1782-7808

Received / Geliş Tarihi: 16.05.2022 Accepted / Kabul Tarihi: 03.04.2024

Cite this article as / Atıf: Bayramgil A, İşlek İ, Shugaiv E, Can M. A rare cranial disease: Prolactinoma-associated moyamoya syndrome.

Ulus Romatol Derg. 2024;16(2):73-76



moyamoya syndrome. There are many diseases associated with moyamoya syndrome and one of these causes is brain tumors.^[4-6] This case report discusses a patient who was initially suspected to have neuro-Behçet disease but was ultimately diagnosed with prolactinoma-associated moyamoya disease.

Case Report

A 27-year-old right-handed male was admitted to an external medical center with recurrent severe headaches, vomiting, and seizures. A pituitary lesion was detected in the cranial computed tomography (CT) of the patient, who had no known disease, drug use, or history of operation. Prolactin, one of the pituitary hormones, was found to be high in the patient whose pituitary macroadenoma was shown by cranial magnetic resonance imaging (Figure 1A, Figure 1B). Bromocriptine was started.

After 3 months, he presented again with headache and weakness in his left upper and lower extremities. Head and neck CT angiography showed critical stenosis in both the right distal and supraclinoid ICA, the left supraclinoid ICA, and occlusions in the right ICA and MCA. Transsphenoidal adenoma surgery was performed the next day on the patient who had sella expansion, defect at the base of the sella, and invasion of the sphenoid sinus. Romatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide, angiotensin converting enzyme, antinuclear antibody, anti-neutrophil cytoplasmic antibody, and extractable nuclear antigens profiles were found negative. HLA B51 positivity was found in the patient who was thought to have a preliminary diagnosis of vasculitis. CT scan of the chest, abdomen, and pelvis was unremarkable. The patient, who was thought to have Behçet's disease at an external center and was started on prednisolone, colchicine, and azathioprine, was admitted to our hospital for further investigation and treatment.

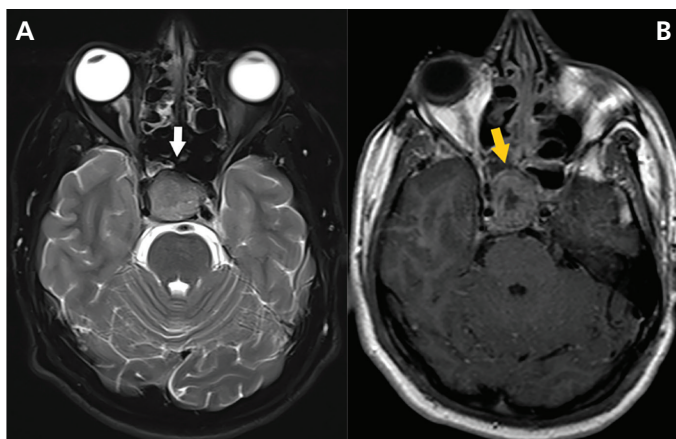


Figure 1A. A hyperintense macroadenoma on the axial T2-weighted image, **B.** A heterogeneously enhanced macroadenoma on the post-contrast image

In the detailed examination, oral aphthae, genital ulcer-scar, uveitis, and skin lesions were not detected. Although it is not correct to perform the pathergy test under immunosuppressive treatment, the result was negative. Even if it was positive, it would not be sufficient for the diagnosis. Cranial imaging did not reveal any findings consistent with Behçet's disease, leading to its exclusion from the differential diagnosis. On the other hand, Factor V Leiden (FV Leiden) and prothrombin (FII) were found to be negative in the patient, who was also investigated for the tendency to thrombophilia. Anti-beta-2 glycoprotein I immunoglobulin G (IgG)- immunoglobulin M, anticardiolipin antibody IgG, and lupus anticoagulant were also negative. Notably, despite previously elevated prolactin levels, the patient's current prolactin level was recorded at 15 (n=4-15.2).

The decision to perform cerebral digital subtraction angiography (DSA) was made during a multidisciplinary council involving the departments of radiology, neurology, and rheumatology. As a pre-diagnosis, primary central nervous system vasculitis and moyamoya disease were considered. The DSA revealed significant findings; occlusions were noted in the bilateral ICA terminal segments (Figure 2A), M1 and A1 segments of the bilateral middle and anterior cerebral arteries (Figure 2B, 2C), P1 and P2 segments of the right posterior cerebral artery (Figure 2D). Widespread collaterals were starting from proximal and going to distal areas and basal ganglia. There were also

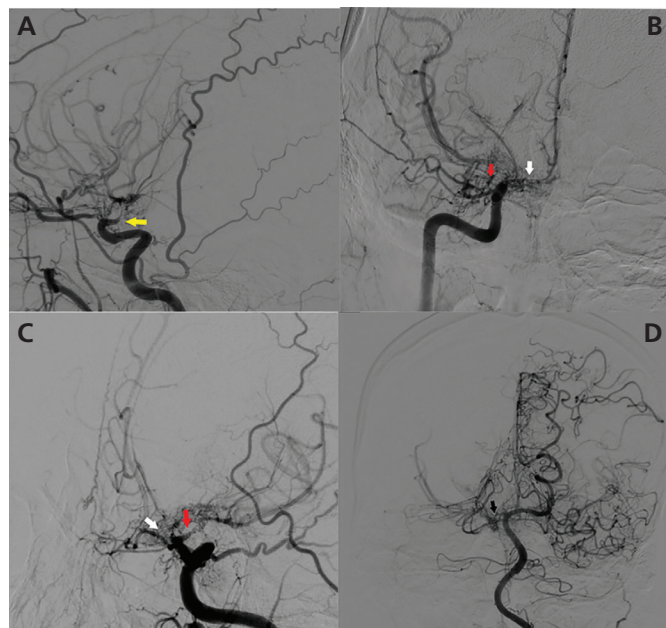


Figure 2A. The occluded ICA terminal segment is indicated by a yellow arrow, **B, C.** The occluded M1 segments of the bilateral middle cerebral arteries shown with a red arrow, and the occluded A1 segments of the anterior cerebral arteries shown with a white arrow, **D.** The occluded P1 and P2 segments of the right posterior cerebral artery indicated by a black arrow

ICA: Internal carotid artery

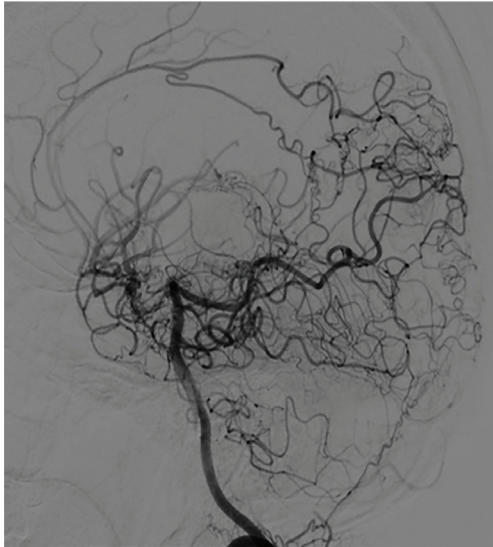


Figure 3. Retrograde collaterals from the right posterior communicating artery and left posterior cerebral artery to the right and left cerebral hemispheres, respectively

retrograde collaterals that running from the right posterior communican artery and left posterior cerebral artery to the right cerebral hemisphere, and left cerebral hemisphere, respectively (Figure 3). The images detected in DSA were incompatible with neuro-Behçet's and quite typical for moyamoya disease. Immunosuppressive treatments were stopped and aspirin was started for long-term use.

Discussion

In this case report, the patient who was admitted with the pre-diagnosis of Behçet disease was diagnosed with prolactinoma-associated moyamoya disease.

Most cases of moyamoya occurred in Japan and the Asian continent. The origin of the word "moyamoya" comes from Japan. The meaning of the word is the smoke dispersed in the air. Moyamoya disease has a bimodal age distribution, with one peak at approximately 10 years of age and a second peak at approximately 40 years of age.^[7,8]

The pathogenesis of moyamoya disease involves an increase in angiogenesis-related factors, including endothelial colony-forming cells, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor.^[9] There is no pathognomonic laboratory test for the diagnosis of Behçet's disease and moyamoya disease. For the diagnosis of Behçet's disease, the presence of aphthae in the mouth at least 3 times a year, as well as at least 2 other findings such as genital ulcer-scar, eye lesions, skin lesions, and pathergy test positivity are required.^[10] HLA B51 positivity is not included in the diagnostic criteria of Behçet disease. It is just a finding that indicates a predisposition to the disease.

Neuro-Behçet is divided into parenchymal and non-parenchymal disease. Parenchymal disease involves brainstem disease, multifocal disease, myelopathy, encephalopathy, hemiparesis, hemisensory loss, seizures, dysphagia, psychosis, and optic neuropathy. The non-parenchymal disease includes cerebral vein thrombosis, pseudotumor cerebri, acute meningeal syndrome, and stroke due to arterial thrombosis, dissection, or aneurysm. Our patient's imaging did not support a diagnosis of Behçet's disease.^[11]

The curative treatment of moyamoya disease has not been found yet. Therefore, it is very critical to diagnose moyamoya. The clinical symptoms of moyamoya disease may overlap with other diseases. There are various treatment options, including immunosuppressive agents. It is important to clarify the diagnosis in order not to give unnecessary or incomplete treatment to patients.

Antiplatelet agents such as aspirin have been used in moyamoya disease. It has been used especially in people who are considered to be at high risk of surgery and in patients with asymptomatic or mild symptoms.^[12] In the treatment of hemorrhagic moyamoya patients, revascularization may increase the risk of bleeding again. Transient ischemic injury, postoperative hemorrhage, seizures, and symptomatic hyperperfusion may occur. Therefore, surgical intervention remains controversial.^[13,14]

This case represents a rare instance of concurrent moyamoya disease and brain tumor, specifically a prolactinoma. It is only the fourth documented case of such an association, with two previous cases also involving prolactinomas. However, while genetics and ethnicity are at the forefront of this disease, its association with brain tumors should not be ignored. Arita et al.^[5] demonstrated two cases of moyamoya disease accompanied by prolactinoma. Kitano et al.^[4] reported moyamoya disease associated with brain stem glioma, and Tsuji et al.^[6] reported moyamoya disease associated with craniopharyngioma. Our case is the fourth case in which moyamoya disease and brain tumor occur together. This is the third case of moyamoya associated with prolactinoma.

Conclusion

Moyamoya disease is a very rare chronic disease that mostly affects the cranial vessels. Patients may present with a variety of symptoms that can mimic other diseases, making diagnosis challenging. The most important and helpful diagnostic tool for moyamoya is cranial imaging. Additionally, it is essential to exclude other conditions that could produce similar symptoms. Unfortunately, there is no curative treatment yet.

Ethics

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient.

Authorship Contributions

Concept: A.B., İ.İ., E.S., M.C., Design: A.B., İ.İ., E.S., M.C., Data Collection or Processing: A.B., İ.İ., E.S., M.C., Analysis or Interpretation: A.B., İ.İ., E.S., M.C., Literature Search: A.B., İ.İ., E.S., M.C., Writing: A.B., İ.İ., E.S., M.C.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declare that they have no relevant financial disclosures.

References

1. Wakai K, Tamakoshi A, Ikezaki K, et al. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg.* 1997;99(Suppl 2):S1-5.
2. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular “moyamoya” disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol.* 1969;20:288-99.
3. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, et al. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet.* 2011;56:34-40.
4. Kitano S, Sakamoto H, Fujitani K, Kobayashi Y. Moyamoya disease associated with a brain stem glioma. *Childs Nerv Syst.* 2000;16:251-5.
5. Arita K, Uozumi T, Oki S, et al. Moyamoya disease associated with pituitary adenoma--report of two cases. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1992;32:753-7.
6. Tsuji N, Kuriyama T, Iwamoto M, Shizuki K. Moyamoya disease associated with craniopharyngioma. *Surg Neurol.* 1984;21:588-92.
7. Sato Y, Kazumata K, Nakatani E, et al. Characteristics of Moyamoya Disease Based on National Registry Data in Japan. *Stroke.* 2019;50:1973-80.
8. Duan L, Bao XY, Yang WZ, et al. Moyamoya disease in China: its clinical features and outcomes. *Stroke.* 2012;43:56-60.
9. Rafat N, Beck GCh, Peña-Tapia PG, Schmiedek P, Vajkoczy P, et al. Increased levels of circulating endothelial progenitor cells in patients with Moyamoya disease. *Stroke.* 2009;40:432-8.
10. Criteria for diagnosis of Behçet’s disease. International Study Group for Behçet’s Disease. *Lancet.* 1990;335:1078-80.
11. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet’s disease: international consensus recommendations. *J Neurol.* 2014;261:1662-76.
12. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke.* 2008;39:2644-91.
13. Derdeyn CP. Direct bypass reduces the risk of recurrent hemorrhage in moyamoya syndrome, but effect on functional outcome is less certain. *Stroke.* 2014;45:1245-6.
14. Liu XJ, Zhang D, Wang S, et al. Clinical features and long-term outcomes of moyamoya disease: a single-center experience with 528 cases in China. *J Neurosurg.* 2015;122:392-9.

A challenging diagnosis in a male presented with ascites: Pseudo-pseudo Meigs syndrome and systemic lupus erythematosus

Asit ile başvuran erkek hastada tanısal zorluk: Psödo-psödo Meigs sendromu ve sistemik lupus eritematoz

Resit Yıldırım¹, Hüseyin Oruç², Mustafa Dinler¹, Döndü Üsküdar Cansu¹, Cengiz Korkmaz¹

¹Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Eskişehir, Türkiye

Abstract

Gastrointestinal involvement as an initial presentation of systemic lupus erythematosus (SLE) is seen uncommonly. Among such presentations, ascites is an extremely rare clinical condition that requires extensive diagnostic investigation for nephrotic syndrome, tuberculosis, congestive heart failure, constructive pericarditis, and malignancy besides of SLE-related conditions such as lupus peritonitis, protein losing enteropathy, and pseudo-pseudo Meigs syndrome (PPMS). PPMS is still a debatable clinical description, characterized by ascites, elevated CA-125 levels, and absence of malignancy in an SLE patient. Notably, the clinician should keep in mind that all these possibilities could be the anchor manifestation of SLE as well. Therefore, definitive diagnosis might be challenging in case of ascites in an SLE patient. Herein, we aimed to share the difficulties from the first presentation to the definitive diagnosis in a patient with PPMS in the light of similar cases in the literature.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, male, ascites, pseudo-pseudo Meigs syndrome

Öz

Gastrointestinal sistem tutulumu, sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında nadir olarak başlangıç bulgusu olabilir. Asitle başvuran bir SLE hastasında; SLE ile ilişkili olan lupus peritoniti, protein kaybettiren enteropati ve pseudo-pseudo Meigs sendromu (PPMS) gibi tanılarının yanısıra, nefrotik sendrom, tüberküloz, kalp yetmezliği, konstriktif perikardit ve malignite gibi SLE dışı klinik durumlar da ayırıcı tanıya girmesi nedeniyle detaylı bir inceleme gereklidir. PPMS, SLE hastasında asit, yüksek CA-125 seviyeleri ve malignite dışlandıktan sonra tanı konan tartışmalı bir klinik durumdur. SLE'nin bu klinik tablolardan biriyle ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, SLE hastasında asit durumunda kesin tanı koymak zor olabilir. Bu yazıda, literatür verileri ışığında PPMS tanısının ilk belirtiden kesin tanıya kadar olan süreçte yaşanan zorlukları paylaşmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Sistemik lupus eritematoz, asit, erkek, psödo-psödo Meigs sendromu

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multi-systemic autoimmune disorder characterized by exaggerated T and B-cell response and loss of immune tolerance to self-antigens leading to various types of clinical manifestations that range from mild pain and skin involvement to severe, life-threatening organ damage.^[1] Serosal involvement, particularly in the form of pleuritis and pericarditis, is a well-

described manifestation of SLE, whereas ascites is infrequent, consisting of wide range of differential diagnoses, in which an extensive evaluation is crucial whether it is directly attributed to SLE and/or occurs secondary to a concomitant disease.^[2,3] Pseudo-pseudo Meigs syndrome (PPMS) is generally proposed as a clinical diagnosis of exclusion in a patient with SLE manifested by ascites, elevated CA-125 with no evidence of malignancy, but it can be the initial presentation as well. Here, our aim with this case is to draw attention to

Correspondence / İletişim:

Dr. Resit Yıldırım, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Eskişehir, Türkiye

Phone: +90 533 379 12 94 E-mail: celeng18@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4040-0212

Received / Geliş Tarihi: 03.11.2023 Accepted / Kabul Tarihi: 01.06.2024

Cite this article as / Atıf: Yıldırım R, Oruç H, Dinler M, Cansu DÜ, Korkmaz C. A challenging diagnosis in a male presented with ascites: Pseudo-pseudo Meigs syndrome and systemic lupus erythematosus. Ulus Romatol Derg. 2024;16(2):77-81



the diagnostic difficulties of ascites in an SLE patient, and particularly discuss PPMS in the light of literature.

Case Presentation

A 50-year-old male was admitted by pleural and pericardial effusion, ascites, and positive serologic findings [antinuclear antibody (ANA) and double stranded (ds)-DNA]. 5 months prior, the patient was presented with acute abdominal pain. Computed tomography (CT) of abdomen was remarkable for increased thickness in the ascending colon (Figure 1) and colonoscopy demonstrated widespread mucosal inflammation in the ascending colon, with histopathologic features of non-specific colitis. These symptoms subsided with 2 week-course of antibiotic treatment. Two months later, the patient was hospitalized due to acute pulmonary thromboembolism. Laboratory findings were remarkable for high-titer lupus anticoagulant and positive anti-cardiolipin antibodies. The analysis of ascites and pleural fluid was consistent with exudative form, but no evidence of acid-fast bacilli and malignant cells was found. He was discharged with the administration of low molecular weight heparin with referral to our center for further investigation. Until admission to our center, the patient also reported remarkable weight loss and episodic non-bloody diarrhea. Physical examination showed decreased breath sounds bilaterally on lower lung fields, abdominal distention with shifting dullness, and severe pitting edema over both legs, with no evidence of muscle weakness and organomegaly. Laboratory investigations revealed hemoglobin 10 (13.5-16.9 g/dL), white blood cell count 2850 (3910-10900), absolute lymphocyte 390 (1.100-3.300), platelets 117000 (166000-308000), C-reactive protein (CRP) 98 (0-5 mg/dL), serum albumin level 2.8 (3.5-5.2 g/dL), lactate dehydrogenase 246 (135-225 U/L), serum C3 level 0.577 (0.9-1.8), C4 level 0.117 (0.1-0.4), serum ferritin level 1803 (13-150 ng/mL), CA-125 450 (0-30 ng/mL). Serum-ascites



Figure 1. Computed tomography of abdomen was remarkable for increased thickness in the ascending colon

albumin gradient (SAAG) was 0.4. Urine examination was remarkable for hematuria (erythrocyte: 116/hpf), pyuria (leukocyte: 30/hpf), and proteinuria (1.8 gram/24-hour) without evidence of dysmorphic erythrocytes. Serologic tests showed positive ANA (1/1000-1/3200, homogenous pattern) and high dsDNA titer >200 (>20). Lupus anticoagulant titer was 2.01 (0.8-1.2), and anti-cardiolipin antibody was found 41.6 (9.9-10). The stool microscopic examination was normal. Radiologic examination revealed bilateral pleural and mild pericardial effusion, as well as ascites with normal liver parenchyma (Figures 2,3). Renal biopsy could not be performed due to massive ascites causing immobility and positioning issues. Lympho-scintigraphy of bowels was performed to rule out protein losing enteropathy (PLE), showing no evidence of extra-lymphatic leakage. Of note, we were not able to study fecal collection and plasma alpha-1 antitrypsin level in our institution. Positron emission tomography (PET)/CT showed increased fluorodeoxyglucose uptake in the peritoneum, suggesting malignant mesothelioma, but the peritoneal biopsy revealed areas of marked and extensive chronic inflammation with reactive mesothelial hyperplasia and no evidence of malignant cells. The bone marrow examination was non-contributory. Based on polyserositis, cytopenia and strongly suggestive lupus serology after exclusion of other possibilities, diagnosis of SLE-related PPMS was considered. SLE disease activity index (SLEDAI) score was calculated 21 (proteinuria=4, pyuria=4, hematuria=4, pleurisy=2, pericarditis=2, low complement=2, increased DNA binding=2, leukopenia=1). The patient was placed on high dose steroid (1 mg/kg/day prednisolone) treatment and furosemide depending on daily weight record. The

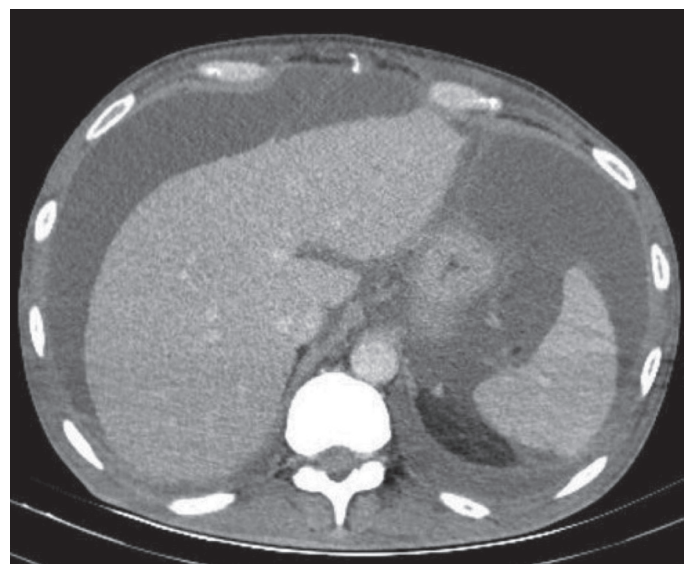


Figure 2. Radiologic examination revealed massive abdominal ascites with normal liver and spleen parenchyma

patient was discharged following marked laboratory and partial clinical improvement. At the first-month outpatient visit, due to persistent pedal edema and insufficient decline in abdominal ascites, azathioprine (AZA) was added to steroid monotherapy. At the following visit, a mild to moderate decrease in ascites was achieved but AZA was suspended because of marked elevation in liver transaminases and development of neutropenia. After normalization of laboratory parameters, oral cyclophosphamide (CYC) (50 mg twice a day) was initiated instead of AZA. At the last visit, physical examination revealed no evidence of pedal edema, normal abdominal circumference, but still absent breath sound in the right lung base. Laboratory parameters were

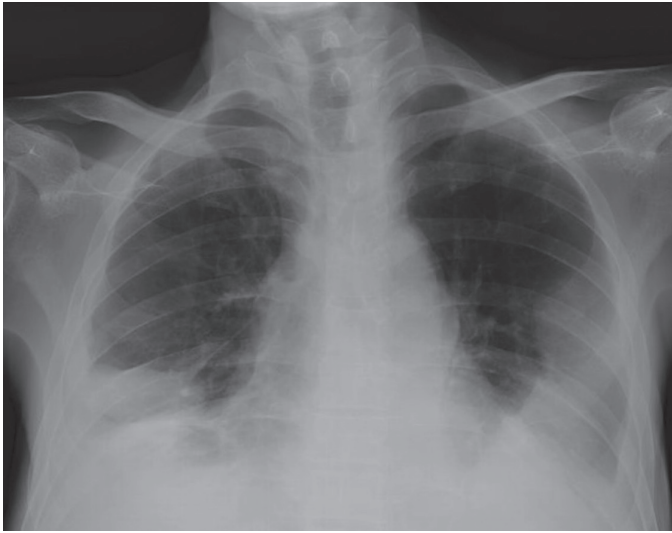


Figure 3. Bilateral pleural effusion on chest X-ray at admission

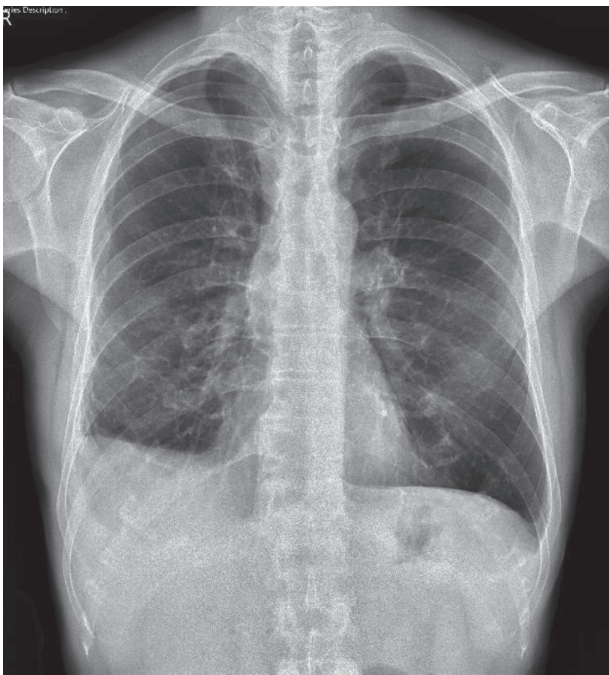


Figure 4. Persistent right-sided pleural effusion on chest X-ray at month

within normal range and no detectable ascites was found on control abdominal ultrasound imaging, but right-sided pleural effusion persisted (Figure 4). Despite achievement in clinical remission with CYC, the treatment was replaced with mycophenolate mofetil (MMF) after reaching cumulative doses for CYC (10 gram). The patient is currently receiving hydroxychloroquine and MMF in complete remission with SLEDAI score of 2 (pleurisy=2).

Discussion

Despite the high rate of peritoneal inflammation reported by autopsy series, ascites in SLE is a challenging clinical condition including variable differential diagnoses; malignancy, nephrotic syndrome, heart failure, tuberculosis, PLE, lupus peritonitis (LPE), and PPMS.^[4] Of note, we may not eliminate the possibility of lupus nephritis because renal biopsy could not be performed due to massive ascites related improper positioning. However, we considered that the degree of proteinuria was less likely to play a role in the development of massive ascites.

LPE is a rare clinical condition characterized by acute abdominal pain mimicking surgical abdomen and occasionally accompanying mild to moderate ascites. However, painless ascites may sometimes gradually develop during SLE, described as chronic LPE. The ascites due to LPE is generally exudative (SAAG <1.1).^[5] Although acute abdominal pain and accompanying bowel wall thickening at first admission may be suggestive features of acute LPE, the insidious development of massive ascites in our case was atypical.

PLE is another plausible diagnosis that should be kept in mind, especially when a patient manifests with ascites, diarrhea, edema, and hypoalbuminemia in the absence of marked proteinuria. It may arise very rarely as a presenting manifestation of SLE. Loss of serum proteins into gastrointestinal tracts due to mucosal inflammation and lymphatic obstruction are proposed as some of not well-defined pathogenic mechanisms. Tc-99m HAS (99m-labeled human serum albumin) scan and clearance of alpha-1 antitrypsin level might be helpful, but a definitive diagnosis is still based on exclusion of all other possible causes.^[6] Moreover, other valuable tests including fecal collection and plasma alpha-1 antitrypsin level were not available in our centre. The history of diarrhea, evidence of mucosal inflammation on colonoscopy, hypoalbuminemia, pedal edema, and ascites in our case suggested PLE. However, SAAG in PLE-related ascites is greater than 1.1, whereas it was lower than 1.1 in our case. Furthermore, marked elevation of CRP is unlikely to be encountered in PLE regardless of the presence of SLE.^[6] Indeed, it can be

sometimes challenging to confirm a definitive diagnosis. Gao et al.^[7] published a similar case with the overlapping clinical picture of PLE and PPMS such seen in our case that it might sometimes be so challenging to conclude an accurate diagnosis.

CA-125 is a glycoprotein mainly expressed in epithelial cells and used as a marker either in the diagnosis and following of ovarian malignancy. Of note, elevations in the presence of ascites due to nephrotic syndrome, tuberculosis and other malignancies infiltrating the peritoneum may be seen, possibly due to mesothelial cells activation. Studies have demonstrated that serum CA-125 levels are correlated with the extensiveness of serosal involvement in SLE.^[8-12]

Pseudo-Meigs's syndrome is a condition described in a patient with constellation of abdominal tumour, pleural effusion and ascites. PPMS is a clinical condition mimicking pseudo-Meigs syndrome identified in SLE as a diagnosis of exclusion with no evidence of malignancy.^[9] In the literature, over twenty cases of PPMS have been reported so far. Analysis of these cases revealed that PPMS might either emerge as an initial manifestation or after SLE diagnosis, in nearly half of cases. All reported cases were female and middle-aged adults. The characteristic feature of PPMS-related ascites is exudative and moderate to massive in nature (SAAG <1.1). It is widely known that SLE mainly affects premenopausal female population (9:1). PPMS is originated from the terminology of Meigs and pseudo-Meigs syndrome, typically seen in female population. However, SLE can be seen in male individuals, albeit rare, and these patients may be also exposed to PPMS. To the best of our knowledge, no PPMS in a male has been published until today. What makes our case unique is to announce the first PPMS in a male case in the literature.

No consensus on treatment has been available due to the rarity of this entity. Unlike SLE-related peritonitis and pleuritis, ascites during PPMS might be less responsive to steroid monotherapy. Therefore, addition of an immunosuppressive agent is generally required for a better long-term outcome. Based on present data, the most preferred immunosuppressive agents are AZA and MMF followed by CYC and rituximab.^[10-22] Of note, clinicians should tailor the initial drug choice based on the patient's disease activity as well as the type of organ involvement. Our case was unresponsive to steroid monotherapy and were unable to maintain on AZA due to adverse events. We preferred initiating with CYC because he had also evidence suggestive for renal involvement despite the absence of kidney biopsy. CYC was effective in controlling the disease both clinically and serologically, but it was replaced by MMF because of reaching cumulative doses. MMF provided complete and sustainable remission in this case.

Conclusion

Albeit uncommonly seen, PPMS should be among differentials when a patient manifest by abdominal ascites and positive lupus serology even if it presents in a male. Diagnosis remains challenging and is based on exclusion of other disorders with similar manifestations.

Ethics

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient.

Authorship Contributions

Concept: R.Y., H.O., C.K., Design: R.Y., H.O., C.K., Data Collection or Processing: R.Y., M.D., D.Ü.C., Analysis or Interpretation: R.Y., H.O., M.D., D.Ü.C., C.K., Literature Search: R.Y., M.D., D.Ü.C., Writing: R.Y., H.O., C.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declare that they have no relevant financial disclosures.

References

1. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med.* 2020;172:ITC81-ITC96
2. Pramanik B. Diagnosis of systemic lupus erythematosus in an unusual presentation: what a primary care physician should know. *Curr Rheumatol Rev.* 2014;10:81-6.
3. Zhou L, Ming Sun C, Li Chen W, et al. Massive and painful ascites as a presenting manifestation of systemic lupus erythematosus flare: a case report and literature review. *Rev Med Chil.* 2014;142:255-60.
4. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:436-41.
5. Forouhar-Graff H, Dennis-Yawingu K, Parke A. Insidious onset of massive painless ascites as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20:754-57.
6. Ong CS, Cheah TE, Jasmin R, et al. Painless ascites and elevated CA125: initial presentation of lupus-associated protein-losing enteropathy. *Lupus.* 2013;22:1174-7.
7. Gao F, Xu Y, Yang G. Pseudo-pseudo Meigs' syndrome presenting with a combination of polyserositis, elevated serum CA 125 in systemic lupus erythematosus: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e15393.
8. Yang Z, Liang Y, Li C, Zhong R. Serum CA125 elevation is independently associated with serositis in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:93-8.
9. Li T, Xie QB. A case report of pseudo-pseudo Meigs' syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2019;132:1497-98.
10. Tansir G, Kumar P, Pius A, et al. Pseudo-pseudo Meigs' syndrome: a rare presentation of systemic lupus erythematosus. *Reumatismo.* 2019;71:108-12.

11. Lee SY, Lee SW, Chung WT. Severe inflammation may be caused by hyperferritinemia of pseudo-pseudo Meigs' syndrome in lupus patients: two cases reports and a literature review. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1823-26.
12. Cheah CK, Ramanujam S, Mohd Noor N, et al. A case of mixed connective tissue disease with pseudo-pseudo Meigs' syndrome (PPMS)-like features. *Lupus*. 2016;25:214-6.
13. Dalvi SR, Yildirim R, Santoriello D, et al. Pseudo-pseudo Meigs' syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21:1463-6.
14. Awad A, Essam M, Ezzat A, El Menyawi M. Systemic Lupus Erythematosus ith Lupus Nephritis Presented With Recurrent Massive Ascites: A Case of Pseudo-Pseudo Meigs Syndrome. *Arch Rheumatol*. 2019;34:243-4.
15. McVorrán S, Song J, Pochineni V, et al. Systemic Lupus Erythematosus Presenting with Massive Ascites: A Case of Pseudo-Pseudo Meigs Syndrome. *Case Rep Rheumatol*. 2016;8701763.
16. Bes C, Soy M. Pseudo-pseudo Meigs syndrome developed under the leflunomide therapy. *Rheumatol Int*. 2011;31:521-23.
17. Bes C, Dağlı Ü, Memedođlu P, et al. A rare form of SLE: pseudo-pseudo meigs syndrome and hydrocephalus. *Rheumatol Int*. 2013;33:2175-6.
18. Ural UM, Kiliç A, Güngör T, Ozdal B, Mollamahmutođlu L. Tjalma's or pseudo-pseudo-Meigs' syndrome: a case report. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33:363-4.
19. Zampeli E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Polyserositis in a Patient with Active Systemic Lupus Erythematosus: A Case of Pseudo-pseudo Meigs Syndrome. *J Rheumatol*. 2018;45:877-8.
20. Ahmed O, Malley T, Kitchen J. A case of pseudo-pseudo Meigs' syndrome. *Oxf Med Case Reports*. 2019;2019:omy136.
21. Horino T, Ogasawara M, Kashio T, et al. Lupus-related protein-losing enteropathy associated with pseudo-pseudo Meigs' syndrome and successfully treated with hydroxychloroquine. *Rom J Intern Med*. 2022;60:85-9.
22. Meena DS, Kumar B, Gopalakrishnan M, et al. Pseudo-pseudo Meigs' syndrome (PPMS) in chronic lupus peritonitis: a case report with review of literature. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2021;5:300-5.

Dirençli tekrarlayan polikondrit olgu sunumu

Recurrent refractory polychondritis: A case report

● Zübeyde Uğurlu, ● Atalay Doğru, ● Mehmet Şahin

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

Öz

Tekrarlayan polikondrit (TP), kıkırdak ve proteoglikandan zengin dokuların tekrarlayan enflamasyon atakları ile karakterize olan ve ilgili yapılarda ilerleyici anatomik deformasyon ve fonksiyonel bozulma ile sonuçlanan immün aracılıklı sistemik bir hastalıktır. Kulak ve nazal kondrit ve poliartrit en sık görülen klinik özelliklerdir, ancak potansiyel olarak tüm kıkırdak bölgeleri etkilenebilir. Hastalığın ilerleyiş şekli ve başlangıçta spesifik olmayan semptomları nedeniyle tanıda gecikme ile sık karşılaşılır. TP hastalarının %30'una diğer otoimmün bozukluklar eşlik edebilir. Burada 42 yaşında TP tanısı koyulan metotreksat, leflunomid, tümör nekrozis faktör inhibitörleri, tosilizumab tedavilerine dirençli seyreden, siklofosamid tedavisi altında pnömomediastinum tablosu gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan polikondrit, pnömomediastinum, siklofosamid

Abstract

Relapsing polychondritis (RP) is an immune-mediated systemic disease characterized by recurrent attacks of inflammation of cartilage and proteoglycan-rich tissues, resulting in progressive anatomical deformation and functional impairment in the affected areas. The most common clinical features include ear and nasal chondritis, as well as polyarthrit, though potentially all cartilage areas can be affected. Delay in diagnosis is frequently encountered due to the progression of the disease and non-specific symptoms at the beginning. 30% of RP patients may have concomitant autoimmune disorders. In our case, a 42-year-old male patient diagnosed with RP was treated with methotrexate, leflunomide, tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab, but showed no improvement. Consequently, the patient was administered cyclophosphamide. Unfortunately, pneumomediastinum developed on the sixth day of treatment. The condition resolved without the need for surgical intervention. However, although the case received many treatments mentioned in the literature, he still did not go into complete remission.

Keywords: Relapsing polychondritis, pneumomediastinum, cyclophosphamide

Giriş

Tekrarlayan polikondrit (TP), kıkırdak ve proteoglikandan zengin dokuların tekrarlayan enflamasyon atakları ile karakterize immün aracılıklı sistemik bir hastalıktır. Etkilenen yapılarda ilerleyici anatomik deformasyon ve fonksiyonel bozulma görülmektedir. Kulak ve nazal kondrit ile poliartrit en sık görülen klinik özelliklerdir, ancak potansiyel olarak tüm kıkırdak bölgeleri etkilenmektedir. Hastalığın ilerleyiş şekli ve başlangıçta spesifik olmayan semptomları nedeniyle tanıda gecikme ile sık karşılaşılır. TP hastalarının %30'una diğer otoimmün bozukluklar eşlik edebilir.^[1,2]

TP patogenezi henüz net olarak tanımlanmamıştır. Genetik olarak HLA-DR4 aleli TP için ana risk faktörüdür.^[3] TP, hem humoral hem de hücreli bağışıklık sisteminin katılımıyla, kıkırdak yapılarını hedef alan karmaşık bir hastalık olarak kabul edilir. TP hastalarında kolajen II, IX ve XI' e karşı dolaşımdaki otoantikörler tespit edilmiştir, bu da kıkırdak spesifik otoimmünitenin TP patogenezinde çok önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.^[4-6] Sıklıkla orta yaş yetişkinler etkilenmektedir. Erkeklerle kıyasla kadınlarda bir miktar daha sık görülmektedir.^[7]

TP'nin respiratuvar tutulumunun granülatöz polianjitis (GP) ile ayırıcı tanısı zordur ancak GP ile ilişkili darlıklar çoğunlukla subglottik ve çevresel iken, TP ilişkili

İletişim / Correspondence:

Dr. Zübeyde Uğurlu, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

Tel.: +90 505 993 24 00 E-posta: drzubeydeugurlu@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9381-5740

Geliş Tarihi / Received: 13.12.2023 Kabul Tarihi / Accepted: 30.05.2024

Atıf / Cite this article as: Uğurlu Z, Doğru A, Şahin M. Recurrent refractory polychondritis: A case.

Ulus Romatol Derg. 2024;16(2):82-86



darlıklar çoğunlukla trakeal, anterior bölgede ve kalsifiye olup, toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sıklıkla bronşlara uzanmaktadır.

TP tedavisine yönelik Ulusal Sağlık Otoritesi ve Fransız Nadir Otoimmün ve Otoenflamatuvar Hastalıklar Ağı tarafından onaylanan Fransız kılavuzları ve Avrupa Referans Ağı ReCONNET'ten seçilmiş kılavuzlar dışında, hiçbir tedavi önerisi mevcut değildir.^[2] Mevcut tedavi seçenekleri arasında steroid, konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar (cDMARD), tümör nekrozis faktör (TNF) blokörleri, anti-CD20 monoklonal antikor, IL-1 reseptör antagonisti ve, IL-6 reseptör blokleri, bulunmaktadır.^[1] Anakinra dirençli az sayıda olguda kullanılmıştır ve literatürde veri kısıtlıdır.^[8,9] Abatasept ile yapılan çalışmalarda da hasta sayısı azdır.^[10,11] Bu tedavi deneyimlerinin çoğu olgu raporları ile kısıtlıdır.

Burada birçok tedaviye dirençli seyreden ve takibinde nadir komplikasyonların görüldüğü bir TP olgusu sunulmaktadır.

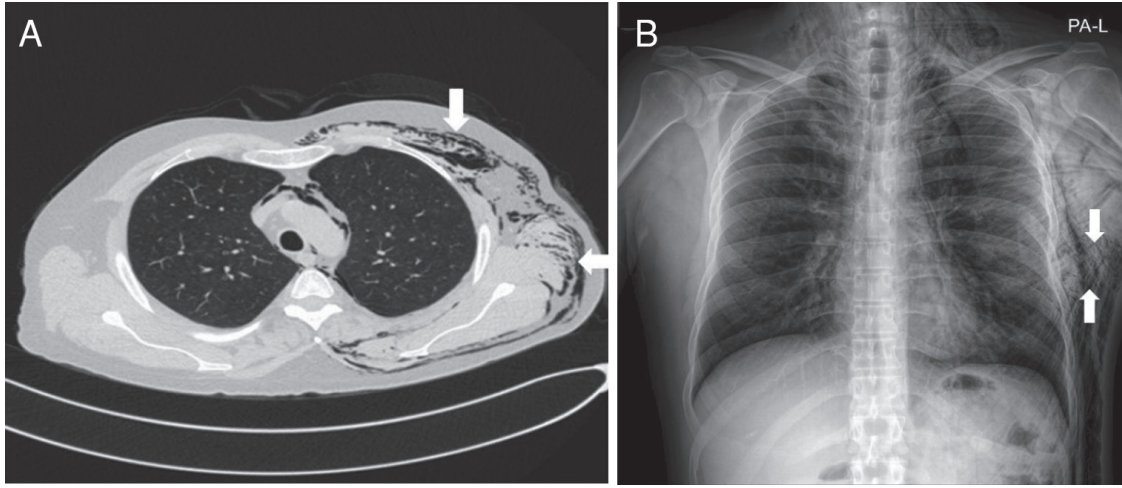
Olgu Sunumu

Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan kırk iki yaşında erkek hasta dört yıl önce tarafımıza her iki kulakta şişlik, kızarıklık şikayeti ve burun orta hattında çökme şikayeti ile başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde kulak kıkırdak kısmında kızarıklık, lahana benzeri görünüm ve semer burun deformitesi (Şekil 1) mevcut idi. Laboratuvar parametrelerinde C-reaktif protein (CRP) (normal aralık 0-3 mg/dL) olarak saptandı; diğer laboratuvar parametreleri normal aralıkta idi. Hasta romatolojik hastalıklar ve malignite açısından tetkik edildi. Anti-nükleer antikor ve anti-nötrofil sitoplazmik antikor tetkikleri negatif olarak sonuçlandı. Yapılan toraks ve abdomen kontrastlı BT'de sağ akciğer üst lobda dağınık yerleşimli çok sayıda küçük



Şekil 1. Semer burun deformitesi

nodül saptandı. Malignite ve vaskülitik tutulum açısından istenilen pozitron emisyon tomografisi (PET) BT normal olarak sonuçlandı. Hastaya kulak biyopsisi yapıldı ve patolojisi kıkırdak enflamasyonu olarak sonuçlandı. Yapılan tetkikler neticesinde malignite ve vaskülit dışlanarak hastaya TP teşhisi koyuldu. Hastaya metotreksat (15 mg/hafta) ve metilprednizolon (1 mg/kg) tedavisi başlandı. Metotreksat ve metilprednizolon tedavisi alan hastanın kulak ağrısı ve eklem ağrısı şikayetleri gerilemediği için tedaviye leflunomid (20 mg/gün) eklendi. Altı ay metotreksat ve leflunomid tedavisini birlikte alan hastanın aktif seyretmesi üzerine tedaviye tosilizumab (162 mg/hafta) eklendi. Yaklaşık altı ay metotreksat, leflunomid, metilprednizolon, tosilizumab tedavisini birlikte alan hastanın metilprednizolon dozu azaltıldığında kulak kızarıklığı, ses kısıklığı şikayetleri tekrarladı. Metilprednizolon dozu artırıldı ve takiplerde 16 mg/gün'ün altına düşülemedi. Hastada metilprednizolona sekonder cushingoid görünüm ve diabetes mellitus gelişti. Tosiluzumab kesilerek infliksimab (5 mg/kg) tedavisine geçildi. Ancak infliksimab, leflunomid, metilprednizolonu birlikte üç ay kullanmasına rağmen yutma güçlüğü, eklem ağrısı ve ses kısıklığı şikayetleri gerilemeyen hastanın infliksimab tedavisi kesilerek etanersept (50 mg/hafta) tedavisine geçildi. Üç ay boyunca metilprednizolon ve etanersept kullanımına rağmen metilprednizolon dozu azaltılamadı ve hastanın şikayetlerinde gerileme olmadı. Hastanın dirençli seyretmesi, yutma güçlüğü ve ses kısıklığı şikayetleri nedeniyle siklofosamid tedavisi planlandı. Siklofosamid (750 mg/m²) ve üç gün boyunca 250 mg/gün metilprednizolon verildi. Takiplerinde 1 mg/kg metilprednizolon tedavisine devam edildi. Siklofosamid tedavisi verildikten altı gün sonra nefes darlığı gelişen hastanın görüntülemelerinde pnömomediastinum saptandı (Şekil 2). Fasyotomi açılarak hasta takibe alındı. Etiyolojinin öncelikle trakea perforasyonu olduğu düşünüldü, ancak kıkırdak dokusuna cerrahi müdahalenin perforasyonu artırma ihtimalinden dolayı cerrahi bir girişimde bulunulmadı. Takiplerinde deri altı amfizem ve direkt grafide pnömomediastinum tablosu geriledi. Gelişen pnömomediastinum tablosundan dolayı siklofosamid tedavisi sonlandırıldı. Tedavide yeri olması nedeniyle Sağlık Bakanlığı'ndan onay alınarak hastaya beş gün boyunca 400 mg/kg dozunda intravenöz immünoglobulin tedavisi de verildi. Hastanın dirençli seyretmesinden dolayı ayırıcı tanıda yeri olan VEXAS (vakuoller, E1 enzimi, X'e bağlı, otoenflamatuvar, somatik) sendromu için genetik test yapıldı ve UBA-1 (ubiquitin benzeri aktive edici enzim-1) mutasyonu saptanmadı. Hastanın takibinde literatürde geçen birçok tedavi kullanılıp tam remisyona sağlanamadığı için tosiluzumab, leflunomid ve metilprednizolon tedavisi altında



Şekil 2 A. Toraks BT görüntülemesinde pnömomediastinum görüntüsü; B. Posteroanterior akciğer grafisinde pnömomediastinum görüntüsü
BT: Bilgisayarlı tomografi

hasta düşük-orta aktivitede takip edilmektedir. Hastanın kliniği stabil seyretmektedir ancak metilprednizolon tedavisinin kesilebilmesi için yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Tartışma

TP tedavisi zor ve randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) yetersizliği nedeniyle seçilmiş birkaç kılavuz dışında tedavi kılavuzunun olmadığı bir hastalıktır. Ayrıca dirençli seyreden ve hayatı tehdit eden organ tutulumu olan olgularda mutlaka monogenik otoenflamatuvar hastalıklar ve VEXAS açısından hastanın ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

VEXAS sendromu TP ile karışabilir. Standart tedavilere dirençli TP ve özellikle 50 yaş üstünde olan hastaların VEXAS sendromuna sahip olabileceği son dönemlerde vurgulanmaktadır. Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin TP hastalarından oluşan bir kohortunun 2021 analizinde, 92 hastanın %7,6'sında UBA-1 mutasyonu saptanmıştır. Bu hastalarda, bilinen bir UBA-1 mutasyonu olmayan hastalara kıyasla daha az kıkırdak tutulumu ve hasarı görülmektedir. Ancak büyük hava yollarının tutulumu, akciğerlerin infiltratif enflamatuvar hastalığı, ateş, daha yüksek CRP düzeyi, oküler tutulum, deri lezyonları, kardiyak tutulum ve miyelodisplastik sendrom benzeri hematolojik tutulum daha fazla görülmektedir.^[2,12] Hastanın bu kadar dirençli seyretmesi ve büyük hava yollarının da tutulmasından dolayı diğer bulguların çoğu eşlik etmese de ayırıcı tanıda VEXAS sendromu düşünülmüş olup gerekli incelemeler yapılmıştır ancak genetik mutasyon saptanmamıştır.

TP'de ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer monogenik otoenflamatuvar hastalıklar tipik olarak çocukluk döneminde ortaya çıkar ve kondritin neden olmadığı yapısal kıkırdak hasarı ile ilişkilidir. Bu nedenle, pediatrik

başlangıçlı TP'de, monogenetik otoenflamatuvar hastalıklar taranmalıdır. Ancak olgumuzun erişkin başlangıçlı olması ve kondritin de patolojik olarak da ispatlanması nedeniyle ayırıcı tanıda monogenik enflamatuvar hastalıklar düşünülmemiştir.^[13]

TP tedavisi hastalığın nadir görülmesi ve RKÇ bulunmaması nedeniyle zordur. Uygulanan tedavilerin kanıt düzeyi gözlemsel çalışmalar ve olgu raporları ile sınırlıdır. Tedavide hastalığın şiddetine göre glukokortikoidler, cDMARD ve biyolojik hastalık modifiye eden antiromatizmal ilaçlar kullanılmaktadır. Çoğu hasta oral glukokortikoid ve cDMARD ile kombine tedavi edilmektedir.^[2] Biyolojik ilaçların kullanımı geleneksel tedaviler ile kontrol altına alınamayan, dirençli ve organı tehdit eden hastalarda düşünülmelidir.^[14] Yapılan bir çalışmada biyolojik ilaçların kullanımı ile hayatta kalma oranının arttığı görülmüştür.^[15] İmmünosüpresif ajanların etkinliğini değerlendiren bir sistematik incelemede toplamda 31 çalışmadan 177 hasta üzerinden elde edilen toplu veriler analiz edilmiştir. Etkinlik azatiyoprin için %38-100, siklofosfamid için %25-100 arasında değişmekteyken, abatacept için %72, tosilizumab için %66, TNF inhibitörleri için %64, metotreksat için %56, anakinra için %47 ve rituksimab için %43 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar tosilizumab ve TNF inhibitörleri gibi biyolojik ilaçların metotreksata potansiyel olarak üstün olduğunu göstermiş ve çok daha az etkili oldukları için anakinra ve rituximab gibi biyolojik ilaçlardan kaçınılması gerektiğini ortaya koymuştur.^[16] Dapson minör kondrit veya nötrofilik dermatoz için kullanılmıştır ancak methemoglobinemi riski, hemolitik anemi ve eozinofili, ilaç döküntüsü dahil ciddi reaksiyonlara kadar gidebilen deri döküntüsü gibi yan etkileri mevcuttur.^[17]

Eğer hastada VEXAS sendromu saptanırsa romatolog ve hematolog birlikte takip etmelidir. Romatolojik belirtilerin

baskın olduğu durumlarda Janus kinaz inhibitörleri ve tercihen ruxsolutinib birinci basamakta kullanılır.^[18] Myelodisplastik sendroma bağlı hematolojik bulgularla başvuran hastalarda ise azasitidin kullanılabilir, eğer tedavide yetersiz kalırsa allojenik kök hücre nakli düşünülmelidir.^[19]

Sonuç

Dirençli seyreden olgumuzda, TNF inhibitörleri, metotreksat, leflunomid ve tosilizumab tedavisi kullanılmasına rağmen yanıt alınmadığı için siklofosfamid kullanıldı.^[20] Ancak siklofosfamid etkinliği görülmeden yüksek doz metilprednizolon altında hastada pnömomediastinum gelişti. TP'de pnömomediastinum, sekonder hava yolu komplikasyonları nedeniyle girişim yapılan veya altta yatan pulmoner fibrozis, bül bulunan hastalar dışında nadiren rapor edilmiştir. Bunun sebebinin hasar gören trakea kıkırdağının yırtılmasının hava kaçığına katkıda bulunabileceği düşünüldü. Literatürde pnömomediastinum ile seyreden iki TP olgusuna ulaşılabilmektedir.^[21,22] Ancak bahsi geçen olgulardan bir tanesi siklofosfamid tedavisi ve metilprednizolon tedavisi ile remisyona girmiştir. Bizim olgumuzda ise siklofosfamid tedavisini almasına rağmen pnömomediastinum kliniğinin gelişmesidir.^[22] Literatürde geçen tedavilerin çoğu uygulanmasına rağmen hasta metilprednizolon tedavisine devam etmek zorunda kaldı. Hastada literatürde geçen tedavilerden rituksimab, anakinra gibi diğer ajanlar etkinlik oranları daha düşük olduğu için olgumuzda kullanılmadı.^[16]

TP tedavisi romatologların ve organ tutulum paternlerine göre gerekirse kulak burun boğaz, göz, göğüs uzmanları gibi diğer bölümlerin de dahil olduğu multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Dirençli olgularda otoenflamatuvar hastalıklar özellikle de VEXAS sendromu göz önünde bulundurulmalıdır.

Gözlemsel çalışmalar TP'nin tedavisinde büyük gelişmeler sağlasa da RKÇ'lerin eksik olması nedeniyle kesin tedavi önerileri oluşturulamamıştır. Optimal tedavi stratejileri oluşturmak ve TP'de uzun vadeli sonuçları belirlemek için büyük RKÇ'lere ihtiyaç vardır.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Z.U., A.D., M.Ş., Dizayn: Z.U., A.D., M.Ş., Veri Toplama veya İşleme: Z.U., A.D., M.Ş., Analiz veya Yorumlama: Z.U., A.D., M.Ş., Literatür Arama: Z.U., A.D., M.Ş., Yazan: Z.U., A.D., M.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Borgia F, Giuffrida R, Guarneri F, Cannavò SP. Relapsing Polychondritis: An Updated Review. *Biomedicines*. 2018;6.
2. Mertz P, Costedoat-Chalumeau N, Ferrada MA, et al. Relapsing polychondritis: clinical updates and new differential diagnoses. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20:347-360.
3. Zeuner M, Straub RH, Rauh G, Albert ED, Schölmerich J, Lang B. Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol*. 1997;24:96-101.
4. Alsalameh S, Mollenhauer J, Scheuplein F, et al. Preferential cellular and humoral immune reactivities to native and denatured collagen types IX and XI in a patient with fatal relapsing polychondritis. *J Rheumatol*. 1993;20:1419-24.
5. Yang CL, Brinckmann J, Rui HF, et al. Autoantibodies to cartilage collagens in relapsing polychondritis. *Arch Dermatol Res*. 1993;285:245-9.
6. Foidart JM, Abe S, Martin GR, et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *N Engl J Med*. 1978;299:1203-7.
7. Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med*. 1998;129:114-22.
8. Vounotrypidis P, Sakellariou GT, Zisopoulos D, Berberidis C. Refractory relapsing polychondritis: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:491-2.
9. Wendling D, Govindaraju S, Prati C, Toussirot E, Bertolini E. Efficacy of anakinra in a patient with refractory relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75:622-4.
10. Moulis G, Sailler L, Astudillo L, Arlet P. Abatacept for relapsing polychondritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1019.
11. Moulis G, Sailler L, Pugnet G, Astudillo L, Arlet P. Biologics in relapsing polychondritis: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:937-9.
12. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1886-95.
13. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne*. 2023;44:282-94.
14. Moulis G, Pugnet G, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1172-8.
15. Handa H, Ooka S, Shimizu J, Suzuki N, Mineshita M. Evaluation of airway involvement and treatment in patients with relapsing polychondritis. *Sci Rep*. 2023;13:8307.
16. Petitdemange A, Szejkowski C, Damian L, et al. Treatment of relapsing polychondritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(Suppl 134):81-5.
17. Yoshida T, Nishimura K, Murabe H, Yokota T. Dapsone-induced methaemoglobinaemia in relapsing polychondritis. *BMJ Case Rep*. 2022;15.

18. Heiblig M, Ferrada MA, Koster MT, et al. Ruxolitinib is more effective than other JAK inhibitors to treat VEXAS syndrome: a retrospective multicenter study. *Blood*. 2022;140:927-31.
19. Comont T, Heiblig M, Rivière E, et al. Azacitidine for patients with Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: data from the French VEXAS registry. *Br J Haematol*. 2022;196:969-74.
20. Hellmich B, Hering S, Duchna HW, et al. Atemwegseteiligung bei Rezidivierender Polychondritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2003;62:73-9.
21. Wu S, Sagawa M, Suzuki S, et al. Pulmonary Fibrosis with Intractable Pneumothorax: New Pulmonary Manifestation of Relapsing Polychondritis. *Tohoku J Exp Med*. 2001;194:191-5.
22. Wang S, Jiao Y. Mediastinal emphysema: a rare respiratory complication of relapsing polychondritis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.

Apremilastın psikiyatrik risk profili

Psychiatric risk profile of apremilast

● Mustafa Ekici, ● Sule Apraş Bilgen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Anahtar Kelimeler: Apremilast, psikiyatrik yan etki, depresyon

Keywords: Apremilast, psychiatric side effect, depression

Sayın Editör,

Apremilast fosfodiesteraz 4 enzimini inhibe ederek interferon- γ , tümör nekrozis faktör- α , interlökin (IL)-12 ve IL-23 üretimini bloke eden, oral olarak kullanılan, küçük molekül ağırlıklı (<1 kDa) bir ilaçtır. 2014'te PALACE-1 faz 3 çalışmasında psöriyatik artrit (PSA) üzerinde etkinliğinin gösterilmesinin ardından aynı yıl Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından PSA tedavisinde ruhsat almıştır.^[1,2] 2019 yılına gelindiğinde Behçet hastalığında oral aftöz lezyonlar üzerinde ilk faz 3 çalışması tamamlanarak etkinliği gösterilmiştir.^[3] Ülkemizde Ekim 2022'de PSA, orta ve şiddetli kronik plak tipi psöriyazisi olan hastalarda kullanımı için ruhsat almış olup Behçet hastalığına bağlı oral aftöz lezyonlar için endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır.

Kontrollü klinik çalışmalarda, plaseboya kıyasla apremilast ile tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışında hafif bir farklılık gözlenmiştir. ESTEEM 1 ve ESTEEM 2 çalışmasında hafif orta şiddette psikiyatrik yan etki %1,9 olarak bildirilmiş olup 1 hastada ilacı kesecek kadar ciddi depresyon görülmüştür. Bu hastanın özgeçmişinde daha önce de 2 kez depresyon tedavisi aldığı görülmüştür.^[4] PSA'da yapılan faz 3 çalışmalar olan PALACE 1, 2 ve 3 çalışmalarında ilaç kesmeyi gerektirecek psikiyatrik yan etki bildirilmezken bu hastaların uzun dönem izlemlerinde 100 hasta yılında 1,8 depresyon bildirilmiştir.^[5-8] Şiddetli plak psöriyazisi için yapılan LIBERATE çalışmasında apremilast

plasebo ve etanersept ile karşılaştırılmış olup apremilast grubunda 1 hastada intihar düşüncesi bildirilmiştir.^[9] Japon hastalar üzerinde şiddetli plak psöriyazisi için yapılan faz 2 çalışmada depresyon, intihar düşüncesi veya intihara teşebbüs ve sonuçlanmış intihar görülmezken; önceden anksiyete bozukluğu ve uykusuzluk öyküsü olan bir hasta anksiyete bozukluğu nedeniyle tedaviyi kesmiştir.^[10] EMBRACE çalışmasında 185 apremilast ve 91 plasebo alan hasta karşılaştırıldığında her iki grupta da bir hastada depresyon görülmüş olup intihar düşüncesi izlenmemiştir.^[11] Hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaç (DMARD) naif aktif PSA hastalarında uzun dönem apremilast etkilerinin incelendiği PALACE 4 çalışmasında depresyon apremilast 30 mg kullananlarda plaseboya kıyasla daha yüksektir (%1,1, %0,6); apremilast 20 mg için ise bu oran %0,6'dır. Uzun dönem takipte depresyon oranları zaman içinde sabittir ve apremilast 30 mg ve 20 mg için 0 ila \leq 52. haftalar arasında %2,0 ve %1,6, >52 ila \leq 104. haftalar arasında %2,5 ve %0,6, >104 ila \leq 156. haftalar arasında %2,5 ve %0,0, >156 ila \leq 208. haftalar %0,0 ve %0,8 ve >208. hafta sonrasında %0,0 ve %0,8 saptanmıştır.^[12] Behçet hastalarında oral aftöz lezyonlar üzerine yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ise psikiyatrik yan etki bildirilmemiştir.^[3,13] Biyolojikler, DMARD'lar ve kortikosteroidlere kıyasla apremilast ile tedavi edilen psöriyazisi ve psöriyatik artrit hastaları arasında tedavi edilen anksiyete ve tedavi edilen depresyon riskinin değerlendirilmesi amaçlı MarketScan veri tabanı kullanılarak

Correspondence / İletişim:

Dr. Mustafa Ekici, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Phone: +90 546 531 07 49 E-mail: ekici42mustafa@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8757-6226

Received / Geliş Tarihi: 01.05.2024 Accepted / Kabul Tarihi: 10.06.2024

Cite this article as / Atıf: Ekici M, Apraş Bilgen Ş. Psychiatric risk profile of apremilast. Ulus Romatol Derg. 2024;16(2):87-89



yapılan çalışmada tek başına apremilast için insidans oranları (%95 güven aralığı) tedavi edilen anksiyete, tedavi edilen depresyon ve tedavi edilen anksiyete + depresyon için 1000 hasta yılı başına sırasıyla 9,2 (6,6-12,5), 4,6 (2,8-7,1) ve 4,6'dır (2,8-7,1). Aynı zamanda bu çalışma da apremilasta ek steroid kullanımının belirgin şekilde psikiyatrik yan etki görülme sıklığında artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[14] PSA kohortunda, anksiyete oranı tek başına apremilast kullananlar arasında en yüksekken; depresyon ve anksiyete + depresyon oranları apremilast için diğer PSA tedavilerine kıyasla benzerdir. Psöriyazis, PSA ve Behçet hastalığı ile ilgili 15 havuzlanmış randomize, plasebo kontrollü çalışmanın 5 yıla kadar uzun vadeli güvenlik verilerinin incelendiği çalışmada da 100 hasta yılı başına depresyon sıklığı 1,78 olarak saptanmıştır.^[15]

Gerçek yaşam verilerinde ise Behçet hastalarında apremilastın etkinlik ve güvenliğinin incelendiği İtalya'da yapılan çalışmada 20 hastanın 1'inde intihar düşüncesi (ilaç kesilince düzelmiş), İspanya'da ve Fransa'da çok merkezli çalışmalarda sırasıyla 51 hastanın 1'inde depresyon ve 50 hastanın 2'sinde depresyon, 2'sinde intihar düşüncesi (ilaç kesilince düzelmiş) gözlenmiştir.^[16-18] Belçika'da PSA hastalarında yapılan prospektif gözlemsel APOLO çalışmasında 106 hastanın 3'ünde depresif duygu durumu bildirilmiştir.^[19]

Kullanıma girmesinden sonra 105.000 hastaya başlanmış ve 65 psikiyatrik yan etki bildirilmesi sonrası Avrupa İlaç Ajansı (EMA) 07.10.2016'da ilacın apremilastın bu yan etkisi nedeni ile bilgilendirme yayımlanmıştır.^[20]

Bu hastalarda görülen yan etki dağılımları aşağıda sıralanmıştır:

- Beş ölümlü sonuçlanan intihar
- Dört intihar girişimi
- Elli intihar düşüncesi olgusu
- Beş intihar eğiliminde depresyon olgusu
- Bir intihar davranışı olgusu.

Bilgilerin erişilebilir olduğu 65 olgunun 32'sinde hastalarda tedavinin kesilmesinden sonra iyileşme bildirilmiştir.

Sonuç

Bu bilgiler ışığında; özgeçmişinde veya mevcut psikiyatrik semptomları olan hastalarda ya da psikiyatrik olaylara neden olabilecek diğer tıbbi ürünlerle eşzamanlı tedavi kullanılması gereken durumlarda, apremilast ile tedaviye başlamanın veya devam etmenin risk ve faydalarının dikkatlice değerlendirilmesi önerilir. Apremilast kullanan her hastanın psikiyatrik yan etkileri

takip vizitlerinde değerlendirilmelidir.^[21] Ayrıca, yeni veya kötüleşen psikiyatrik semptomları olan veya intihar düşüncesi veya intihar girişimi tespit edilen hastalarda apremilast tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.

Ülkemizde apremilast Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ruhsatlandırırken güvenlik izlem formu doldurulması gereken ilaçlar listesine dahil etmiş olup reçetelendirmede her altı ayda bir güvenlik izlemi açısından psikiyatri muayenesi şartı getirmiştir.^[22]

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Fala L, Otezla (Apremilast), an Oral PDE-4 Inhibitor, Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Active Psoriatic Arthritis and Plaque Psoriasis. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(Spec Feature):105-10.
2. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1020-6.
3. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, et al. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381:1918-28.
4. Rich P, Gooderham M, Bachelez H, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:134-42.
5. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3156-67.
6. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol*. 2016;43:1724-34.
7. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1065-73.
8. Mease PJ, Gladman DD, Gomez-Reino JJ, et al. Long-Term Safety and Tolerability of Apremilast Versus Placebo in Psoriatic Arthritis: A Pooled Safety Analysis of Three Phase III, Randomized, Controlled Trials. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2:459-70.
9. Reich K, Gooderham M, Green L, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:507-17.
10. Ohtsuki M, Okubo Y, Komine M, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy, safety and tolerability results from a phase 2b randomized controlled trial. *J Dermatol*. 2017;44:873-84.

11. Mrowietz U, Barker J, Conrad C, et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with limited skin involvement, plaque psoriasis in special areas and impaired quality of life: Results from the EMBRACE randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:348-55.
12. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. Apremilast monotherapy for long-term treatment of active psoriatic arthritis in DMARD-naïve patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61:1035-43.
13. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, et al. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(Suppl 132):80-7.
14. Vasilakis-Scaramozza C, Persson R, Hagberg KW, Jick S. The risk of treated anxiety and treated depression among patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with apremilast compared to biologics, DMARDs and corticosteroids: a cohort study in the United States MarketScan database. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1755-63.
15. Mease PJ, Hatemi G, Paris M, et al. Apremilast Long-Term Safety Up to 5 Years from 15 Pooled Randomized, Placebo-Controlled Studies of Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Behçet's Syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24:809-20.
16. De Luca G, Cariddi A, Campochiaro C, et al. Efficacy and safety of apremilast for Behçet's syndrome: a real-life single-centre Italian experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:171-5.
17. Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Graña J, et al. Apremilast in refractory orogenital ulcers and other manifestations of Behçet's disease. A national multicentre study of 51 cases in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(Suppl 127):69-75.
18. Vieira M, Buffier S, Vautier M, et al. Apremilast in Refractory Behçet's Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Front Immunol*. 2021;11:626792.
19. de Vlam K, Toukap AN, Kaiser MJ, et al. Real-World Efficacy and Safety of Apremilast in Belgian Patients with Psoriatic Arthritis: Results from the Prospective Observational APOLLO Study. *Adv Ther*. 2022;39:1055-67.
20. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/otezla>.
21. Cowan TL, Wilson A, Murrell DF. Mental health, insomnia and suicidal ideation during treatment with apremilast. *Australas J Dermatol*. 2022;63:403-4.
22. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/dynamicModulesAttachment/ApremilastUygulamaBasamaklar_dd3a39fa-1990-4bd5-a481-ffc173a96d25.pdf