Romatoid Artritte Prognostik Faktörler

Prognostic Factors in Rheumatoid Arthritis

Aslı Gençay Can, Zafer Günendi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet
Romatoid artrit eklem ve eklem dışı bulgularla seyreden ve yaşam kalitesini etkileyen kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Romatoid artritin klinik seyri değişkendir. Romatoid artritli hastaların çok az bir kısmı, tanı sonrası ilk 2 yıl içinde spontan remisyona girerken, yaklaşık %20'sinde tedaviye rağmen kronik progresif hastalık gelişebilir. Prognostik faktörlerin tanımlanması, romatoid artritte prognozu değerlendirmede ve hangi hastaların erken agresif tedaviye ihtiyacı olacağını belirlemede yol gösterici olabilir. Ayrıca daha iyi prognozlu hastalarda aşırı tedaviden kaçınılarak hem toksisite hem de yüksek maliyet engellenebilir. Yüksek akut faz yanıtları, romatoid faktör ve anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptides) pozitifliği, HLA-DR4B1*O4 allelleri, kadın olmak, sinsi başlangıç, uzun süreli kronik sinovit, ekstraartiküler tutulumlar, düşük eğitim seviyesi, kartilaj oligomerik matriks proteininin serum seviyesindeki artış, CD4(+), CD28(-) T hücrelerin varlığı, yüksek makrofaj migrasyon inhibitör faktör düzeyi ve düşük fonksiyonel kapasite ölçümleri romatoid artritte kötü prognoz göstergeleri olarak bildirilmiştir. *(Romatizma 2008; 23: 60-2)*

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, prognoz, prognostik faktörler

Abstract
Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic, inflammatory disease that causes articular and extraarticular symptoms and affects quality of life. The clinical course of rheumatoid arthritis is variable. While a small percentage of patients with rheumatoid arthritis go into spontaneous remission, in approximately 20% of patients, chronic progressive disease may be developed despite treatment. Identification of prognostic factors may be predictive for assessing the prognosis and determining the patients who need early aggressive treatment. Either toxicity or high cost of treatment may also be prevented by avoiding over treatment in patients with rheumatoid arthritis who have good prognosis. High levels of acute phase reactants, seropositivity of rheumatoid factor and anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptides), HLA-DR4B1*O4 alleles, female gender, insidious disease onset, chronic synovitis with long duration, extraarticular manifestations, low grade education, high level of serum cartilage oligomeric matrix protein, presence of CD4(+), CD28(-) T cells, high level of macrophage migration inhibitory factor and poor functional capacity measurements are reported as poor prognostic factors in rheumatoid arthritis. *(Rheumatism 2008; 23: 60-2)*

Key words: Rheumatoid arthritis, prognosis, prognostic factors

Romatoid artrit (RA) sinoviyal inflamasyon sonucu eklem destrüksiyonu, özürlülük ve morbidite ile seyreden kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır.

En önemli karekteristikleri eklem ağrı ve şişliği ile hareket kısıtlılığıdır (1). Artiküler semptomların yanında ekstraartiküler tutulumlar da görülür. Romatoid nodüller, enfeksiyon, malignensi, hematolojik bozukluklar, vaskülit, renal tutulum, pulmoner tutulum, kardiak tutulum bunlardan bazılarıdır. Ekstraartiküler tutulumlar, RA'nın ciddi prognostik göstergelerinden biridir (2).

Romatoid Artritte Prognoz

Romatoid artritin seyri kişiler arasında farklılık göstermektedir. Özellikle ilk iki yıl içinde ilerlediği ve eklem harabiyetine yol açtığı bilinmektedir (3).

Romatoid artritli hastaların çok az bir kısmı, tanı sonrası ilk 2 yıl içinde spontan remisyona girer. Yaklaşık %20'si ise tedaviye rağmen kronik progresif hastalığa ilerlemektedir. Bir çok klinisyene göre hastalığın erken kontrolü, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için önemlidir. Bu da erken dönemde agresif tedaviye başlamak demektir.

Prognostik faktörlerin tanımlanması RA'lı hastanın kötü prognoz geliştireceğini ve erken agresif tedaviye ihtiyacı olacağını göstererek hastalığın sınırlanmasını sağlayacaktır. Ayrıca daha iyi prognozlu hastaların aşırı tedavileri önlenerek hem toksisite hem de yüksek maliyet engellenmiş olacaktır (4).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Zafer Günendi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: zafergunendi@yahoo.com

Romatoid Artritte Kötü ve İyi Prognoz Göstergeleri

1) İnflamasyon: Romatoid artritte sinoviyal inflamasyon (sinovit), erken eklem hasarının nedenidir. İnflamasyon göstergeleri olan yüksek sedimentasyon (>28 mm/st) ve C-reaktif protein değerleri (CRP) (>20 mg/lt) ile eklem hasarı arasında pozitif yönde bir ilişki mevcuttur. Özellikle kalıcı olarak yüksek C-reaktif protein değerleri kötü prognostik değere sahiptir.

Fakat inflamatuvar aktivite azalsa bile eklem hasarı gelişebilmektedir. Bu nedenle "inflamasyondan çok patolojik sürecin kendisi destrüktif olaylardan sorumludur" denebilir (5).

2) RF (Romatoid Faktör) ve Anti-CCP (Anti-Cyclic Citrullinated Peptides): Romatoid artritte ciddi hastalık gelişimini gösteren en önemli antikorlar RF ve anti-CCP'dir. Bu ikisinin kombine veya tek başına varlığı, erken erozyon gelişimi ve hastalık progresyonu için önem taşımaktadır (6).

Anti-CCP, sitrülinli proteinlerin sirküler formuna karşı gelişen antikorlardır. Sitrülinli proteinler, hem RA'lıların hem de normal kişilerin sinoviyal sıvısında bulunur. RA'lı sinoviyadaki sitrülinli proteinler, otoimmün yanıtın majör hedefidir. Bu proteinlere karşı olan anti-CCP antikorları, sinoviyal B hücreleri tarafından üretilir.

Anti-CCP, RA'da erken tanısal belirteçtir; oldukça spesifik ve sensitiftir (3). Hastalık aktivitesiyle yüksek korelasyon gösterir (7). Sadece tanıda değil prognozda da değerlidir (8). Başlangıçtaki anti-CCP seviyeleri, özellikle eroziv hastalığa progresyonu gösterir (3).

Romatoid faktör, IgG'nin Fc kısmına karşı gelişen antikorlardır. IgG, IgM veya IgA tipinde olabilir. RF(+)'liği kronik enfeksiyon, yaşlılık, lösemi, dermatomyozit, skleroderma, sistemik lupus eritematozus ve RA gibi bir çok durumla ilişkili olabilir. Ancak RA'ya özgü semptomlarla birlikteliği durumunda ve >20 IU/ml değerlerinde tanısal olabilir. RA'da %80 oranında (+)'liği söz konusudur.

IgM RF (+) olması, hem ilk bir yıl içinde hem de uzun dönemde eklem hasarının en önemli göstergelerinden biridir (9). IgA RF (+)'liğinin de eklem hasarı göstergesi olduğu gösterilmiştir (5).

3) Anti IL-1α (Anti- İnterlökin-1·): IL-1α, RA'daki en önemli proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Vücutta bu sitokinlere karşı anti IL-1 α antikorlarının geliştiği gösterilmiştir. Bu antikorlar IL-1 α'ya bağlanarak, IL-1 α'nın etki etmesini önlerler. Anti IL-1 α (+) olan artritli hastalarda daha az eklem harabiyeti geliştiği bilinmektedir (5).

4) HLA-DR4 ve HLA-DRB1*04: HLA-DR4 (+) olan RA'lı hastalarda daha fazla erozyon gözlenir. Özellikle ekstraartiküler tutulumlu hastalarda bu ilişki daha açıktır. HLA-DR4 (+)'liğinin erozyonla ilşkisi, sinoviti indüklemesi olabilir (10).

Homozigot HLA-DR4B1*O4 allelleri, ciddi eroziv hastalıkla ilişkilidir fakat tek başına bir gösterge değildir (4).

5) Kadın Cinsiyeti: Erkeklerde subkutan nodüllerin, akciğer tutulumunun ve diğer ekstraartiküler tutulumlar daha sık görülmesine rağmen prognoz kadınlarda daha kötüdür. Kadınlarda RA, daha hızlı ilerlemekte, daha cidi seyretmekte ve erkeklere oranla daha düşük remisyon oranları göstermektedir (11, 12). Bunun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kadınlarda östrojen yüksek seviyelerde RA'yı stimüle ederken, düşük dozlarda inhibe etmektedir. Örneğin hamilelikte özellikle 3. trimesterde RA, remisyona girmektedir (13).

6) Başlangıç Yaşı: Yaşlı hastalarda genç hastalara göre hastalık başlangıcında daha şiddetli eklem tutulumu olduğu gösterilmiştir (14). Elli yaş üzerinde RA gelişen hastalarda, daha genç hastalara göre prognoz daha kötüdür. Yaşlılarda hastalık daha çok özürlülükle seyreder. Bu nedenle morbidite ve mortalite daha fazladır. Fakat 60 yaş üzerindeki hastalarda, akut başlangıç ve ödemle kendini gösteren benign RA formu da gelişebilir (13).

7) Sinsi Başlangıç: Akut başlangıçlılarda sinsi başlangıç olanlara göre, yaştan bağımsız olarak prognoz daha iyidir. Bu durum, akut hastalık gelişenlerin daha erken tedavi edilmesine bağlanabilir (13).

8) Uzun Süreli Kronik Sinovit: Uzun süredir kronik sinoviti olan RA'lılarda, daha çok eklem hasarı gelişir ve fonksiyonel durum bozulur. Fonksiyonel aktivite bozukluğu ve hastalık ciddiyeti yaşam beklentisini gösteren önemli faktörlerdir (13).

9) Ekstraartiküler Tutulum: Ekstraartiküler tutulumlar, RA'da prognozla yakından ilişkilidir. Özellikle 50 yaş ve altında olup ekstraartiküler tutulumu olanlarda mortalite yüksektir (13).

10) Eğitim Seviyesi: Düşük eğitim seviyesi, hastanın problem çözme yeteneğini ve stresle başedebilme kapasitesini bozar. Ayrıca düşük eğitimliler, hastalık takiplerine düzenli gitmez ve ilaçlarını düzenli kullanmazlar. Bu hastalarda komorbidite de daha sıktır. Bu nedenlerle düşük eğitim seviyesi, RA'da kötü prognozun göstergesidir (13).

11) COMP (Kartilaj Oligomerik Matriks Proteini): COMP, artiküler kartilajdaki tip 2 kollajen liflerini bağlayarak stabilizasyonunu sağlayan bir glikoproteindir (13). Sinoviya, tendon ve menisküs gibi diğer yapılarda da yer alır. COMP'un serum seviyelerindeki değişiklik, kartilaj turnoverındaki değişikliklerin potansiyel belirtecidir (5). Sinoviyal sıvıdaki artmış COMP düzeyi diz travmalarında, osteoartritte ve RA'nın erken döneminde görülür (15). RA'da serum düzeyindeki artış, gelecekte özellikle küçük eklem hasarı olacağını gösterir (5, 16). Ayrıca RA'da düşük COMP düzeylerinin biyolojik ajan tedavisine hızlı ve yüksek oranda yanıt vereceğinin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (17)

12) CD4(+), CD28(-) T hücreler: CD4(+), CD28(-) T hücrelerin varlığı nodüler ve ekstraartiküler tutulumlarla ilişkilidir. CD28 kaybı, T hücrelerin erken yaşlanmasına neden olur. Bu da RA'nın patojenik mekanizmasına katkıda bulunur (4).

13) Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF): MIF, yıllarca anlaşılamamış bir sitokindir. TNFα, IFN γ, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12 gibi proinflamatuvar mediatör yapımını indükler.

Romatoid artritlilerin sinoviyal sıvısında MIF oranları yüksek bulunmuştur (18). MIF'in sinoviyal inflamasyonda-

ki rolü, TNFα (RA'daki en önemli inflamatuvar sitokin) üretimidir. MIF antagonistleri ile bu yanıtın azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca MIF, metalloproteinazların ekspresyonuna neden olarak RA'da destrüktif olayları artırır. Yüksek serum MIF düzeylerinin radyolojik eklem hasarı ile korele olduğu gösterilmiştir. MIF-173C ve MIF CATT7 genetik varyantları RA'da MIF üretimini artırarak hastalık progresyonuna neden olur (19). Sinoviyal sıvı MIF düzeyi RA'da klinik aktiviteyi gösterir (20).

14) Fonksiyonel Kapasite Ölçümleri: Ciddi disfonksiyonu olanlarda morbidite ve mortalitenin arttığı bilinmektedir.

HAQ (Health Assessment Questionnaire), hastaların günlük yaşam aktivitelerindeki performanslarını ve kapasitelerini değerlendiren ölçüm sistemidir. Bu nedenle, RA'da mortalitenin en güçlü göstergelerindendir (21).

Sonuç olarak; prognostik faktörlerin tanımlanması RA'lı hastaların prognozunu ve agresif tedaviye ihtiyaçları olup olamayacağını göstererek hastalığın ilerlemesini önleyecektir. Bu yazıda adı geçen prognostik faktörlerle ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54: 2061-8.
2. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2006; 45 Suppl: iv4-iv7.
3. Mimori T. Clinical Significance of Anti-CCP Antibodies in RA. Intern Med 2005; 44: 1122-6.
4. Goronzy JJ, Matteson EL, Fulbright JW, Warrington KJ, Chang-Miller A, Hunder GG, et al. Prognostic Markers of Radiographic Progression in Early RA. Arthritis Rheum 2004; 50: 43-54.
5. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heineqard D, Saxne T. Prognostic Laboratory Markers of Joint Damage in RA. Ann Rheum Dis 2005; 64: 196-201.
6. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, et al. Autoantibodies Can Be Prognostic Markers of An Erosive Disease In Early RA. Ann Rheum Dis 2003; 62; 427-30.
7. Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. QJM 2007; 100: 193-201.
8. Ateş A, Karaaslan Y, Aksaray S. Predictive Value of Antibodies to Cyclic Citrullinated Peptide in Patients with Early Arthritis. Clin Rheumatol 2007; 26: 499-504.
9. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of Radiographic Joint Damage in Patients with Early RA. Ann Rheum Dis 2001, 60: 924-7.
10. Harris ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001: 967-1001.
11. Sanmarti R, Gomez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Vinas O, Vazquez I, et al. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. Clin Rheumatol 2007; 26: 1111-8.
12. Forslind K, Hafström I, Ahlmen M, Svensson B; the BARFOT Study Group. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 2007; 66: 46-52.
13. Hilliquin P, Menkes CJ. Rheumatoid Arthritis: Evalution and Management-Early and Established Disease. In: Rheumatology. Klippel JH, Dieppe PA (Eds) Mosby, London 1994: pp:3.13.1-3.13.14.
14. Papadopoulos IA, Katsimbri P, Alamanos Y, Voulqari PV, Drosos AA. Early rheumatoid arthritis patients: relationship of age. Rheumatol Int 2003; 23: 70-4.
15. Wislowska M, Jablonska B. Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein in Rheumatoid Arthritis and Knee Osteoarthritis. Clin Rheumatol 2005; 24: 278-84.
16. Wagner E, Ammer K, Kolarz G, Krajnc I, Palkonyai E, Scherak O, et al. Predicting factors for severity of rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study of 172 patients over 3 years. Rheumatol Int 2007; 27: 1041-8.
17. Morozzi G, Fabbroni M, Bellisai F, Cucini S, Simpatico A, Galeazzi M. Low serum level of COMP, a cartilage turnover marker, predicts rapid and high ACR70 response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2007; 26: 1335-8.
18. Gregersen PK, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor, MIF alleles, and the genetics of inflammatory disorders: incorporating disease outcome into the definition of phenotype. Arthritis Rheum 2003; 48: 1171-6.
19. Radstake TR, Sweep FC, Welsing P, Franke B, Vermeulen SH, Geurts-Moespot A, et al. Correlation of rheumatoid arthritis severity with the genetic functional variants and circulating levels of macrophage migration inhibitory factor. Arthritis Rheum 2005; 52: 3020-9.
20. Kim HR, Park MK, Cho ML, Yoon CH, Lee SH, Park SH, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Upregulates Angiogenic Factors and Correlates with Clinical Measures in Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 2007; 34: 927-36.
21. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting Mortality in Patients with RA. Arthritis Rheum 2003; 48: 1530-42.