

ROMATOİD ARTRİT



Prof. Dr. Nuran TÜRKCAPAR
AÜTF İç Hastalıkları-Romatoloji Bilim Dalı



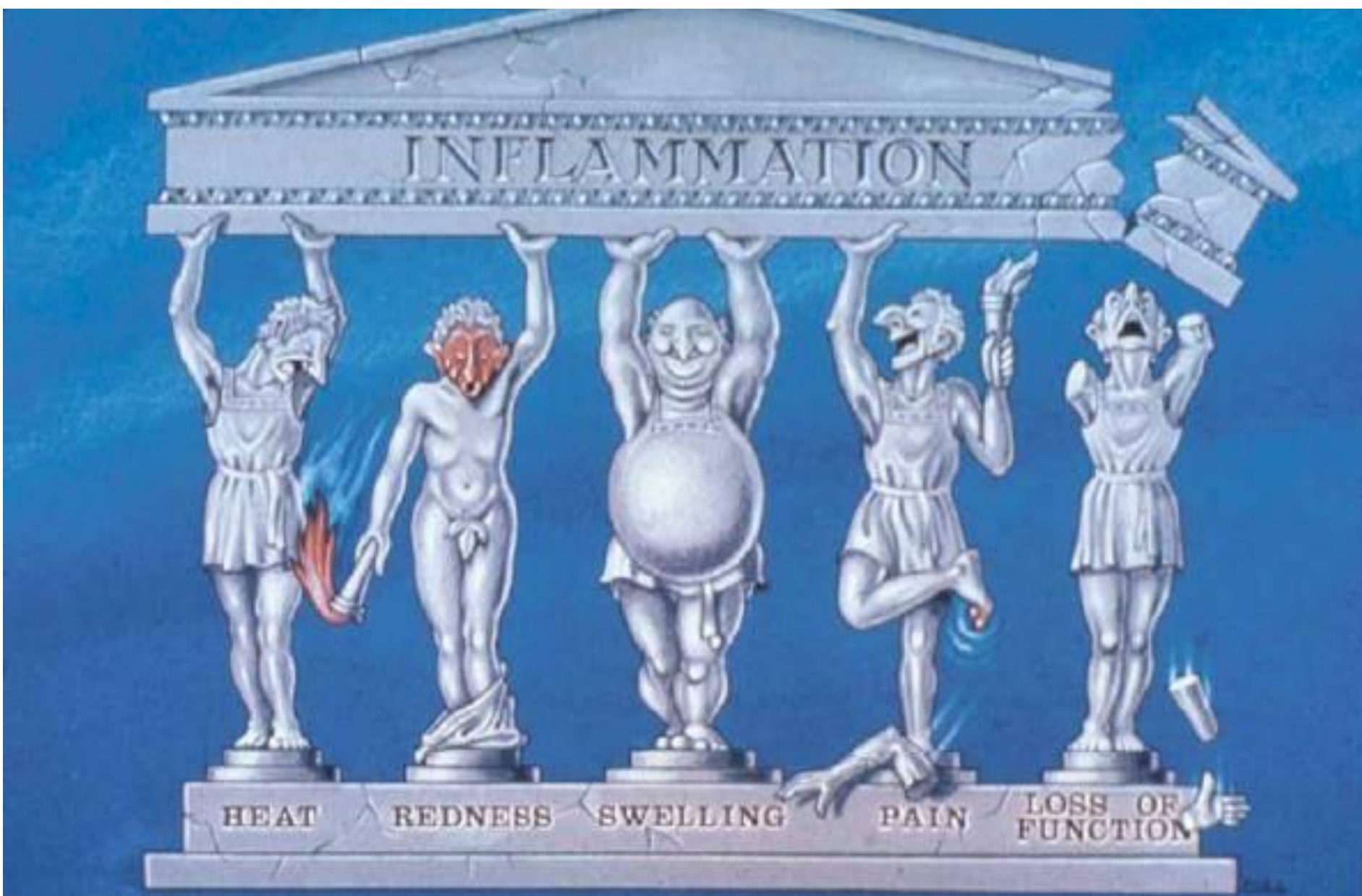
ROMATOİD ARTRİT

- Tüm etnik grupları etkileyen kronik, sistemik, otoimmün inflamatuvar bir hastalık
- K/E=2,5-3
- Her yaş grubunda gelişmekle birlikte 40-50' li yaşlarda pik yapar
- Prevelansı %1-2; 70 yaş üstünde %5
- Afrikalı yerlilerde %0.1, Pima ve Chippewa yerlilerinde %5



Romatoid Artrit

- Sistemik bir hastalık (ateş, halsizlik, kilo kaybı)
- Diartroidal eklemleri tutan inflamatuvar artrit en sık nedenidir
- Tutulan eklemlerde ağrı, şişlik, ısı artışı, hareket kısıtlılığı ve sabah katılığı (EI bilek, MCP, PIP, MTP, ayak bileği, diz, dirsek ve omuz sıklıkla tutulur, temporomandibular eklem, atlanto-aksiyal eklem, sternoklavikular eklemler ve servikal vertebra daha az sıklıkla tutulur)
(Ancak DIP, SIE ve torokolumbar vertebrayı tutmaz)
- Genellikle haftalar, aylar süren giderek eklenen simetrik kronik poliartrit şeklinde başlar. Ancak akut monoartrit veya poliartrit ile başlayıp günler veya haftalar sürüp kendiliğinden geçen palindromik romatizma şeklinde de başlayabilir (palindromik romatizmalı hastaların %50' sinde RA gelişir)
- Tuzak nöropatisi sık (KTS, TTS, ulnar sinir)
- Deformite bırakır



INFLAMMATION

HEAT

REDNESS

SWELLING

PAIN

LOSS OF
FUNCTION

Romatoid artrit deformite bırakır

Rheumatoid Arthritis (Late stage)

Boutonniere deformity of thumb

Ulnar deviation of metacarpophalangeal joints

Swan-neck deformity of fingers



- Ellerde ulnar deviasyon
- Kuğu boynu deformitesi (DIP' de hiperfleksiyon, PIP' de ekstansiyon)
- Düğme iliği (butonier) deformitesi (PIP' de fleksiyon, DIP' de hiperekstansiyon)
- Dizlerde valgus deformitesi
- Tutulan eklemlerde eklem aralığının daralması ve tendonlarının tutulması vs. eklem hareket açıklığında (ROM) kısıtlanma



1987 ACR Romatoid Artrit Revize Kriterler

- Sabah tutukluđu>1 saat
- Üç veya daha fazla eklemdede artrit: sağ-sol tanımlanmış 14 eklemdede artrit (PIP, MCP, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve MTP)
- El eklemlerinde artrit: El bileği, MCP veya PIP' den en az birinde şişlik
- Simetrik artrit
- Romatoid nodüller
- Serum Romatoid Faktör
- Radyolojik değişiklikler: ön-arka el grafisinde erezyon veya dekalsifikasyon (osteopeni/bant osteoporoz)

En az 4/7 varsa ve 6 hafta sürüyorsa

- 2010 Kriterleri
 - Kriterler skoruna dayalı bir algoritma içermekte olup, hastanın RA tanısı alabilmesi için A-B-C-D kategorilerinde toplam skorunun $6 > 10$ olması gereklidir.
- **A-Eklemler tutulumu:**
 - 1 büyük eklem 0
 - 2-10 büyük eklem 1
 - 1-3 küçük eklem 2
 - 4-10 küçük eklem 3
 - >10 eklem (min 1 küçük eklem) 5
- Eklem tutulumu; görüntüleme yöntemleri ile de doğrulanan sinovit bulguları ile muayenede şişlik ve hassasiyet olarak tanımlanmaktadır. DIP eklemler, 1.CMC ve 1.MTP eklemler değerlendirilmeden çıkarılmıştır.
Küçük eklemler:
MCP, PIP, 2-5 MTP, el bileği, başparmak IP eklemi
Büyük eklemler: omuz, dirsek, kalça, diz ve ayakbilekleri
- **B- Seroloji:**
 - En az bir test sonucu sınıflama için şarttır
 - Negatif RF VE Negatif ACPA 0
 - Düşük titrede pozitif RF VEYA Düşük titrede ACPA 2
 - Yüksek pozitif RF VEYA Yüksek pozitif ACPA 3
 - Negatif: < lab üst sınırı
 - Zayıf pozitif: <3 x lab üst sınırı
 - Kuvvetli pozitif: >3 x lab üst sınırı
- **C- Akut Faz Reaktanları**
 - Sınıflama için en az 1 test sonucu gereklidir
- Normal CRP VE Normal ESR 0
Anormal CRP VEYA Anormal ESR 1
- **D-Semptom Süresi**
 - < 6 hafta 0
 - > 6 hafta 1

Score

Target population (who should be tested?): patients who

- 1) have at least one joint with definite clinical synovitis (swelling)*
- 2) with the synovitis not better explained by another disease†

Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A–D a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA)‡

A. Joint involvement §

1 large joint	0
2–10 large joints	1
1–3 small joints (with or without involvement of large joints)**	2
4–10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
>10 joints (at least one small joint)††	5

B. Serology (at least 1 test result is needed for classification)‡‡

Negative RF <i>and</i> negative ACPA	0
Low-positive RF <i>or</i> low-positive ACPA	2
High-positive RF <i>or</i> high-positive ACPA	3

C. Acute-phase reactants (at least one test result is needed for classification) § §

Normal CRP <i>and</i> normal ESR	0
Abnormal CRP <i>or</i> normal ESR	1

D. Duration of symptoms†††

<6 weeks	0
≥ 6 weeks	1

Etiyoloji

Genetik Faktörler

- Monozigotik ikizlerde %15,
- HLA-DR haplotiplerinin β zincirlerindeki özel dizilim; ortak epitop 70-74aa (QKRAA); HLA DR4 ve DR1 grupları

Genetik Dışı Risk Faktörleri

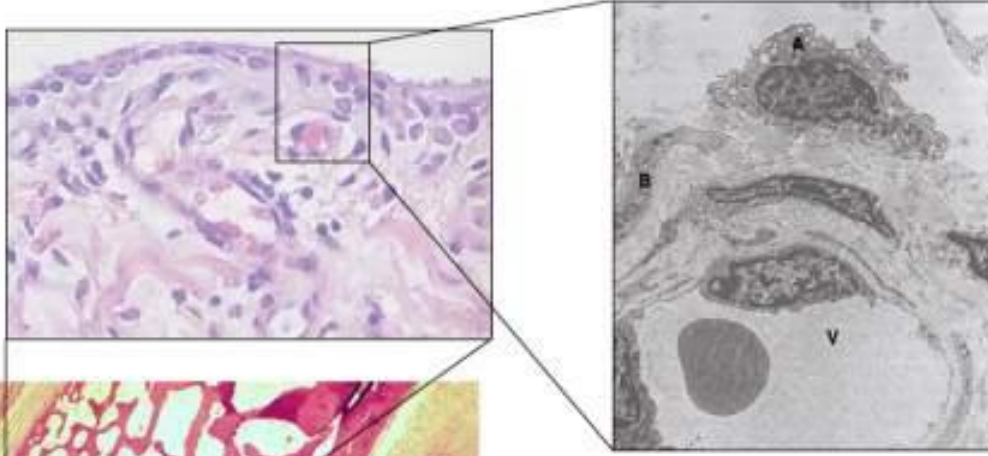
- Cinsiyet
- Sigara
- Bakteriler ve ürünleri: İnfeksiyöz ajanlar (moleküler benzerlik), LPS, TLR
- Viruslar: EBV' de QKRAA ortak dizilim sahip antijenik yapı taşıması ile moleküler benzerlik, Parvo V B-19 DNA' sının sinovyal sıvıda daha yüksek oranda bulunması ve bu enfeksiyon sırasında RA benzeri klinik gelişmesi
- Süperantijenlerin T hücre klonlarını aktive etmesi (tip II kollajen, proteoglikan, ısı şoku proteinleri, kıkırdak proteini gp39, immünglobulinler vs)

ÖZET: APC ile CD4+T hücresi arasındaki etkileşim sonucu, T hücre alt gruplarında klonal çoğalma gelişir. CD4+T lenfositleri ve uyarılmış sinovyal makrofajlarca proinflamatuvar sitokinlerin salınımı; IL-1, TNF α , IL-6 \rightarrow inflamasyon ve yıkıcı yolların aktiflenmesi

Romatoid Artrit

Normal Sinovyal eklem

Synovial Membrane:
İntimal (bir-iki hücre kalınlığında) ve subintimal (damarlar) tabakadan oluşur



Tip A hücreleri: makrofaj benzeri (Fc res, fagositoz, HLA II, KI kökenli), koruyucu rol

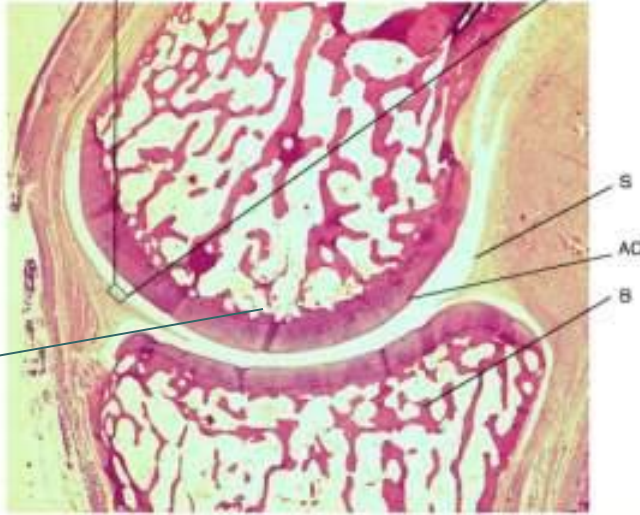
Tip B hücreleri: fibroblast benzeri, mezenşimal kökenli, matrix ve sinovyal sıvı üretir

Damarlar

Sinovyum: kemiklerin kırıkta kaplı alanlar dışındaki eklemi çevreler

Eklem kırıkta: Tip II kallojen + proteoglikan

Trabeküler/lamellar kemik



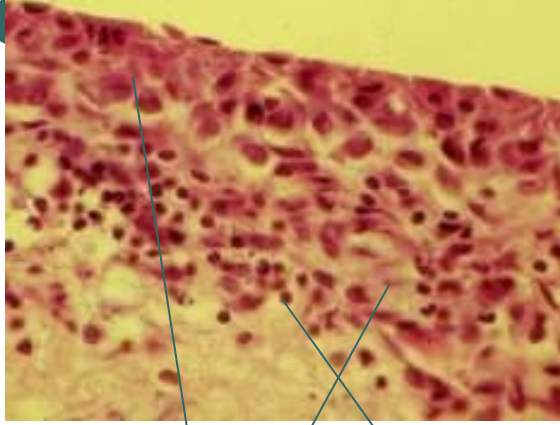
Subkondral kemik

RA 'da sinoviyumdaki patolojik değişiklikler:

Tip A ve B hücrelerinde proliferasyon, immün hücrelerle infiltrasyon, yeni damar oluşumları ve proinflamatuvar sitokinlerin fazlaca salınması; TNF-alpha ve IL-1 gibi

Romatoid Artrit

Sinovyal tabakanın proliferasyonu => Pannus

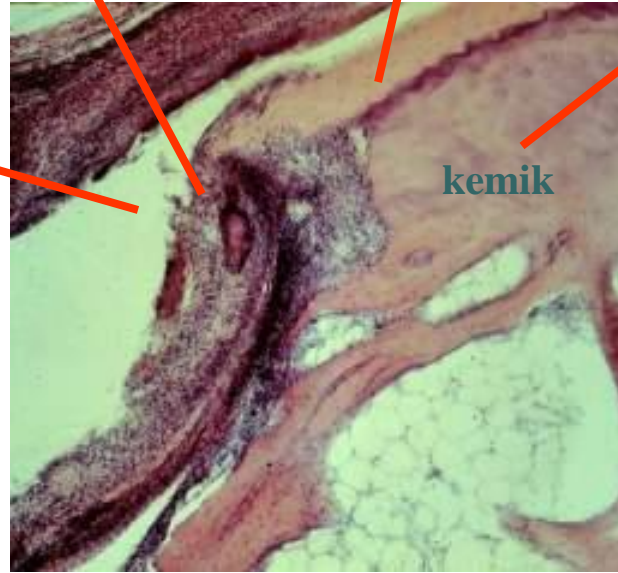


İnflama sinovyal doku çoğalarak eklem kartilajının üzerini kaplar. MMP ve diğer proteinazlar, kartilaj ve kemik hasarına neden olur

Kondrosit ürünleri

IL-1 ve TNF-alfa eklem kartilajındaki kondrositlerden metalloproteinaz üretimini uyarır. Bu sitokinler, kondrositlerde tip II kallojen ve proteoglikanda azalmaya neden olurken metalloproteinaz sentezini artırır; bu da kallojen ve proteoglikan yıkımına neden olur.

kartilaj



kemik

Osteoklastlar

Osteoklastlar IL-1, TNF ve PGE2 gibi inflamatuvar mediatörlerle aktive olur

Sinovyal sıvıda nötrofiller

Sinovyal tabakada hakim inflamatuvar hücreler CD4+T lenfositleri iken, sinovyal sıvıda esas inflamatuvar hücreler nötrofiller ve CD8+T lenfositlerdir. TGF-beta ve IL-8 gibi sitokinler ve C5a, leukotriene B4 gibi diğer faktörler nötrofilleri etkileyen kemoatraktanlardır. Nötrofiller immünkomplekse yanıt olarak degranülasyon ve respiratuvar burst gelişir böylece çevre dokuda hasara neden olur. RA' da doku hasarının esas nedeni nötrofil aktivasyonu değildir.

Eklem kartilajı ve kemikte harabiyet

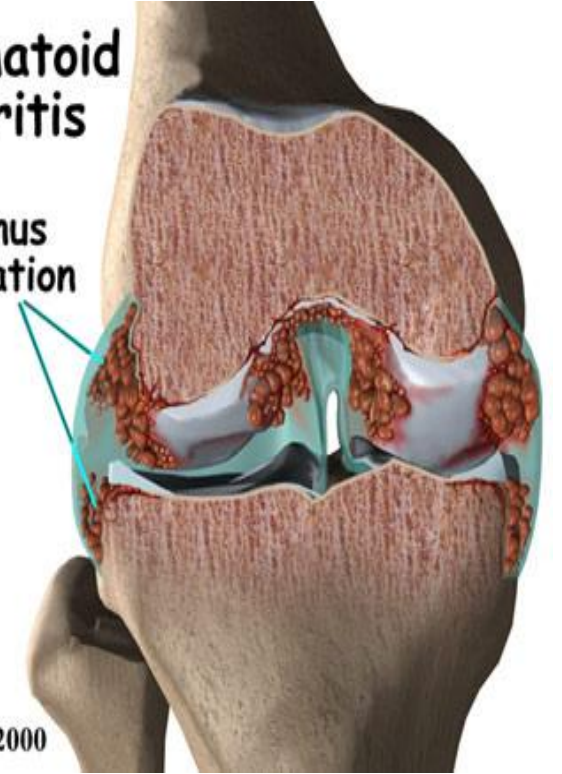
RA' da Eklem Hasarı

- Sinovyumda proliferasyon ile oluşan pannusun (fibroblast benzeri sinovisitler ve makrofajlar) aşırı büyüyerek kıkırdak ve kemiği istila ederek yıkıma uğratması ile gelişir
- Sinovyal hasarda bir çok enzim rolü vardır: katepsinler, serin proteazlar (tripsin, kemotripsin), matriks metalloproteinazlar (MMP: kallojenaz, jelatinaz ve stromelisin)
- VEGF, VCAM-1, IL-8, anjiyopoetin-1 gibi adhezyon molekülleri ve sitokinler anjiyogenezi artırır ve bu yolla inflamasyon alanına hücre göçü de artar
- Radyolojik olarak eklem aralığında daralma ve eklem komşu kemikte erezyon gelişir

Rheumatoid arthritis

Pannus formation

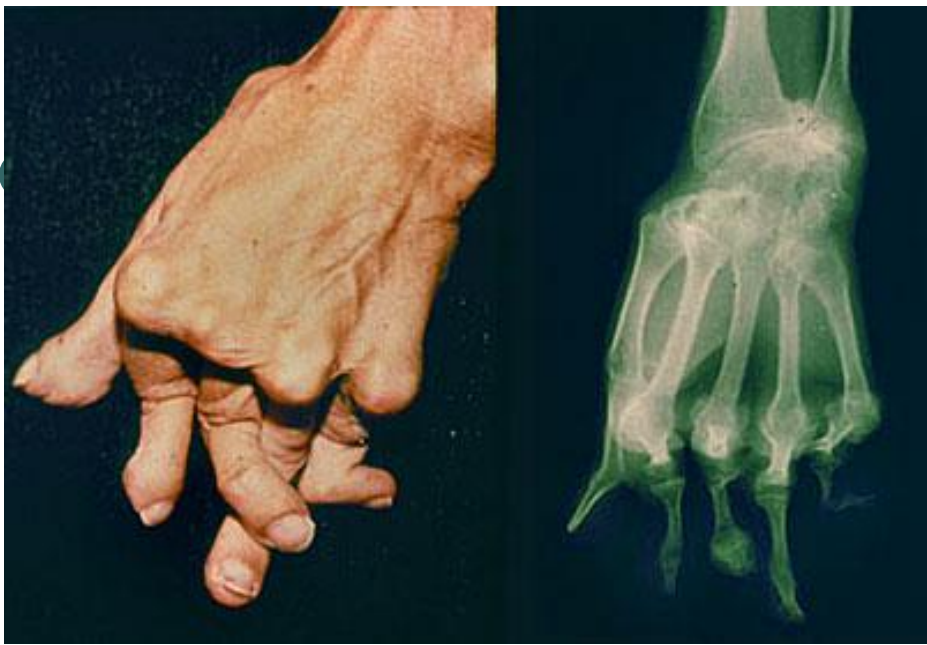
©MMG 2000



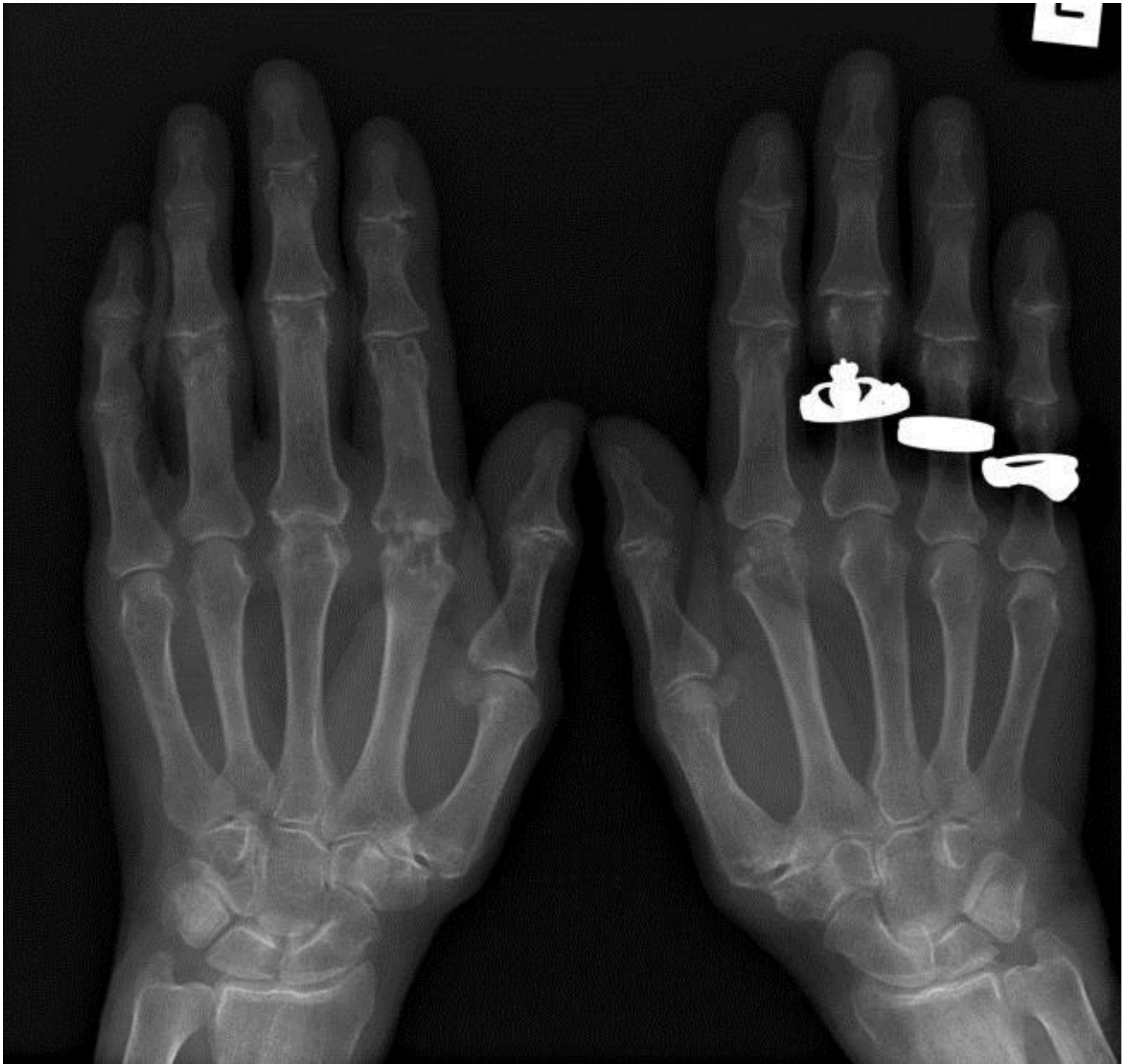
Eklem muayenesi

- El eklemlerinde (el bileği MCP, PIP) artrit: kızarıklık olmaksızın simetrik, inflamasyon bulguları
- Dirsekte artrit, ulnar sinir nöropatisi, KTS, omuz, diz, kalça, ayak bileği (n. tibialis post. Kompresyonu: TTS) gibi büyük eklemlerde de artrit
- MTP tutulumuna bağlı halux valgus









Romatoid Artrit



2. Ve 3. MCP' lerde kızarıklık olmaksızın şişlik ve kuğu boynu deformitesi



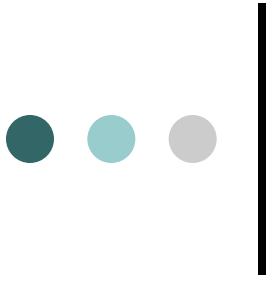
Juxta-artiküler osteopeni, eklem aralığında daralma ve bir çok eklem kenarlarında bir erezyonlar



Sağ diz effüzyonu



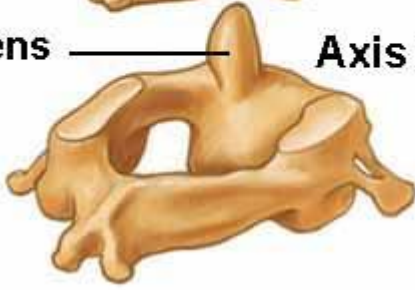
Juxta-artiküler osteopeni ve geniş effüzyon. Prepatellar bursada hava-sıvı seviyesi görülebilir.



Atlas (C1)



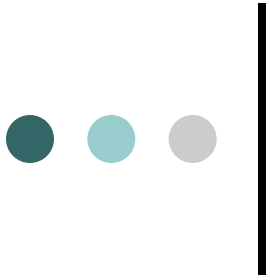
Dens — Axis (C2)



- Servikal vertebra tutulumunun erken bulgusu boyunda oksiputa doğru yayılan ağrı ve tutukluktur: C2' nin odontoid proçesini stabilize eden C1' in transvers ligamentinin tenosinovitine bağlı gelişir.
- İnflamasyonun uzun sürmesi ve odontoid proçesdeki erezyona bağlı transvers ligamentte rüptür ve bunun sonucunda ciddi servikal miyopati gelişir.

Romatooid Artritte Eklem Dışı Tutulumlar (%40)

- Cilt: Romatooid Nodüller (dirsek, aşıl tendonu, parmaklar, akciğer)
- Hematolojik: NN anemi (%25-30), trombositoz
trombositopeni, lenfadenopati (>%5)
- Hepatik: Nonspesifik transaminaz yüksekliği
- Pulmoner: Plevral kalınlaşma, plevral effüzyon, pulmoner nodüller, diffüz interstisyel akciğer hastalığı, BOOP, Caplan sendromu, krikoaritenoid artrit (pulmoner arteritis, PAH, shrinking akciğer)
- Kalp: Perikardit, hızlanmış ASKH, valvulit
- Göz: Keratokonjonktivitis sikka (%10-15), episklerit, sklerit, uveit, ülseratif keratit
- Nörolojik: Periferik tuzak nöropatileri, servikal vertebra subluxasyonuna bağlı servikal miyelopati
- Kas: Kas atrofisi, inflamatuvar miyozit
- Renal: Low grade membranöz glomeruler nefropati, reaktif amiloid
- Vasküler: Küçük damar vaskülit, sistemik vaskülit



- RA varyantı: Felty sendromu:
RA + splenomegali, nütropeni



RA' da Laboratuvar

- Tam kan sayımı: kronik hastalık anemisi, hafif lökositoz (Felty: nötropeni, trombositopeni, splenomegali)
- ESR ve CRP artar
- Protein elektroforezinde poliklonal gamapati, albüminde azalma (negatif akut faz), α -1 ve α -2 artış
- RF pozitifliği (IgG' nin Fc bölümüne karşı gelişen gn. IgM, daha az IgG ve IgA yapısındaki ab): ilk 6 ay hastaların %50' sinde pozitif iken beş yıl sonra bu oran %75-85 çıkar. Kronik inflamasyonda (HCV enf, tbc, bruselloz, bakteriyel endokardit, yaşlanma, PBS ve diğer otoimmün hastalıklarda (SS, SLE, Scl vs) da pozitif olabilir
- Anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptide) ab (%70).
- ANA (%20-30)
- Sinovyal sıvı: inflamatuvar; 2000-50000/mm³ WBC



Radyolojik Bulgular

Hastalığın başlangıcından 6-12 aydan sonra gelişir

- Erken bulgu el ve ayak küçük eklemlerinde periartiküler osteopeni; spesifik ve tanısal değil
- RA' nın tipik tutulumu: juxta-artiküler kemik erazyonları ve simetrik eklem aralığında daralma
- İleri radyolojik bulgular: subluksasyon (ligament ve tendondaki kopmalar), eklem aralığının kaybolması





Ayırıcı Tanı

- Psöriatik artrit
- Viral artritler (Öz. parvovirus B19, Hepatit C ilişkili artrit)
- Poliartritle seyreden diğer bağ dokusu hastalıkları (Sjögren sendromu, SLE, Scl, MCTD)
- Overlap sendromlar: RA+SLE=rupus
- Reaktif artrit
- Gut, psudogut
- Osteoartrit



Romatooid Artritli Hastanın Tedavi Öncesi Deęerlendirilmesi

- Sistemik semptomların varlığı
- Raynoud fenomeni, Sjögren sendromu, interstisyel akciğer hastalığı, plörit, perikardit, peiferik sinir sistemi tutulumu ve vaskülit varlığı
- RF ve CCP pozitifliği
- Günlük aktivite derecesi (HAQ)
- Eęitim, aile yaşantısı, sosyo-kültürel durum
- Eklem dışı hastalık varlığı
- Hastalık aktivite indeksi: DAS-28 (HES, řES, CRP/ESR, VAS)
- Radyolojik inceleme



Tedavi

- NSAİİ
- Steroid
- DMARDs (Mtx, HCQ, SLZ, Leflunamid)
- Biyolojik Ajanlar: anti-TNF(infliximab, etanercept, adalimumab), anti-IL-1ra (anakinra), CTLA4-Ig (abatacept), anti-CD20 (rituximab)
- CysA, siklofosfamid, azathioprin



NSAİİ

- Akut inflamasyonu ve ağrıyı azaltmak
- COX-1 ve COX-2 inh.
- Yan etkileri
 - GİS: peptik ülser (%2-4); kanama, perforasyon
 - Renal toksisite; sıvı elektrolit dengwsini bozarak sıvı retansiyonuna ve hiperkalemiye, afferent arteriollerdeki kan akımını azaltarak renal iskemiye (özellikle önceden böbrek hastalığı bulunanlarda) ve buna bağlı kreatinin ve potasyom değerlerinde yükselmeye neden olur.
- Selektif COX-2 inh: celecoxib ve meloxicam

Kortikosteroidler

- İnflamasyonun etkili ve hızlı şekilde baskılanması
- Düşük doz günlük uygulamaların eklem erezyonunu azalttığını gösteren çalışmalar da vardır ancak mutlaka tek başına değil DMARDs' larla birlikte kullanılmalıdır
- RA için günlük doz 5-10mg
- DMARDs grubu ilaçların etkisi ortaya çıkana kadar kullanılıp daha sonra yavaş yavaş doz azaltılarak (birkaç haftada) kesilir
- Kısa süreli bir kereye mahsus yüksek doz uygulaması inflamasyonu baskılamak için verilebilir
- Seçilmiş vakalarda tek eklem içi enjeksiyonlar da kullanılabilir
- Uzun süreli (3 aydan fazla) kullanacak hastalarda Ca+D vit replasmanı
- Yan etkileri: Cushing sendromu, diabetojenik lenfopeni, sıvı ve tuz retansiyonu-hipertansiyon, katabolik etki (kas atrofisi, osteoporoz gibi), GİS yan etkileri, tüylenmede artış, sürrenal atrofisi ve buna bağlı addison vs.



DMARDs

(Hastalığın Seyrini Değiştiren İlaçlar)-

- Etkileri genellikle 4-6 haftada başlar
- Kombine tedavi kullanılımı (step down) daha sıklıkla tercih edilir
- Örnek tedavi şemaları:

MTX+SLZ, MTX+HCQ,

MTX+SLZ+HCQ,

MTX+Leflunomid gibi

Metotreksat

- Metotreksat: RA' da en sık kullanılan altın standardında bir ilaçtır
- İmmünmodülatuar ve anti-inflamatuar etkileri var
- Etkisi 6-8 haftada ortaya çıkar
- Başlangıç dozu 7.5-15mg/hafta; 25mg/haftaya kadar aylık değerlendirmelerle doz artırılabilir
- Etki mekanizması: AICAR enz inh ve buna bağlı hücre içi adenozin miktarını artırarak aktive LMN hücreler üzerinde güçlü anti-inflamasyon sağlar
- DHFR inh. ederek folat antogonisti olduğundan folik asit replasmanı yapılmanı (önerileni MTX ile aynı haftalık dozda)
- Yan etki: mukozit, Kİ baskılanması (TMP/SMZ birlikteliğinde artar), hepatosellüler hasar, daha az sıklıkta; interstisyel pnömonitis ve fibrozis, nefrit, nörokognitif bozukluklar
- Tedavi öncesi tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek testleri, hepatit serolojisine bakılmalı; karaciğer ve böbrek hastalığı bulunanlarda kullanılmamalı
- Takiplerde önce aylık daha sonra 3 aylık tam kan, karaciğer ve böbrek testleri kontrol edilmelidir
- Gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir



Antimalaryal İlaçlar: Klorakin-Hidroksiklorakin

- Tek başına RA' da radyolojik hasarı önlediğine dair veri yoktur; bu nedenle diğer DMARDs ile kombine edilir
- 200-400mg/gün kullanılır; klorakine göre hidroksiklorakin daha az toksiktir
- Tedaviye başlamadan önce oftalmolojik muayene ve tedavi sırasında 6 ayda bir oftalmolojik muayene tekrarlanmalıdır
- Retinada birikerek toksisiteye neden olur



Sülfasalazin

- Salisilat ve sülfapridin
- Anti-inflamatuar ve immünmodulatuar etkili; etki mekanizması mtx benzer
- Sıklıkla diğer DMARD ile kombine edilir
- Başlangıç dozu 500-1000mg olup 4 hafta içinde doz 2-3g/gün çıkılır
- Yan etki: GIS yan etkiler, aplastik anemi, agranulositoz, hemoliz, sülfalallerjisi olanlarda cilt reaksiyonları ve hipersensitivite, G-6PD eks. hemoliz,
- Tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ile izlenmeli

Leflunomid

- Primidin sentez inh: de-nova primidin sentezi lenfosit proliferasyonunda kullanılan yolağı inh eder (oratik asit dehidrogenaz enz)
- Metotreksata eşdeđer etkinliđe sahiptir, bu nedenle mtx tolere edemeyen hastalarda tercih edilir
- İlacın sabit kan düzeyinin oluşması için 7-8 hafta gerekir; bu süreyi kısaltmak için 3 gün 100mg/gün yüklemeyi takiben 10-20mg/gün idame edilir
- Yan etkileri; diyare, alopesi, deri döküntüsü, stomatit, karaciđe enzimlerinde yükselme
- Teratojenik olup ilacın kesildikten sonra eliminasyonu 3 aydan – 2 yıla kadar sürer; bu nedenle gebelik planlanıyorsa wash-out için kolestramin günde 3 kez, 8g/gün, 10-11 gün kullanılır



Biyolojik İlaçlar-TNF antagonistleri

- Etanercept; decay protein; İnsan Ig' nin Fc parçasına bağlanarak soluble TNF res. bağlanır; haftada iki kez 25mg sc enj. Tek başına veya MTX ile kombine kullanım
- Infliximab; anti-TNF α ' ya karşı şimerik monoklonal antikor; soluble ve yüzey res bağlanır: başlangıç 0, 2 ve 6. hafta infüzyonu takiben her 8 haftada bir iv infüzyon (3-5mg/kg)+ MTX kombine kullanım
- Adalimumab: anti-TNF α ' ya karşı tamamen insan monoklonal antikor; soluble ve yüzey res bağlanır: iki hafta ara ile 40mg, sc enj. + MTX ile kombine kullanım
- Yan etkileri: Tbc (PPD ve göğüs hastalıkları onayı), enfeksiyonlara yatkınlık, enjeksiyon yeri reaksiyonları, lenfomaya yatkınlık ?; standardized incidence ratio (SIR) , RA' da 1.9 iken anti-TNF kullananlarda 2.6-3.8
- Akut bakteriyel enf, gebelik, demiyelizan hastalık, ciddi KY (NYHA: class III-V), ilaca bağlı lupus reaksiyonunda kontrendike



Diğer Biyolojik Ajanlar

- Anakinra: Human anti-IL-1 reseptör antagonisti
100mg/gün sc enj, anti-TNF tedavilere göre etkinliği az, seçilmiş vakalarda

Rituximab ve abatacept DMARDs ve anti-TNF tedavilere dirençli orta-ciddi RA olgularında onaylanmıştır

- Rituximab: Şimerik anti-CD20 monoklonal antikor; B hücrelerini azaltıcı tedavi
- Abatacept: CTLA-4Ig; rekombinant fusion protein, APC' in yüzeyindeki CD80/CD86 molekülüne bağlanarak, bu molekülün T hücreleri üzerindeki CD28 molekülüne bağlanmasını engeller.



RA tedavisinde kullanılan diğer tedaviler

- Azathioprin
- Siklosporin
- Altın tuzları
- Siklofosfamid