



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Romatoid artritli hastalarda kan eozinofil sayısının hastalık aktivitesi ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi

Relationship of blood eosinophil count to disease activity and inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis

İlke Coşkun Benliday¹, Neslihan Gökçen¹, Aylin Gökşen¹, Tunay Sarpel¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2017;42(1):73-76.

Abstract

Purpose: The aim of this study is to determine the frequency of eosinophilia among rheumatoid arthritis patients, as well as to evaluate the relation of eosinophil count to disease activity and inflammatory markers.

Material and Methods: Patients with rheumatoid arthritis who had admitted to the Physical Medicine and Rehabilitation out-patient clinic between January 2016-March 2016 were included in the study. The demographic and clinical variables, along with the peripheral eosinophil count per microliter, eosinophil percentage, erythrocyte sedimentation rate (mm/h) and C-reactive protein level were recorded. Eosinophil count ≥ 500 /microliter was regarded as eosinophilia. The disease activity was determined via the Disease Activity Score 28 (DAS28)-CRP.

Results: Sixty-two rheumatoid arthritis patients (54 female, 8 male) with a mean age of 54.0 ± 12.2 years were included in the study. The median (minimum-maximum) value for eosinophil count and eosinophil percentage were 0.19 (0.01-0.8)/microliter and 2.45%(0.2-7.5), respectively. Eosinophilia was detected in 4.8% (n=3) of the patients. Eosinophil count showed no correlation with DAS28-CRP score, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level.

Conclusion: Eosinophilia is a rare occasion in rheumatoid arthritis. Peripheral blood eosinophil count appears not to be correlated with the disease activity or the inflammatory markers among patients with rheumatoid arthritis.

Key words: Eosinophil, eosinophilia, rheumatoid arthritis

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, romatoid artritli hastalarda eozinofili sıklığının belirlenmesi, eozinofil sayısının hastalık aktivitesi ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2016-Mart 2016 tarihleri arasında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran romatoid artrit tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine ek olarak, laboratuvar verilerinden; periferik kandaki mikrolitre başına düşen eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi, eritrosit sedimentasyon hızı (mm/s) ve C-reaktif protein (mg/dL) düzeyleri kaydedildi. Mikrolitrede 500 ve üzerindeki eozinofil değerleri “eozinofili” olarak kabul edildi. Hastalık aktivitesi Hastalık Aktivite Skoru 28 (DAS28)-CRP ile belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalamaları $54,0 \pm 12,2$ yıl olan 62 hasta (54 kadın, 8 erkek) dahil edildi. Eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi için ortanca (minimum-maksimum) değerleri sırasıyla 0,19 (0,01-0,8)/mikrolitre ve %2,45 (0,2-7,5) olarak hesaplandı. Çalışma grubunun %4,8’inde (n=3) eozinofili mevcuttu. Eozinofil sayısı ile DAS28-CRP skoru, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyi arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Eozinofili romatoid artritte nadir gözlenen bir durumdur. Romatoid artritli hastalarda, periferik kandaki eozinofil sayısının, hastalık aktivitesi ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Eozinofil, eozinofili, romatoid artrit

GİRİŞ

Periferik kandaki eozinofil sayısının mikrolitrede 500’ün üzerinde olması “eozinofili” olarak

tanımlanmaktadır. Eozinofili en sık alerjik hastalıklar ve paraziter enfeksiyonlarda görülmektedir¹. Diğer nedenler arasında çeşitli dermatolojik, pulmoner, gastrointestinal hastalıklar, ilaç reaksiyonları ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Neslihan Gökçen, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Adana-Turkey E-mail: ngokcen2000@yahoo.com
Geliş tarihi/Received: 03.06.2016 Kabul tarihi/Accepted: 24.07.2016

neoplaziler yer almaktadır. Eozinofili, bağ doku hastalıklarında çok sık görülmemekle birlikte dermatomyozit, romatoid artrit, sistemik skleroz ve Sjögren sendromu ile ilişkilendirilen çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca, romatolojik hastalıklardan eozinofili-miyalji sendromu, toksik yağ sendromu ve vaskülitlerde de gözlenmektedir².

Romatoid artrit (RA), eozinofilinin nadir de olsa rapor edildiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Eozinofilinin RA'dan bağımsız olarak sekonder nedenlerle gözlendiğini savunan araştırmacıların yanı sıra³, RA'daki inflamatuvar süreçte rolü olduğunu düşündüren çalışmalar da bulunmaktadır^{4,5}. Bununla ilişkili olarak, eozinofiliyi RA şiddetini gösteren bir biyobelirteç olarak kabul edenlerle birlikte hastalık prognozu ile ilişkili bulmayanlar da vardır³. Diğer taraftan, çeşitli vaka raporlarında, yüksek eozinofil düzeylerinin, RA'lı hastalarda kullanılan hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlara (DMARD) ya da biyolojik ajanlara bağlı olduğu rapor edilmiştir⁶⁻¹¹. Ancak, eozinofilinin RA'da hastalık aktivitesine etkisiyle ilgili literatür verisi oldukça kısıtlıdır³.

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmanın amacı 1) RA'lı hastalarda eozinofil frekansını saptamak ve 2) eozinofil sayısının hastalık aktivitesi ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta popülasyonu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan ve kesitsel olarak dizayn edilen bu çalışmaya Ocak 2016-Mart 2016 tarihleri arasında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 18 yaş üzeri RA hastaları dahil edildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri: 1) 18 yaş altı hastalar, 2) yazılı onam vermeyi kabul etmeyenler ve 3) periferik kandaki eozinofil sayısını etkileyecek RA dışı herhangi bir hastalığa sahip olanlar.

Değerlendirmeler

Katılımcılardan yazılı onam alındıktan sonra, demografik (yaş, cinsiyet) ve klinik verileri (hastalık süresi, hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hasta tarafından yapılan genel sağlık değerlendirmesi için vizüel analog skala (VAS) skoru, kullanılan ilaç) kaydedildi. Tam kan sayımı sonuçlarından periferik kandaki eozinofil yüzdesi ve mikrolitre başına düşen eozinofil sayısı not edildi. Eozinofil sayısının

≥ 500 /mikrolitre olması "eozinofili" olarak yorumlandı. İnflamatuvar belirteçlerden eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (mm/s) ve C-reaktif protein (CRP) (mg/dL) değerleri kaydedildi. Görüşmeler birinci (İCB) ve üçüncü (AG) yazarlar, skorlamalar ise birinci (İCB) ve ikinci (NG) yazarlar tarafından gerçekleştirildi. Hastalık aktivitesi, Hastalık Aktivite Skoru 28 (DAS28)-CRP kullanılarak belirlendi. Eozinofil sayısının hastalık aktivitesi ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz IBM® SPSS® Statistics versiyon 20.0 kullanılarak gerçekleştirildi. Demografik verilerin analizi tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı normalite testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için yapılan tanımlayıcı istatistik analizi sonrası, ortanca (minimum-maksimum) değerleri belirlendi. Korelasyon analizine alınan değişkenler normal dağılıma uymadığından, eozinofil sayısının klinik ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi Spearman korelasyon analizi kullanılarak gerçekleştirildi. Biyolojik tedavi almakta olan grup ile sentetik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (DMARD) kullanmakta olan grup arasında eozinofil sayısı açısından fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sonuçlar, p değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalamaları 54.0 ± 12.2 yıl olan 62 RA hastası dahil edildi. Hastaların 8'i (%12.9) erkek, 54'ü (%87.1) kadındı. Eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi için ortanca (minimum-maksimum) değerleri sırasıyla 0.19 (0.01-0.8)/mikrolitre ve % 2.45 (0.2-7.5) idi. Hastaların %4.8'inde (n=3) eozinofili saptandı. Hasta popülasyonunun DAS28-CRP, ESH ve CRP ortanca (minimum-maksimum) değerleri sırasıyla; 3.8 (1.5-6.8), 11 (2-69) mm/s ve 0.8 (0.3-18.1) mg/dL idi. Hastalık aktivitesinin ve inflamatuvar belirteçlerin eozinofil sayısı ile ilişkisi değerlendirildiğinde, eozinofil sayısının DAS28-CRP, ESH ve CRP değerleri ile korele olmadığı görüldü (sırasıyla, $r_s = -0.098$, $r_s = -0.102$ ve $r_s = -0.051$) (Tablo 1).

Hastaların 19'u (%30.6) biyolojik tedavi (infliksimab, etanersept vb.) almakta idi. Tedavide tek başına

sentetik DMARD (metotreksat, leflunomid vb.) alan hastaların sayısı 43 idi (%69.4). Hastalar, biyolojik tedavi almakta olanlar ve sadece DMARD

kullanmakta olanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında eozinofil sayısı açısından fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 1. Değişkenler arasındaki korelasyon

Değişkenler	1	2	3	4
1. Eozinofil sayısı	1	-0.098	-0.102	-0.051
2. DAS28-CRP		1	0.514 [§]	0.485 [§]
3. ESH (mm/s)			1	0.629 [§]
4. CRP (mg/dl)				1

Değerler Spearman korelasyon katsayılarını (r_s) temsil etmektedir; DAS28: Disease Activity Score-28, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein; * $p<0.05$; † $p<0.01$; § $p<0.001$

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonucunda RA'lı hasta popülasyonunun %4.8'inde eozinofili tespit edilmiştir. Eozinofil düzeyi ile hastalık aktivitesi ve inflamatuvar belirteçler arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde RA'lı hastalarda eozinofilinin değerlendirildiği çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır^{3,12,13}. Chiardola ve ark.³ tarafından yapılan bir çalışmada, RA'lı 109 hastanın 8'inde (%7.33) eozinofili tespit edilmiştir. Oranın çalışmamızda tespit edilenden yüksek olması, araştırmacıların eozinofil sayısının $\geq 350/\text{mm}^3$ olması halini eozinofili olarak değerlendirmiş olmaları ile açıklanabilir³. Guellec ve ark.¹⁴ en az iki eklemde inflamatuvar artritli olan hastalarda eozinofili (eozinofil sayısı $\geq 500/\text{mm}^3$) oranının 26/804 (%3.2) olduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda, eozinofil yüzdesinin de normal aralıklarda olduğu görülmektedir. Romatoid artritli hastalarda atopi prevalansının değerlendirildiği bir çalışmada eozinofil yüzdesinin (0.89 ± 0.9) normal aralıkta olduğu saptanmıştır¹³. Bu durum eozinofillerin inflamatuvar proses ile ilişkili olduğu düşüncesine ters düşmektedir. Ancak bazı çalışmalarda RA hastalarında, eozinofilik katyonik protein düzeyinin yüksek bulunması, RA hastalarında, eozinofil aktivitesinin sayıdan bağımsız artışına işaret etmektedir^{4,5}. Eozinofillerin RA'daki inflamatuvar süreç sırasında aktive olduğu, endotelial katyonik proteinlerin salınımının arttığı, majör bazal protein ve eozinofil peroksidaz gibi sitotoksik bileşenlerin ve toksik oksijen radikallerinin katkısıyla doku hasarına yol açtıkları düşünülmektedir^{4,5}.

Bu çalışmada, eozinofil sayısı ile hastalık aktivitesi ve inflamatuvar belirteçler arasında korelasyon tespit

edilmemiştir. Chiardola ve arkadaşları³ tarafından yapılan çalışmada, eozinofilisi olan ve olmayan hastaların klinik ve radyolojik özellikleri karşılaştırılmış; ağız kuruluğunun, anal kaşıntının ve parestezi semptomunun, eozinofilili hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızı eozinofilili hastalarda daha yüksek olmakla birlikte, hastalık aktivitesi, fonksiyonel kapasite ve Larsen skoru ile belirlenen yapısal hasar düzeyinin eozinofilisi olmayan hastalar ile benzer olduğu gösterilmiştir.

Hasta popülasyonunda görülen eozinofili, RA'dan ziyade paraziter enfeksiyon lehine yorumlanmıştır³. Çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak, Guellec ve arkadaşları¹⁴, en az iki eklemde inflamatuvar artritli olan hastalardan, eozinofilisi olanlarda aktivite skorlarının (DAS28) ve inflamatuvar belirteç düzeylerinin (CRP), eozinofilisi olmayan hastaların verileri ile benzer olduğu saptanmıştır. Ancak 3 yıllık takip sonrasında, sağlık değerlendirme anketi skorunun, VAS skorunun ve sabah tutukluğunun, başlangıçta eozinofilisi olan hastalarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Üç yıl sonra, eozinofilili hastalarda hastalık aktivite parametrelerinin daha yüksek olması, bu hastaların tedaviye daha az yanıt verme eğilimi gösterdikleri şeklinde yorumlanmıştır¹⁴.

Literatürde, RA'lı hastalarda eozinofilinin ilaç kullanımı ile ilişkili olduğunu rapor eden çalışmalar bulunmaktadır^{6,8-10}. Metotreksat tedavisi ile biri RA'lı 3 hastada izole reversibl eozinofili bildirilmiştir⁶. Ek olarak, infliksimab ve etanersept gibi biyolojik ajanların da hipereozinofili, pulmoner eozinofili ve eozinofilik fasiite neden olduğu rapor edilmiştir⁸⁻¹⁰. Çalışmamızda ise kan eozinofil sayısı açısından, biyolojik ajan kullanan ve kullanmayan hastalar arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda bir takım kısıtlılıklar mevcuttu. Eozinofili değerlendirmesi kan sayımı ile yapılmış olup, periferik yayma ile desteklenmesi çalışma sonuçlarını etkileyebilirdi. Diğer bir kısıtlılık, eozinofil aktivitesinin önemli bir belirteci olan eozinofilik katyonik protein düzeyinin bakılmamış olmasıydı.

Sonuç olarak, eozinofili RA'da nadir gözlenen bir durumdur. RA'da, sayıdan bağımsız eozinofil aktivitesinin artışı gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte çalışmamızda eozinofil sayısı ile hastalık aktivitesi ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. RA'lı hastalarda periferik kandaki eozinofil sayısının; hastalık aktivitesi ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Eozinofili ve eozinofil aktivitesi ile RA arasındaki ilişkiyi açıklamak için longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:39-44.
2. Mejia R, Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Semin Hematol.* 2012;49:149-59.
3. Chiardola F, Schneeberger EE, Citera G, Rosemffet GM, Kuo L, Santillan G, Maldonado-Cocco JA. Prevalence and clinical significance of eosinophilia in patients with rheumatoid arthritis in Argentina. *J Clin Rheumatol.* 2008;14:211-3.
4. Hällgren R, Feltelius N, Svenson K, Venge P. Eosinophil involvement in rheumatoid arthritis as reflected by elevated serum levels of eosinophil cationic protein. *Clin Exp Immunol* 1985;59:539-46.
5. Mertens AV, De Clerck LS, Moens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Study of eosinophil-endothelial adhesion, production of oxygen radicals and release of eosinophil cationic protein by peripheral blood eosinophils of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Allergy.* 1993;23:868-73.
6. Savolainen HA, Leirisalo-Repo M. Eosinophilia as a side-effect of methotrexate in patients with chronic arthritis. *Clin Rheumatol* 2001;20:432-4.
7. Bruyn GA, Velthuysen E, Joosten P, Houtman PM. Pancytopenia related eosinophilia in rheumatoid arthritis: a specific methotrexate phenomenon? *J Rheumatol.* 1995;22:1373-6.
8. Rubin DT, Sohi S, Shilling R, White S. Pulmonary eosinophilia associated with infliximab treatment of Crohn's disease. *Ame J Gastroenterol.* 2005;100:224-5.
9. Cancelliere N, Barranco P, Vidaurázaga C, Benito DM, Quirce S. Subacute prurigo and eosinophilia in a patient with rheumatoid arthritis receiving infliximab and etanercept. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21:248-9.
10. Poliak N, Orange JS, Pawel BR, Weiss PF. Eosinophilic fasciitis mimicking angioedema and treatment response to infliximab in a pediatric patient. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106:444-5.
11. Morrisroe K, Wong M. Drug-induced hypereosinophilia related to tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:2113-4.
12. Kargili A, Bavbek N, Kaya A, Koşar A, Karaaslan Y. Eosinophilia in rheumatologic diseases: a prospective study of 1000 cases. *Rheumatol Int.* 2004;24:321-4.
13. Kaptanoğlu E, Akkurt I, Sahin O, Hocaoglu S, Nacitarhan V, Elden H et al. Prevalence of atopy in rheumatoid arthritis in Sivas, Turkey. A prospective clinical study. *Rheumatol Int.* 2004;24:267-71.
14. Guellec D, Milin M, Cornec D, Tobon GJ, Marhadour T, Jousse-Joulin S et al. Eosinophilia predicts poor clinical outcomes in recent-onset arthritis: results from the ESPOIR cohort. *RMD Open* 2015;1:e000070.