

TEK OLGU İKİ MAJÖR PROBLEM, PEKİ ÇÖZÜM NE?

Güzelant YA, Sarıfakıoğlu AB, Özduran E, Can İ

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

e-mail: aliyeguzelant@gmail.com

ÖZET

Polimiyaljiya romatika (PMR) ileri yaşın omuz ve pelvik kuşak ağrısı ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. İleri yaşta görülen önemli hastalıklardan birisidir, ancak tanı ve tedavisinde güçlükler bulunur. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Hastalığa özgül bir test yoktur. Tanı; klinik bulgular, yükselmiş akut faz reaktanları ve diğer hastalıkların ayırt edilmesi ile konur. Tedavisinde steroid kullanılır ve steroide verilen dramatik yanıt tanı kriteri olarak belirtilmektedir.

Bu olgu ile kronik böbrek yetmezliği sonucu hemodiyalize giren 64 yaşındaki bayan hastada atipik omuz ve kalça eklem ağrıları sonrası konulan PMR tanı ve tedavisinde yaşanan zorlukların tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Polimiyaljiya romatika , kronik böbrek yetmezliği, steroid, relaps

ONE CASE TWO MAJOR PROBLEM, SO WHAT IS THE SOLUTION?

SUMMARY

Polymyalgia rheumatica (PMR) is an inflammatory disease which characterized by shoulder and pelvic girdle pain in the elderly. One of the important disease of advanced age, and also there are difficulties in the diagnosis as well as the treatment. Etiopathogenesis is unknown but genetic and environmental factors have been blamed. There is not a test specific to the disease. The diagnose is made with clinical findings, elevated acute phase reactants and other diseases to be distinguished. Steroids are used in the treatment and the dramatic response to steroids is indicated as a diagnostic criterion.

It is aimed to discuss the difficulties in diagnosis and treatment of a 64-year-old female patient, who undergoing hemodialysis because of chronic renal failure, diagnosed PMR after atypical shoulder and hip joint pain.

Key words: Polymyalgia rheumatica, chronic renal failure, steroids, relapse

GİRİŞ

Polimiyaljiya romatika (PMR) polijenik kabul edilen, etiyojisi net olarak ortaya konamamış, 50 yaş üzeri görülen yaygın inflamatuvar romatizmal hastalıklardandır¹. İlk olarak 1888'de Bruce tarafından "senil romatoid gut" olarak tanımlanmış, sonra ki yıllarda kliniğe bağlı olarak farklı adlar almıştır². Son olarak Barber 1957'de PMR adını ortaya atmış ve sonrasında dev hücreli arteritin hastalığa eşlik edebileceği üzerine dikkat çekmiştir¹⁻³.

PMR 5. dekatta ortaya çıksa da 7. dekatta pik yapar¹. Kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görülür¹. Prevalansı 50 yaş üzeri popülasyonda %0.3-0.7 arasındadır¹. İnsidansı 50 yaş ve üzerinde yıllık olarak 50-52,5/100.000 olarak bulunmuştur^{5,6}. Hastaların % 20 sinde dev hücreli arterit (DHA) eşlik eder.

Hastalığa proksimal eklemlerin ve eklem dışı sinovyal yapıların sinoviti neden olur. Sıklıkla sistemik tutulumun eşlik ettiği omuz ve pelvik kuşak ağrısı ile bulgu verir⁷. Sabah tutukluğu 45 dakikadan uzun sürer. Hastalık semptomları akut veya sinsi olarak başlar. Hastaların üçte birinde subfebril ateş, halsizlik, iştahsızlık gibi sistemik yakınmalar olabilir, ancak DHA te olandan daha azdır. Laboratuvar parametrelerinde akut faz reaktanlarının yüksekliği dikkat çeker. Glukokortikoid (GK) tedavisine hızlı ve iyi yanıt verir¹. Hastalık ılımlı bir seyir gösterse de relapslar olabilir. Hastalık CRP, VAS, hekim global değerlendirmesi, sabah tutukluğu ve üst ekstremitte elevasyonu parametrelerini içeren PMR aktivite skoru (PMR-AS) ile takip edilir⁷. Bu skora göre <1,5 remisyon, >17 yüksek hastalık aktivitesini gösterir. Mortalite hastalığın kendisinden ziyade tedavide kullanılan steroide bağlı komplikasyonlar sonrası olmaktadır⁸.

Bu yazı ile ileri böbrek yetmezliğine bağlı hemodiyaliz tedavisi gören kadın olguda PMR tanısı ve tanı sonrası tedavi sırasında yaşanan zorlukların tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU

64 yaşında kadın olgu, 20 gün önce aniden başlayan sol omuz ve kalça ağrısı ile bir saat süren sabah tutukluğu, yorgunluk, gece ağrısı yakınmalarıyla polikliniğimize başvurdu. Diğer romatolojik hastalık sorgusunda özellik yoktu. Özgeçmişinde hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, tiroidit, kolesistit ve over kist rüptürü nedenleriyle operasyon öyküsü vardı. Olgu 9 aydır haftada 3 gün hemodiyalize giriyordu. Fizik muayenesinde sol omuz hareketleri tüm yönlerde kısıtlı ve ağrılıydı, sağ omuz hareketleri açık ağrılıydı, sol kalça hareketleri açık ağrılıydı, sağ kalça hareketleri açık ağrısız idi. Her iki elde heberden ve bouchard nodülleri vardı. Diğer eklem muayeneleri doğaldı. Solunum sisteminde ronküs dışında patoloji saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde sedimantasyon (ESH) 102 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 37.34 mg/L, RF menfi, kreatinin 5.61 mg/dl, üre 57 mg/dl, ALP 110 IU/L, ALT 11 IU/L, parathormon 186 pg/ml, D vitamin 8,4 ng/ml, kalsiyum 8.6 mg/dl, fosfor 4.7 mg/dl idi.

Kalça ve omuz eklemlerine ait konvansiyonel grafilinde özellik yoktu(Resim 1). Sol omuz magnetik rezonans görüntüleme (MRG) glenohumeral sinovit, synovial kist çevresinde inflamatuvar yumuşak doku ödemi izlendi. Hastada geç başlangıçlı romatoid artrit (RA) düşünülerek prednisolon 5 mg/gün, hidroklorokin 200mg/gün başlandı. Osteoporoz proflaksisi için 1-alfahidroksi D vitamini 0,5 mcg/gün, kalsiyum karbonat 1000mg/gün alıyordu. Takiplerinde bilateral omuz ve kalça ağrısı ile bir saat süren saat tutukluğu devam ediyordu. Laboratuvar parametreleri tekrarlandı. ESH 99 mm/saat ve CRP 26 mg/L saptandı. Olgunun 50 yaş üzeri olması, bilateral omuz ve kalça ağrısı, sabah tutukluğu, ESH yüksekliği, RF menfi olması ile PMR tanısı kondu. Prednisolon 15 mg/gün'e yükseltildi, ağrı yakınmaları azaldı. Üç hafta sonra ESH 66 mm/saat saptandı ve doz azaltılmaya başlandı. Hasta 1 ay sonra eklem ağrılarının artması, sabah tutukluğunun bir saat sürmesi, bilateral üst ekstremitelerde elevasyon kısıtlılığı yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın laboratuvar incelemelerinde CRP: 33.6 mg/L, ESH: 112 mm/saat saptandı. Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere PMAS değerlendirildi. Tedavi başlangıcında 52.5 olan değer tedavi sonrası 46 olarak saptandı. PMR-AS'nun yüksek hastalık aktivitesi göstermesi üzerine prednisolon 15 mg/gün olarak devam edildi. Takiplerde doz azaltımı ile PMR-AS arttı. Kreatin klirensi <10ml/dakika olması nedeni ile metotreksat (MTX) başlanamadı. Takiplerde ateş, yutma güçlüğü ve ağız içinde beyaz renkli plaklar olması üzerine kulak burun boğaz kliniğinde fungal özofajit tanısı konulduğu öğrenildi. Prednisolon dozu azaltılmış, antifungal tedavi başlanmıştı. Hastada tekrar relaps gelişince prednisolon dozu artırıldı. Ancak iki ay sonra ateş, halsizlik, nefes darlığı, ağızda beyaz plak ve yan ağrısı nedeniyle başvurdu. İleri tetkiklerinde hastada malignite ekarte edildi, moniliasis, pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu saptandı. İdrar kültüründe mantar üredi, antifungal tedavi verildi. Tekrarlayan mantar enfeksiyonları nedeniyle prednisolon dozu 10 mg'a düşürüldü. Hastada DHA düşündürecek klinik bulgu saptanmadı, dirençli PMR olarak takip edildi.



Resim 1: 64 yaşında bayan olgunun pelvis ve omuz konvansiyonel grafi görüntüleri

TARTIŞMA

PMR'nin ilk tanımlanmasından bu yana klinik bulgulardaki çeşitlilik nedeniyle adından tanı kriterlerine kadar pek çok alanda değişiklik göstermiştir⁸. Böylelikle tanı konulmasında yaşanan güçlüklerin yanı sıra tedavi seçenekleri de sınırlı olmuştur.

PMR'de ilk kez Bird ve arkadaşları tarafından 1979 yılında üç, ardından Chuang ve arkadaşları 1982'de dört, 1984'de Healey ve arkadaşları ise steroid tedavisine verilen hızlı cevabı ekleyerek altı tanı kriteri tanımlamışlardır⁹⁻¹¹. Son olarak 2012'de Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği/Amerikan Romatoloji Enstitüsü (EULAR/ACR) sonucu Dasgupta ve ark tarafından nihai olmayan PMR Sınıflandırma Kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 1). Yeni kriterlere göre 50 yaş üzeri olmak, bilateral omuz ağrısı ile anormal ESH veya CRP mutlak olması gereken koşullar olarak kabul edilmiştir¹². Olgumuz 64 yaşındaydı, bilateral omuz ağrısı ve ESH yüksekliği vardı. Hastada öncelikle RS3PE (remitting seronegative, symmetric synovitis with pitting edema), geç başlangıçlı RA, geç başlangıçlı periferik spondilartropati, reaktif artrit, miks konnektif doku hastalığı, kristal artropatileri ve amiloid artropatisinin ayırıcı tanısı yapıldı. Olguda poliartritin akut başlaması, 50 yaş üzerinde olması, RF negatifliği nedeniyle RS3PE ile benzerlik gösterse de her iki elde ödem olmaması bu tanıdan uzaklaştırdı. Geç başlangıçlı RA erozyonların yokluğu ve RF negatifliğinden, geç başlangıçlı periferik spondilartropati asimetrik ve daha çok alt ekstremitte tutulumu yapmasından dolayı düşünülmedi. Reaktif artrit asimetrik tutulum, gastrointestinal, genitoüriner, göz ve deri bulgularının olmaması ile dışlandı, miks konnektif doku hastalığı ANA negatifliği, CPPD kristal artropatisi radyolojik olarak kondrokalsinoz görülmemesi, amiloid artropatisi omuz MRG de amiloid görülmemesi ile ayırt edildi. Olgumuzda diğer bulgulara ek olarak çekilen omuz MRG sonucu glenohumeral sinovit görülmesi ile PMR tanısı kondu.

PMR tanısında görüntüleme yöntemleri önemli yer almaktadır. PMR'nin bir kas hastalığından ziyade yaygın tenosinovit ve bursitler ile seyretmesi artık kabul edilen temel özellik olması nedeniyle ultrasonografi (US), MRG, pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri tanı koymada temel yöntemler arasına girmiştir¹². Böylece US EULAR/ACR tanı kriterleri arasında yerini almış, kriterler US varlığında ve US yokluğunda olarak ikiye ayrılmıştır. US yokluğunda 6 puan üzerinden 4 veya üstü, US varlığında 8 puan üzerinden 5 veya üstü skorlar PMR olarak kabul edilmiştir (tablo 1)¹². US kullanımı tanı özgüllüğünü arttırmış, 5 ve daha yüksek skorun PMR'yi diğer durumlardan %66 duyarlılık ve %81 özgüllük sınırında ayırt edebildiği gösterilmiştir⁸. Görüntüleme tekniklerinin ilerlemesi PMR'li olguların en az üçte birinde görülebilen subklinik vaskülit gibi klinik paternlerin anlaşılmasında da yardımcı olmuştur¹. Olgumuzda tarama sonucu vaskülit bulunmamıştır.

Ayırıcı tanıya yönelik tetkikler dışında anti ferritin antikor, interlökin 6 seviyeleri umut veren diğer tetkikler arasındadır^{13,14}.

PMR tedavisinin vazgeçilmez ilacı GK'dir. PMR tedavisinde altın standart GK'dir⁸. Ancak ne kadar süre ve dozda kullanılması gerektiği konusunda net fikir birliği oluşmamıştır. Ornetti ve ark. yaptıkları çalışmada Fransız romatologların British Society for Rheumatology tarafından önerilen 15 mg/gün başlangıç prednizon dozundan daha yüksek dozlar ile tedaviye başladıklarını göstermiştir¹⁵. Hastaların %45'i en az 25 mg/gün başlangıç dozları ile tedaviye başlamıştır¹⁵. Cimmino ve ark. yaptıkları çalışmada 60 hastada kullanılan 12,5 mg/gün prednizon dozu ile 47 hasta remisyona girmiştir. GK'e verilen yanıtta yüksek vücut kitle indeksinin önemli olduğunu vurgulamışlardır. Hastalık ve sabah tutukluğu süresinin, yorgunluk, ateş, kilo kaybı, periferik artrit, karpal tünel sendromu, tenosinovit ve akut faz reaktan seviyelerinin remisyon üzerinde etkisi gösterilememiştir¹⁶.

Yüksek hastalık aktivitesinde PMR benzeri tablo oluşturan DHA tanısının dışlanması ve gerektiğinde prednizolon 40-60 mg/gün olarak başlanması önerilmektedir¹⁷. Remisyona giren olgularda GK dozu her 2-3 haftada bir %10 doz azaltılarak 10 mg/gün seviyesine kadar düşürülür. Düşük PMR-AS'u ile seyreden olgularda GK her ay 1 mg azaltılarak 1-2 yıl kadar sürdürülür. Yine de yavaş doz azaltılması ile olguların yarısında relaps riski vardır¹⁷. Relaps dışında bu süreçte GK'e bağlı yan etkiler %65 oranında görülmekte ve tedaviye olan uyumu bozmaktadır¹⁸. Sunulan olguda GK sonrası görülen tekrarlayan oral ve ürolojik mantar enfeksiyonları tedaviyi güçleştirmiştir.

Mazzantini ve ark. yaptıkları bir çalışmada GK tedavisi alan 222 PMR'li olgunun 95'inde en az bir yan etki bildirmiştir¹⁸. Bu olgularda sıklık sırasına göre osteoporoz, frajilite kırığı, hipertansiyon, diyabet, myokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı gözlenmiştir¹⁸.

GK'den sonra en fazla kullanılan ajan MTX'tır. MTX, GK tedavi süresini kısaltır, relapsları azaltır, kümülatif dozu düşürür^{16,18}. Ancak inflamatuvar yanıt üzerine etkisi daha az azalır¹⁹. Olgumuzun hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezlikli bir hasta olması nedeniyle MTX başlanmamıştır.

Biyolojik ajanların PMR üzerindeki etkinliği sınırlıdır. Yapılan iki çalışma ile infliksimabın etkili olmadığı, etanerceptin ise GK tedaviden ayırmak için yararlı etkisi olabileceğinden bahsedilmektedir^{20,21}. İnterlökin-6 blokörü verilen üç olguda ise GK tedavisine gerek kalmamıştır²¹.

PMR'nin diyaliz hastalarında görüldüğüne dair birkaç olgu bildirilmiştir¹³. Buna karşın PMR'nin bu hastalarda daha sık olarak görüldüğü düşünülmektedir. Diyaliz hastalarında zaten mevcut olan eklem ağrısı ve miyaljiler ile kronik enfeksiyonlara bağlı eşlik edebilen ESH yüksekliği, bu grup hastalarda tanının gecikmesine neden olabilmektedir. Diyaliz hastalarının yaş ortalaması arttıkça, bu hastalarda PMR tanısı koyma şansı artmaktadır¹³.

Sonuç olarak bu olgu ile iki yıldan uzun süre prednisolon tedavisi gerektirmesi, 10mg/gün prednisolon tedavisine yetersiz yanıt vermesi, relapsın fazla olması neticesi tedavide yeterli yanıt alınamamıştır. Buna karşın prednisolon doz artışında ise tekrarlayan mantar enfeksiyonları gözlenmiştir. Olgunun 64 yaşında olması, hemodiyalize girmesi, çoklu ilaç kullanımını PMR tedavisinde güçlük yaratmıştır.

KAYNAKLAR

1. Soriano A, Landolfi R, Manna R. Polymyalgia rheumatica in 2011. *BestPract Res Clin Rheumatol.*2012;26:91-104.
2. Bruce W. Senile Rheumatic Gout. *Br Med J.* 1888 Oct 13;2(1450):811-3.
3. Barber HS. Myalgic syndrome with constitutional effects; polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(2):230-7.
4. Paulley JW, Hughes JP. Giant-cell arteritis, or arteritis of the aged. *Br Med J.* 1960; 26;2(5212):1562-7.
5. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted County, Minnesota, 1970-1991. *Arthritis Rheum* 1995;38:369-73.
6. Schaufelberger C, Bengtsson BA, Andersson R. Epidemiology and mortality in 220 patients with polymyalgia rheumatica. *Br J of Rheumatology* 1995;34:261-4.
7. Cleuziou C, Binard A, De Bandt M, Berthelot JM, Saraux A. Contribution of the polymyalgia rheumatica activity score to glucocorticoid dosage adjustment in everyday practice. *J Rheumatol* 2012 ;39(2):310-3.
8. Yagci İ. Polymyalgia Rheumatica in 21st Century. *Turk J Phys Med Rehab* 2012;58:143-50
9. Bird HA, Esselinckx W, Dixon AS, Mowat AG, Wood PH. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1979;38:434-9.
10. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Annof Int Med* 1982;97:672-80.
11. Healey LA. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. *Semi Arthritis Rheum* 1984;13:322-8.
12. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2012;64:943-54.
13. Yamada S, Hayashida T, Tsuruya K. Polymyalgia rehumatica in a dialysis patient. *Nephrology (Carlton).* 2011;16(8):784.
14. Baerlecken NT, Linnemann A, Gross WL, et al. Association of ferritin autoantibodies with giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*2012;6:943-7.

15. Ornetti P, Guillibert-Karras C, Garrot JF, et al. Study of professional practices among rheumatologists in Burgundy: initial corticotherapy in polymyalgia rheumatica. *Clin Rheumatol* 2011;30:51-6.
16. Cimmino MA, Parodi M, Montecucco C, Caporali R. The correct prednisone starting dose in polymyalgia rheumatica is related to body weight but not to disease severity. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:94.
17. Gonzalez-Gay MA, Agudo M, Martinez-Dubois C, Pompei O, Blanco R. Medical management of polymyalgia rheumatica. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1077-87.
18. Mazzantini M, Torre C, Miccoli M, et al. Adverse Events During Longterm Low-dose Glucocorticoid Treatment of Polymyalgia Rheumatica: A Retrospective Study. *J Rheumatol* 2012;39:552-7.
19. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:493-500.
20. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, et al. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:631-9.
21. Corrao S, Pistone G, Scaglione R, Colomba D, Calvo L, Licata G. Fast recovery with etanercept in patients affected by polymyalgia rheumatica and decompensated diabetes: a case-series study. *Clin Rheumatol* 2009;28:89-92.
22. Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM, Adler S, Wermelinger F, Villiger PM. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13156

Tablo 1. PMR sınıflama kriterlerinde mutlaka eşlik eden koşullar: yaş \geq 50, her iki omuz ağrısı, anormal ESH veya CRP. Bu koşullar sağlandıktan sonra US yok ise \geq 4, US kullanıldığında \geq 5 skor PMR olarak sınıflandırılır.

	US kullanılmadığında	US kullanıldığında
Sabah tutukluğunun 45 dakikadan fazla olması	2	2
Kalça ağrısı veya eklem hareket kısıtlanması	1	1
RF ve anti-CCP negatifliği	2	2
Diğer eklem tutulumunun olmaması	1	1
En az bir omuzda subdeltoid bursit ve/veya biceps tenosinoviti ve/veya glenohumeral sinovit (posterior veya aksillar) ile en az bir kalçada sinovit ve/veya trokanterik bursit	-	1
Her iki omuzda subdeltoid bursit biceps tenosinoviti veya glenohumeral sinovit	-	1

ESH: eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, US: ultrasonografi, RF: Romatoid faktör, anti-

CCP: Anti cyclic citrullinated peptide