



EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

Geç başlangıçlı romatoid artrit ve akciğer kanseri birlikteliği

Coexistence of late-onset rheumatoid arthritis and lung cancer

Muhammet Limon¹, Dilek Tezcan¹, Semral Gülcemal¹, Sema Yılmaz¹

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Konya, Turkey

Cukurova Medical Journal 2019;44(4):1543-1545.

Sayın Editör,

Romatoid artrit, sistemik otoimmün, simetrik olarak eklemlerde artrite yol açan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık her hangi bir yaşta başlayabilmekte birlikte 4-5. dekatlarda pik yapar. Toplumda görülme sıklığı yaklaşık % 0.5-1'dir. Hastalığın gelişmesine etki eden başlıca faktörler genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerdir. RA için en güçlü genetik risk MHC alelleri ile taşınmaktadır. HLA DR1 ve HLA DR4 varlığında romatoid artrit riski artar. HLA DR1 ve HLA DR4 varlığı ortak epitop olarak adlandırılan RA gelişimi için risk faktörüdür. Sigara içen hastalarda ortak epitop oluşum riski artmıştır ve romatoid artrit ağır seyretmektedir. Sigara ortak epitop varlığında romatoid artritli hastalarda anti-CCP (sitrülenmiş peptid antikor) oluşumunu artırır. Romatoid artrit daha sık olarak genç erişkinlerde görülse de her yaşta başlayabilir. İleri yaşta görülen romatoid artrit tanısında laboratuvar bulguların yetersizliği ve ek hastalıklar tanıyı zorlaştırmaktadır. Romatolojik bulgular malign hastalıkların tanısından önce veya seyrinde gözlenir. Malign hastalıkların seyrinde romatoid artrit taklit eden bulgular gözlenebilir. Bu olgu geç başlangıçlı romatoid artrit ve akciğer kanseri birlikteliği saptanması nedeniyle sunulmuştur.

Yetmiş yedi yaşında erkek hasta halsizlik, son 3 ayda 6 kilo kaybı, ellerde ağrı ve şişlik yakınması ile romatoloji polikliniğimize başvurdu. Hastanın sabah tutukluğu 2 aydır 1 saatten fazla sürüyordu. Fizik muayenesinde bilinç açık, oryante-koopere, kan basıncı:130/70 mm/Hg, ateş:36°C, nabız:72/dk saptandı. Baş-boyun muayenesi olağandı. Akciğerde

dinlemekle bazalde ronküs duyuldu. Kardiyovasküler sistem ve batin muayenesi olağandı. Romatolojik muayenesinde her iki el bilekleri, metakarpofalangial eklemleri hassas ve şişti. Hassas eklemlerinde ısı artışı ve kızarıklık yoktu. El turnakları çomak parmak deformitesi ile uyumluydu (Şekil-1). Hastanın laboratuvar tetkiklerinde WBC:12000K/uL(N:4000-10000), nötrofil:8500K/uL, Hg:14gr/dl, RF:1270IU/ml(N:0-20), anti-CCP: +, ANA:1/320 sitoplazmik, ENA paneli:negatif, ürik asit:4.7 mg/dl (N:3.7-7.7), albumin:2.47 g/dl (N:3.5-5.2), kreatinin:0.7mg/dl (0.6-1.1) saptandı. Hastanın sigara öyküsü ve ileri yaşta olması nedeniyle paraneoplastik nedenler araştırıldı. Bu nedenle çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde sol akciğerde 55x33 mm kitle (Şekil-2) gözlemlendi. Kitleden alınan biyopsi akciğer adenokarsinom olarak raporlandı. Olguya 2010 EULAR tanı kriterlerine göre romatoid artrit tanısı konularak sülfasalazin 2000mg/gün, hidroklorokin 400mg/gün ve prednizolon 15 mg /gün başlandı. İzlemede kortikosteroid dozu azaltılarak kesildi. Hasta akciğer kanserine yönelik medikal tedaviyi reddetmesi nedeniyle onkolojik tedavi almadı.

Romatizmal hastalıklar her yaşta başlayabilir. Romatolojik hastalıklar açısından bakıldığında romatoid artrit, polimiyalji romatika, kristal artropatiler geriatrik hastalarda diğer inflamatuvar hastalıklara göre daha sık görülür. Geriatrik dönemde görülen romatizmal hastalıklar konstitüsyonel şikayetler (halsizlik, kilo kaybı, ateş) ile başlayabilmesi nedeniyle ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır. RA 60 yaşından sonra ortaya çıkarsa geç başlangıçlı romatoid artrit (GBRA) olarak kabul edilir¹. Klasik seyirli

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Muhammet Limon, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Konya, Turkey E-mail: dr_mlimon@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 04.01.2019 Kabul tarihi/Accepted: 26.04.2019 Çevrimiçi yayın/Published online: 18.09.2019

RA'dan farklıdır ve ileri yaşta ek sağlık sorunları da tedavi kararını etkiler. GBRA kadın ve erkek hastalarda görülme sıklığı benzerdir. GBRA hastalık çoğunlukla oligoartiküler olup akut başlangıç daha sık görülür. Omuzlar gibi büyük ve proksimal eklemler daha sık etkilendiğinden polimiyalji romatika ile karışabilir. GBRA'da halsizlik, kilo kaybı, akut faz yanıtlarında artış daha belirgin olmaktadır². Yaşla birlikte sedimantasyon değerinde artış ve kemik iliginde kan elemanlarının üretiminde yavaşlama ile birlikte saptanan anemi tanısız sorunlar oluşturmaktadır.



Şekil-1. El tırnaklarında çomak parmak deformitesi



Şekil-2. Hastanın toraks BT si

Romatolojik hastalıklar ve kanser arasında karmaşık bir ilişki vardır. Romatolojik hastalıklarda kanser sıklığı artmıştır. Romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da kanser sıklığını artırır. Paraneoplastik romatolojik sendromların oluşumunda çeşitli faktörler aracı olabilir. Bu faktörler sadece malign hücreler tarafından üretilmemekte malign hastalığın tetiklediği otoimmün ve diğer mekanizmaların artmış aktivasyonuna

bağlıdır³⁻⁴. Yaşlı hastalarda paraneoplastik olarak romatolojik bulgular gözlenebilir. Maligniteler inflamatuvar romatolojik hastalıkları taklit edebilir. Bunlar başlıca eozinofilik fasiit, RS3PE, artrit, hipertrofik osteoartropati, gut, vaskülit, miyozit olarak sıralanabilir⁵.

Hipertrofik osteoartropati artrit, el ve ayaklarda çomaklaşma, uzun kemiklerde periostitle seyreden bir hastalıktır. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde%1 oranında ilk semptom olabilmektedir. Özellikle akciğer adenokarsinomlu hastalarda daha sık gözlenmektedir⁶. Olgumuzun el grafisi hipertrofik osteoartropati ile uyumlu değildi.

Kristal artopatiler (gut ve psödogut) yaşla birlikte sıklığı artar. Yaşla birlikte serum ürik asit düzeyinin artması, böbrek fonksiyonunda azalma, postmenapozal dönemde östrojenin azalması ile birlikte ürik asit düzeyinin artması, ürik asit atılımını azaltan ilaçların kullanılması ile birlikte gut sıklığı artmaktadır⁷.

Dermatomiyoit, polimiyoit malignite ilişkili olabilen kas hastalıklarıdır. Bu risk dermatomiyoit hastalarında daha fazladır. Kadınlarda over kanseri başta olmak üzere akciğer, meme, gastrointestinal sistem kanserleri miyozit ile ilişkilidir⁸⁻⁹. Paraneoplastik eozinofilik fasiit eklem kontraktürleri, eozinofil, hipergamaglobulinemi ve yüksek sedimantasyon değerlerinin eşlik ettiği ekstremitelerin ve göğüs ön duvarının yaygın fasiiti ile seyreden bir sendromdur. Lenfoproliferatif ve miyeloproliferatif hastalıklara eşlik eder¹⁰. Paraneoplastik skleroderma benzeri sendrom mide, meme, akciğer kanserleri hastalarında skleroderma benzeri deri değişiklikleri ile ortaya çıkar¹¹.

Kutanöz lökostatik vaskülit malignite ilişkili vaskülitin en sık görülen tipidir¹². Tümör ve endotel hücreleri ile çapraz reaksiyon veren antikorlar tarafında oluşturulduğu düşünülmektedir. Paraneoplastik vaskülit genelde kortikosteodilere iyi yanıt verir.

RA tedavisinde erken tedavi ve erken remisyon temel hedeflerdir. Düzenli olarak hastalık aktivitesi izlenerek tedavi gözden geçirilmelidir. RA tanısı konulduktan sonra fırsat penceresi diye tariflenen erken tanı ve erken remisyon hedeflenmelidir. Romatoid artrit seyrinde gelişen eklem hasarı geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle tanı konulduktan sonra hastalığı modifiye edici antiromatizmal tedaviye (DMARD) hemen başlanmalıdır. RA tedavisinde sentetik DMARD'lar

(metotreksat, leflunomid, hidrosiklorokin, sülfasalazin) tek başına veya birlikte verilebilir.

RA tedavisinde son 15 yılda biyolojik tedavilerin kullanıma girmesi ile tedavide yeni bir çığır açılmıştır. Sentetik DMARD yanıtı olmayan hastalarda biyolojik DMARD olarak adlandırılan anti-TNF tedaviler, IL-6 inhibitörü (tosilizumab), CD-20 inhibitörü ritüksimab, CTLA4 sinyal blokajı yapan abatacept, hedefe yönelik kinaz inhibitörü tofasinitib verilir. Biyolojik tedavilerin maliyetli olması ve immün süpresyonun getirdiği sorunlar (maligniteye yatkınlık ve tüberküloz gibi fırsatçı enfeksiyon sıklığında artış) nedeniyle uygun hastalarda verilmelidir¹³.

Sonuç olarak romatoid artrit sıklıkla genç kadınlarda görülmesine rağmen ortalama beklenen yaşam süresinin artması ile birlikte yaşlı popülasyonda görülme sıklığı artmaktadır. Yaşlı nüfusta artan malignite sıklığı, laboratuvar bulguların yetersizliği romatoid artrit tanısında güçlük yaratmaktadır. İleri yaşta saptanan romatolojik belirtilerin paraneoplastik olarak gözlenebileceği unutulmamalıdır. Yine yaşlı hastaların ek komorbiditeleri nedeniyle medikal tedavi kararı çok yönlü değerlendirilerek verilmelidir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: ML, DT, SG, SY; Veri toplama: ML; Veri analizi ve yorumlama: ML; Yazı taslağı: ML; İçeriğin eleştirel incelenmesi: ML, SG, SY, DT; Son onay ve sorumluluk: ML, DT, SG, SY; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: ML, SG, DT, SY; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : ML, DT, SG, SY; Data acquisition: ML; Data analysis and interpretation: ML; Drafting manuscript: ML; Critical revision of manuscript: ML, SG, SY, DT; Final approval and accountability: ML, DT, SG, SY; Technical or material support: -; Supervision: ML, SG, DT, SY; Securing funding (if available): n/a.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Turkcapar N, Demir O, Atli T, Kopuk M, Turgay M, Kinikli G et al. Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. Arch Gerontol Geriatr. 2006;42:225-31.
2. Inoue K, Shichikawa K, Nishioka J, Hirota S. Older age onset rheumatoid arthritis with or without osteoarthritis. Ann Rheum Dis 1987;46:908-11.
3. Naschitz JE, Rosner I. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy (excluding hypertrophic osteoarthropathy). Curr Opin Rheumatol. 2008;20:100.
4. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Review: cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. Arthritis Rheumatol. 2015;67:317.
5. Schmalzing M. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. 2018;77:309-321.
6. Mito K, Maruyama R, Uenishi Y, Arita K, Kawano H, Kashima K et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with non-small cell lung cancer demonstrated growth hormone-releasing hormone by immunohistochemical analysis. Intern Med. 2001;40:532-5.
7. Majithia V, Peel C, Geraci SA. Rheumatoid arthritis in elderly patients. Geriatrics. 2009;64:22-8.
8. Maoz CR, Langevitz P, Livneh A, Blumstein Z, Sadeh M, Bank I et al. High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. Semin Arthritis Rheum. 1998;27:319-24.
9. Cherin P, Piette JC, Herson S, Bletry O, Wechsler B, Frances C et al. Dermatomyositis and ovarian cancer: a report of 7 cases and literature review. J Rheumatol. 1993;20:1897-9.
10. Caldwell DS, McCallum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. Med Clin North Am. 1986;70:385-417.
11. Forbes AM, Woodrow JC, Verbov JL, Graham RM. Carcinoma of breast and scleroderma: four further cases and a literature review. Br J Rheumatol. 1989;28:65-9.
12. Greer JM, Longley S, Edwards NL, Efenbein GJ, Panush RS. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature. Medicine (Baltimore). 1988;67:220-30.
13. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001;11:1098-104.

1. Turkcapar N, Demir O, Atli T, Kopuk M, Turgay M, Kinikli G et al. Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger