

Romatoid artrit'te kemik sintigrafisi bulguları, DAS28 skoru ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Bone scintigraphy, DAS 28 score and biochemical parameters in patients with Rheumatoid Arthritis

Seyhan Karaçavuş¹, Mehmet Uçar², Mehmet Fatih Geçer³, Özlem Balbaloğlu², Ömer Nas⁴, Ümit Sarp⁴

¹Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Yozgat

²Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Yozgat

³Yozgat Devlet Hastanesi, Nükleer Tıp Bölümü, Yozgat

⁴Yozgat Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Yozgat

Yazışma adresi: Seyhan KARACAVUŞ, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD, Yozgat Tel: +90 505 267 82 09 E mail: seyhankaracavus@bozok.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 19.04.2015

Kabul tarihi / Accepted: 26.04.2015,

Öz

Amaç: Romatoid artrit (RA), eklemlerde ilerleyici hasarla karakterize kronik inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışmada RA'lı hastalarda klinik, biyokimyasal ve sintigrafik bulguların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre RA tanısı almış 62 hasta (K/E: 44/8, yaş ortalaması 51,8±11,1; yaş aralığı 31-77) dahil edilmiştir. Tüm hastalar DAS28 (Disease Activity Score) skorlamasına göre hastalar iki gruba ayrıldı; DAS28 skoru $\geq 3,2$ olanlar hastalık aktivitesi yüksek (Grup 1), $< 3,2$ olanlar hastalık aktivitesi düşük (Grup 2) olarak tanımlandı. Tüm hastalara Tc99m-MDP ile yapılan kemik sintigrafisi yapıldı. Kan havuzu ve geç statik fazda izlenen artmış aktivite tutulumları pozitif bulgu olarak değerlendirildi. Ayrıca hastaların serum biyokimyasal enflamatuvar belirteçlerine (CRP, sedimentasyon, RF) bakıldı. Klinik bulgular Health Assessment Questionnaire (HAQ) ve Ritchie articular index (RAI) ile değerlendirildi.

Bulgular: DAS28 skoru yüksek olan Grup 1'de skoru düşük olan Grup 2'ye göre daha fazla sayıda periferik eklem tutulumu (11/8 eklem) gözlemlendi ($p < 0.05$). Hastalık aktivite skoru yüksek olan grupta klinik skor arttıkça eklem tutulumu sayısı ($r = 0.5, p = 0.019$) ve biyokimyasal parametrelerde artış izlendi ($r = 0.7, p < 0.001$). DAS28 skoru düşük bulunan 13 hastanın 6'sında ise kemik sintigrafisinde klinik skoru yüksek olan gruptakine benzer sayıda periferik eklem tutulumu saptandı.

Sonuç: Romatoid artrit tanılı hastalarda, tüm vücut kemik sintigrafisi, aktif hastalığın bulunduğu periferik eklemlerin tek seansta değerlendirilmesinde ve henüz belirgin klinik bulgu göstermeyen eklemlerin tespitinde, klinik yaklaşıma önemli katkıda bulunan, ucuz ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, DAS28 skoru, kemik sintigrafisi, biyokimyasal parametreler.

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory and autoimmune disease characterized by progressive damage of joints. In this study, we investigated the relationship between the disease activity

scores and bone scan findings and biochemical parameters in patients with RA.

Method: Sixty two patients (F/M: 44/8, age 51,8±11,1; range 31-77) diagnosed with RA according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria were included in the study. All patients were divided to two groups regarding their DAS28 score; Group 1 was DAS28 score \geq 3,2 and Group 2 was DAS28 score $<$ 3,2. The whole body bone scintigraphy with Tc99m-MDP (TVKS) was performed all subject. A increased uptake on any joint in blood pool phase and late static phase of bone scan was evaluated as a positive result. Laboratory data including the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein were recorded. The clinical parameters were assessed by the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Ritchie articular index (RAI).

Results: The mean number of peripheral joint involvement was higher in Group 1 than in Group 2 (11/8; $p<0.05$). Number of joint involvement ($r=0.5, p=0.019$) and biochemical parameters ($r=0.7, p<0.001$) were increased with clinical score in Higher disease activity score group. In 6 of 13 patients of lower DAS28 group, number of peripheral joint involvement were similar to high DAS28 group.

Conclusion: Whole body bone scintigraphy is a cheap and easy method, that contributes a lot to the clinical approach in patients with rheumatoid arthritis, in the evaluation of peripheral joints in a single session and determining the joints those not expressing significant clinical findings yet.

Key words: Rheumatoid arthritis, DAS28 index, bone scintigraphy, biochemical parameters

Giriş

Romatoid artrit (RA), ilerleyici eklem deformitesi ile seyreden, osteoporoza ve erken ölüme sebep olabilen, multipl organda hasara yol açan kronik enflamatuar bir hastalıktır (1,2). Ağrı ve eklem aşınması sebebiyle önemli oranda hareket kaybına yol açabilir. Tipik olarak periferik eklemleri, en sık da el bileği, metakarpaofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemler ile ayak bileği ve metatarsofalangeal eklemleri tutmaktadır (2). RA'lı hastalarda meydana gelecek eklem aşınmalarını önlemek ve bu erozyonların yol açacağı fonksiyonel kısıtlamaların önüne geçmek için erken tanı ve tedavi şarttır.

RA tanısında çeşitli klinik skorlamalar, biyokimyasal belirteçler ve radyografi, sintigrafi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (3,4). Tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) tek seansta tüm eklemlerin değerlendirilmesinde oldukça yardımcı, eklem hastalığını göstermede

düşük spesifitesine rağmen sensitivitesi yüksek bir görüntüleme yöntemidir (5-7). Ayrıca kan havuzu fazında eklemlerde gözlenen aktivite tutulumunun, RA'nın erken bir bulgusu olan sinovitle korele olduğu gösterilmiştir (3). Bu nedenle RA'lı hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularına ilaveten TVKS görüntüleme metodunun kullanılmasının erken tanıya yardımcı olacağı belirtilmektedir (8). Bu çalışmada RA'lı hastalarda klinik, biyokimyasal ve sintigrafik bulguların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal Metod

Çalışmaya RA tanısı almış 62 hasta dahil edildi. RA tanısı Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) kriterlerine göre konuldu (4). Yerel etik kurul onayı alınarak tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip, yazılı onam formları alındı.

Hastaların demografik özellikleri, şiş eklem sayıları (ŞES), hassas eklem sayıları (HES) (28 eklem üzerinden), Vizüel ağrı skalası (VAS) ile laboratuvar

verilerinden eritrosit sedimantasyon hızı (ESH, mm/saat) ve C-reaktif protein (CRP, mg/dL) düzeyleri kaydedildi. Ayrıca Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire -HAQ) yapıldı. Ritchie artiküler indeksi (RAİ) değerlendirildi ve DAS28 skoru hesaplandı.

Hastalık aktivite skoru

DAS28 (Disease Activity Score) skorlaması şu şekilde hesaplandı (9).

$$DAS28=(0.56X HES 112)+(0.28 X \text{ŞES } 1/2)+(0.7 X ESH)+(0.014 X VAS)$$

Bu klinik skorlamaya göre hastalar iki grupta incelendi; DAS28 skoru $\geq 3,2$ olanlar hastalık aktivitesi yüksek (Grup 1), $< 3,2$ olanlar hastalık aktivitesi düşük (Grup 2) olarak tanımlandı.

Sağlık Değerlendirme Anketi

Romatizmal hastalıkları değerlendirmek için geliştirilen Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) 20 sorudan oluşmuş sekiz aktivite (madde) yi içerir. Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama, günlük işleri sorgular. Her cevap 0-3 arası derecelendirilir (10). **Ritchie Artiküler İndeks (RAİ)**Eklem hassasiyetinin sayısal ölçümü için geliştirilmiş bir indekstir. Eklem pasif hareketi sırasında eklem basınca maruz kalıp hastanın yaşadığı rahatsızlık hissine verdiği tepkinin nicel değerlendirme sayısıdır. 4 skorlu bir ölçektir; hiçbir hassasiyet yoksa (0), hasta ağrıdan şikayetçi (1), hasta ağrıdan şikayetçi olup beraberinde hasta irritasyonu varsa (2), hasta ağrı ve irritasyon beraberinde geri çekiliyorsa (3) puan olarak değerlendirilir. Sonuçta eklem hassasiyet ile yapılan klinik değerlendirme endeksi ögeleri toplanmasıyla alınan toplam puan kaydedilir(11).

Sintigrafik değerlendirme

Tüm hastalara ^{99m}Tc methylene

diphosphate (^{99m}Tc -MDP) intravenöz yoldan verildi. Radyofarmasötik enjeksiyonundan 10 dk sonra tüm vücut kan havuzu ve 3 saat sonra tüm vücut geç statik faz görüntülemeleri elde edildi. Ayrıca geç statik fazda gerekli bölgelerden spot imajlar alındı ve periferik eklem bölgelerindeki aktivite tutulumları değerlendirildi. Kan havuzu ve geç statik fazda izlenen artmış aktivite tutulumları eklem hastalığı açısından pozitif bulgu olarak düşünüldü.

İstatistiksel analiz

Bulguların değerlendirilmesinde SPSS for Windows, version 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States) program kullanıldı. Elde edilen parametreler ortalama±standard deviasyon olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırma için Student-t test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Altmışiki hastadan oluşan çalışma grubunun yaş ortalaması $51,8\pm 11,1$; yaş aralığı 31-77; K/E: 44/18 idi. Hastaların demografik özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmektedir. DAS28 skoru yüksek olan 39 hastada, skoru düşük olan gruba göre daha fazla sayıda periferik eklem tutulumu (ortalama 11/8 eklem) tespit edildi ($p<0.05$)(**Tablo 2**).

Hastalık aktivite skoru yüksek olan grupta klinik skor arttıkça eklem tutulumu sayısı ($r=0.5, p=0.019$) ve biyokimyasal parametrelerde artış izlendi ($r=0.7, p<0.001$). DAS28 skoru düşük bulunan 13 hastanın 6'sında ise kemik sintigrafisinde kan havuzu ve geç statik fazlarda klinik skoru yüksek olan gruptakine benzer sayıda periferik eklem tutulumu saptandı. Bu 6 hastada biyokimyasal parametrelerin değişkenlik gösterdiği gözlemlendi.

Tartışma

Romatoid artrit için etkin tedavisi için erken tanı gereklidir. Eklemlerde gelişen hastalığın ilk belirtileri kemik erozyonları ve akut enflamatuvar

değişiklikler yani sinovittir. Yapılan çalışmalarda bu değişiklikleri göstermek için çeşitli görüntüleme modaliteleri kullanılmıştır (12). Konvansiyonel direk grafinin sadece geç lezyonları tespit edebildiği, erken enflamatuar sinoviyal değişiklikleri göstermede etkin olmadığı bilinmektedir. Ultrasonografi (USG) ve Magnetic Rezonans görüntülemenin (MRG) eklem hasarını göstermede daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (13). Bununla birlikte USG ve MRG görüntülerinin değerlendirilmesinde okuyucular arası farklılık gözlenmektedir ve yöntemin standardize edilmesi zordur. Ayrıca tüm periferik eklemlerin değerlendirilmesi oldukça zaman alıcı ve özellikle MRG pahalı bir işlemdir.

Daha önce yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda TVKS kullanımının klinik pratiğe olan katkısı gösterilmiştir (14). Özellikle kan havuzu fazında tutulum gösteren eklemlerin enflamatuar sinovit açısından değerlendirilmesiyle erken tanıya olanak sağlaması mümkün olabilmektedir. Ayrıca TVKS destekli RA tanısı koymanın, daha yüksek pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (15). TVKS, tek seansta tüm vücut eklemlerini değerlendirmeye olanak tanıyan, kolay ulaşılabilen ve kolay uygulanabilen, maliyeti düşük bir tetkiktir. Hibrid görüntüleme modalitelerinin gelişmesiyle (single photon emission computed tomography/computed tomography, SPECT/CT) anatomik ve fonksiyonel görüntülemenin bir arada yapılabilmesi ve eklemlerde gözlenen metabolik değişikliklerin altında yatan yapısal bozuklukların da tespit edilmesi imkanı doğmuştur (16). Böylece kemik sintigrafisinin spesifitesinde artış sözkonusu olmuştur.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Ezziddin ve ark., eklemlerdeki aktivite tutulumuna göre bir

skorlama sistemi yapmış, Psöriatik artritli ve RA'lı hastalarda periferik eklem tutulumlarını değerlendirmişlerdir. Periferik poliartritli hastalarda eklem tutulumunun karakterinin klinik olarak önemini vurgulamışlardır (17). Sunulan çalışmada DAS28 skoru yüksek olan RA'lı hastalarda, düşük olanlara göre daha fazla periferik eklem tutulumunun olduğu gözlenmiştir (ortalama 11/8 eklem; $p<0.05$). Bu hastaların DAS28 skorları biyokimyasal parametreler ile de pozitif korelasyon göstermiştir ($r=0.7, p<0.001$). Bununla birlikte DAS28 skoru düşük bulunan 13 hastanın 6'sında (% 46) ise kemik sintigrafisinde klinik skoru yüksek olan gruptakine benzer sayıda periferik eklem tutulumu saptanmıştır. Bu hastalarda biyokimyasal parametrelerde de artış gözlenmiş olup radyoaktivite tutulumu olan eklemlerde aktif hastalık tanısı düşünülmüştür. Yıldırım ve ark., hastalık aktivite skorları (DAS28) ile biyokimyasal parametreler (ESR ve CRP) arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında RA'lı hastalarda ESR ve CRP değerlerini anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (18). Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu olup, klinik pratikte RA tanısında kemik sintigrafisi tek başına tanı koydurucu bir modalite olamasa da, klinik bulgular, biyokimyasal belirteçler ve çeşitli görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanımı ile erken ve doğru tanı koyma olasılığını artırdığı sonucuna varılmıştır.

Romatoid artrit tanılı hastalarda, tüm vücut kemik sintigrafisi, aktif hastalığın bulunduğu periferik eklemlerin tek seansta değerlendirilmesinde ve henüz belirgin klinik bulgu göstermeyen eklemlerin tespitinde, klinik yaklaşıma önemli katkıda bulunan, ucuz ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir.

Tablo 1. Hastalara ait demografik veriler (n=62)

Cinsiyet (K/E)	44/18
Yaş (yıl, ortal±std)	51,8 ± 11,1
Kilo (kg, ortal±std)	78.0 ± 16.4
Boy (cm, ortal±std)	165.1 ± 9.7
Vücut kitle indeksi (kg/m ² , ortal±std)	27.2 ± 4.1
Hastalık süresi (yıl, ortal±std)	7.4 ± 4.2

Tablo 2. Hastaların DAS28 skorlarına göre klinik özellikleri

	DAS28≥3.2	DAS28<3.2	p
Hasta sayısı	39	23	
Cinsiyet (K/E)	21/8	23/10	0.08
Yaş	52.8 ± 8.9	49.9 ± 11.1	0.06
Hastalık süresi (yıl, ortal±sd)	8.1 ± 2.3	6.8 ± 4.6	0.04
CRP (mg/dl)	11.2 ± 2.8	9.7 ± 3.4	<0.001
ESH(mm/saat)	26.8 ± 11.6	13.8 ± 7.9	<0.001
HAQ	1.85 ± 0.65	1.65 ± 0.40	<0.001
VAS	48.5 ± 16.2	34.8 ± 9.2	0.01
RAI	19.5 ± 5.1	13.8 ± 2.6	0.04
HAS	7.6 ± 3.1	4.1 ± 2.8	0.02
ŞES	5.4 ± 3.9	3.1 ± 2.6	0.03
TVKS'de tutulan eklem sayısı	11 ± 4	8 ± 3	0.02

DAS-28: Hastalık aktivite skoru **CRP:** C-Reaktif Protein **ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı **HAQ:** Sağlık Değerlendirme Anketi **VAS:** Vizüel Ağrı Skalası **RAI:** Ritchie Artiküler İndeksi **HAS:** Hassas Eklem Sayısı, **ŞES:** Şiş Eklem Sayısı **TVKS:** Tüm vücut kemik sintigrafisi

Kaynaklar

- 1- Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radio*. 1998;27(1):18-24
- 2- Goldring SR. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2003;42(2):11-6
- 3- Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, Raber H, Hamm B, Burmester GR, Bollow M. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999;42(6):1232-45
- 4- Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011;63(1):37-42
- 5- Papathanassiou D, Bruna-Muraille C, Jouannaud C, Gagneux-Lemoussu L, Eschard JP, Liehn JC. Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) in bone diseases. *Joint Bone Spine* 2009;76:474-80
- 6- Holder LE. Radionuclide bone-imaging in the evaluation of bone pain. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64:1391-6
- 7- Fisher BA, Frank JW, Taylor PC. Do Tc-99m-diphosphonate bone scans have any place in the investigation of polyarthralgia? *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1036-7
- 8- Kim JY, Cho SK, Han M, Choi YY, Bae SC, Sung YK. The role of bone scintigraphy in the diagnosis of rheumatoid arthritis according to the 2010 ACR/EULAR classification criteria. *J Korean Med Sci* 2014;29(2):204-9
- 9- Van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41(10):1845-50
- 10- Fries J, Spitz P, Kraines R, Holman H. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1980;23(2):137-45
- 11- Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakas TG, Grieveson P, Buchanan WW. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968;37(147):393-406
- 12- McQueen FM, Ostergaard M. Established rheumatoid arthritis - new imaging modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(1):841-56
- 13- Ostergaard M, Gideon P, Sorensen K, Hansen M, Stoltenberg M, Henriksen O, et al. Scoring of synovial membrane hypertrophy and bone erosions by MR imaging in clinically active and inactive rheumatoid arthritis of the wrist. *Scand J Rheumatol* 1995;24(1):212-8
- 14- Duncan I, Dorai-Raj A, Khoo K, Tymms K, Brook A. The utility of bone scans in rheumatology. *Clin Nucl Med* 1999;24(1):9-14
- 15- Kim JY, Cho SK, Han M, Choi YY, Bae SC, Sung YK. The role of bone scintigraphy in the diagnosis of rheumatoid arthritis according to the 2010 ACR/EULAR classification criteria. *J Korean Med Sci* 2014;29(2):204-9
- 16- Papathanassiou D, Bruna-Muraille C, Jouannaud C, Gagneux-Lemoussu L, Eschard JP, Liehn JC. Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) in bone diseases. *Joint Bone Spine* 2009;76(1):474-80
- 17- Ezziddin S, Khalaf F, Seidel M, Al Zreiqat A, Wilsmann-Theis D, Simon B, Biersack HJ, Sabet A. Introduction of a metabolic joint asymmetry score derived from conventional bone scintigraphy. A new tool to differentiate psoriatic from rheumatoid arthritis. *Nuklearmedizin* 2015;13;54(4) [Epub ahead of print]
- 18- Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, et al. Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Sci* 2004;34:423-6