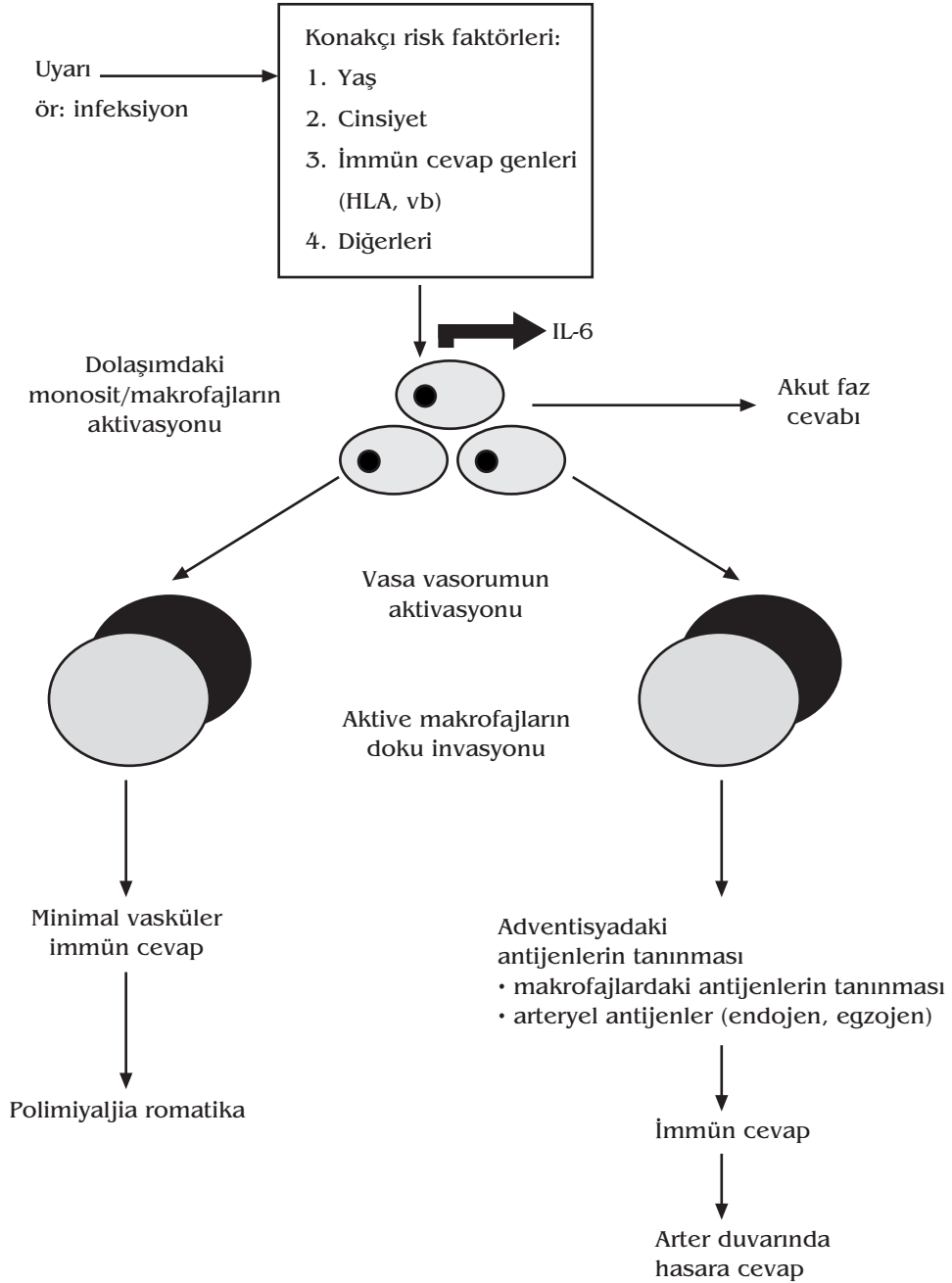




**Şekil 1.** Dev hücreli ve polimiyaljiya romatikada patogenetik mekanizmanın şematik görünümünü 1 no'lu referanstan alınmıştır.



kullanılır. Karakteristik olarak bu iki hastalıkta periferik kanda proinflamatuvar sitokinleri üreten çok sayıda aktif monosit vardır. Bu DHA ve PMR'ı romatoid artrit gibi öteki kronik inflamatuvar hastalıklardan ayırır. PMR'da inflamatuvar cevap tutulan organların damar duvarına karşıdır. Sistemik inflamasyon akut faz yanıtı gibi lab. anormallikleri ile birlikte, kortikosteroid ile yapılan immunsupresyona belirgin şekilde duyarlıdır. Dolaşan monositlerin DHA ve PMR' da aktive olduğu İL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri sentez ettiği gösterilmiştir. Kortikosteroidlerle İL-6 düzeyi ani düşme göstermektedir ve bu klinik semptomların düzelmesi ile paralel seyreder (6).

Gerek DHA, gerekse PMR'da hücreli immunité belirgin rol oynar. Aktif PMR'lı hastaların sinovyal zarlarında CD68+, makrofaj egemenliği, nötrofil azlığı, B hücre yokluğu, CD8+ hücrelere göre CD4+ T hücre baskınlığı, bellek T hücre yoğunluğu gösterilmiştir. Bunlar DHA'te tanımlanan vasküler lezyon belirtilerine benzemektedir.

PMR ve DHA temporal arter biyopsi örneklerinde her üç tabaka da lenfosit ve makrofajlar görülür. Lenfositlerin çoğu CD4 (helper) T hücrelerdir. Bunlar HLA DR antijeni ve İL-2 reseptörü ekspres ederler. PMR ve DHA'li olgularda dolaşan kanda CD8+ hücrelerin azaldığı ve bunun tanıda kullanılabileceği ileri sürülmektedir (3).

PMR'da humoral immunité delili daha azdır, antielastin antikolar, ANCA'lar çok seyrek ve düşük titrede pozitif olabilir.

DHA ve PMR arasındaki bu klinik, HLA DR4 ilişkisi, biyopsi ve moleküler tekniklerle gösterilen benzerlikler nedeniyle bazı araştırmacılar PMR'nın altta yatan DHA'in bir sunumu olduğunu savunurlar (Şekil 1.).

## DEV HÜCRELİ ARTERİT

### Klinik

DHA hemen hemen hepsi 50 yaş üzerinde görülür. Hastaların %70-80'i kadındır ve ortalama başlangıç yaşı 70'tir. Hastaların %80-90'ında proksimal aortanın ekstrakranial dallarının tutulumuna bağlı klinik bulgular vardır. Hastalığın ortaya çıkışı sıklıkla anidir, fakat sinside olabilir.

Baş ağrısı hastaların %70-80'inde bulunan en yaygın semptomdur. Genellikle ciddi. Hasta tutulan arter bölgesinde delici, yanıcı, batıcı, zonklayıcı ağrı tarif eder. Saç tararken, gözlük takarken skalp hassasiyetinden yakınabilir. Temporal, oksipital ve superficial damar tutulumu sıktır. Fizik muayene (FM) de kalınlaşmış damar, duyarlılık, nodularite ve nabızın kaybı veya azalması tesbit edilebilir.

Yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, hafif ateş ve depresyon gibi konstitusyonel semptomlar hastaların %40-50'sinde bulunur. Bu semptomlar bazen ilk bulgu olabilir ve nonspesifik olmaları nedeniyle tanıyı geciktirebilirler. Hastaların %40-60'ında PMR semptomları vardır. Nadiren spike yapan ateş ve titreme vardır.

DHA'li hastaların % 25-50 sinde diplopi, skotom, pitozis, gelip-geçici veya kalıcı, tam veya kısmi görme kaybı gibi vizüel semptomlar vardır. Görme kaybına sıklıkla posterior silier arter inflamasyonuna bağlı anterior iskemik optik nöritis sebep olur. Retinal arter daha az sıklıkla tutulur. Retinal infarktüs veya oksipital korteks infarktüsünün sebep olduğu körlük sık değildir. Vizüel semptomlara okuler kasların disfonksiyonunda sebep olabilir. İskemik optik nöritis sonucu ortaya çıkan ani körlük iyi bilinen ve korkulan komplikasyondur. Uygun kortikosteroid tedavisi başladıktan sonra kalıcı görme kaybı gelişme riski düşüktür.

Aortanın ekstrakranial dallarının kan akımında azalma masseter ve temporal kasları içine alan klinik bulgulara sebep olur. Çene kladikasyonu çiğneme veya uzun konuşma sırasında ortaya çıkar. Tutulan kasların iskemisine bağlı olarak dil kladikasyonu ve ağırlı disfaji de görülebilir. Takayasu arteritinin tersine DHA nadiren boyun, boğaz ve yüz ağrısına sebep olur.

Hastaların %10-15'inde büyük damarların tutulumu görülür. Üst ekstremite kladikasyonu, periferik nabızların azalması veya kaybı, parestezi veya Raynaud fenomeni görülebilir. Karotis, subklavian ve aksiller arter üzerinde üfürüm duyulabilir. Arcus aorta sendromu angiografi ile gösterilebilir. DHA'li olgularda torakal aort anevrizması gelişme riski 17.3 kat artmaktadır (7).

Transient iskemik atak ve infarkla sonuçlanan karotis ve vertebrobasiller arterlerin daralma ve okluzyonu hastaların % 20-30'unda görülür (8).

Pulmoner arter dallarının inflamasyonu öksürük, horlama ve göğüs ağrısı gibi semptomlara neden olur. Kardiyak hastalık nadirdir. Ayrıca tiroid ve karaciğer fonksiyon bozukluğu da görülebilir.

### Patoloji

DHA'te biyopsi tipik histolojik değişiklikler gösterir. İnternal elastik laminada fragmentasyon, multinükleer dev hücre içeren fokal granulomatöz lezyonlar veya panarteritis görüntüsü veren diffüz lenfomononükleer hücre infiltrasyonu vardır, lenfosit, makrofaj, histiosit, plazma hücreleri vardır. B hücreleri belirgin azdır. Eğer varsa multinükleer dev hücreler fragmante internal elastik laminaya sıklıkla

yakındır ve degenere elastik membranı çevreleyecek şekilde yerleşir. DHA'te inflamatuvar yanıt yama şeklinde yerleşim gösterdiği için alınan parça seri kesitlerde incelenmelidir. Biyopsi için tutulan damar seçilmelidir. Sıklıkla temporal arterden alınır, oksipital ve fasial arterlerde seçilebilir. Tüm arter tutulmuşsa küçük bir parça yeterlidir, aksi halde enaz 3 cm.lik bir parça alınmalıdır.

DHA'te superficial temporal, vertebral, oftalmik ve posterior silier arter tutulumu ensık görülür. İnternal elastik lamina yokluğu nedeniyle intrakranial arterler nadir tutulur.

#### Laboratuvar

- Sedimentasyon yüksekliği;40 mm/saat üzerindedir, (sıklıkla 100'ün üzerinde)
- Normokrom veya hipokrom hafif anemi ve trombositoz siktir.
- CRP artmıştır, ancak hastalığın aktivitesini ve relapsları göstermede sedimentasyondan daha duyarlı değildir (9, 10).
- İnterlökin-6 düzeyleri belirgin artmıştır ve hastalığın aktivitesini göstermede duyarlıdır (11).
- $\alpha$ -2 globulin ve  $\gamma$ -globulinlerde artma tesbit edilebilir
- ANA ve RF+ liği benzer yaş grubundan daha yüksek değerlerdir.
- Kompleman ve Ig'ler genellikle normal.
- Hastaların 1/3 ünde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (özellikle ALP ve AST düzeylerinde) vardır. PTZ' de uzama olabilir.
- Kreatinin ve idrar sedimenti normaldir.
- Faktör VIII ve vWF' de artış olabilir

#### Tanı

50 yaş üzerinde yeni başlamış başağrısı, çene -dil kladikasyonu, diplopi, geçici veya kalıcı görme kaybı veya PMR, sebebi bilinmeyen ateş anemi ve sedimentasyon yüksekliğinde DHA araştırılmalıdır. Baş ve ekstremitte arterleri hassasiyet üfürüm ve tromboz açısından değerlendirilmelidir. Tutulan arterde kalınlaşma şişlik, nodulasyon, nabızda azalma veya proksimalde nabız alınamazken distalde alınabilme DHA'ı düşündüren fizik muayene (FM) bulgularıdır. Fundoskopi de erken dönemde optik diskte ödem, pamuk atılımı manzarası ve küçük hemorajiler tesbit edilebilir. Şüphelenilen her hastadan temporal arter biyopsisi alınmalıdır. Biyopsi negatif ise karşı taraf arterinden de biyopsi alınabilir (12).

Klinik DHA ile uyumlu ve biyopsi negatif özellikle ekstrakranial olgularda arcus aorta ve ana dalları anjiyografisi ile tanı konulabilir. Gittikçe incelen darlık, okluzyon, anevrizma, lümeninde düzensizlik tesbit edilebilir. Fluorosein anjiyografi, transkranial Doppler akım çalışmaları ve Doppler ultrasonografi bazı hastalarda biyopsi yerini belirlemek için vasküler tutulumun yerini gösterme de yardımcı olabilir (13).

Tanı için American College of Rheumatology tanı kriterleri kullanılır (14). 3 veya daha fazla kriter pozitif olmalıdır. Bu kriterler;

- 50 yaş üzerinde başlangıç,
- Yeni başlamış veya yeni tip başağrısı,
- Temporal arter duyarlılığı veya nabızda azalma,
- Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (50mm/saat üzerinde),
- Arteritisin histolojik bulguları (çok nukleuslu dev hücreli granülomatöz lezyon veya diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu)

#### Ayrıncı Tanı

DHA şu hastalıklarla klinik, laboratuvar ve patolojik olarak benzerlik gösterebilir;

- Takayasu arteriti,
- Primer amiloidozis,
- PAN,
- Hipersensitivite vaskülit,
- Wegener granülomatosisi,
- Aterosklerozis obliterans

Temporal arterlerin vaskülitik infiltrasyonu bazen diğer vaskülitlerde de bulunabilir, ancak klinik ve histopatolojik bulgular yeterince farklıdır. PAN, hipersensitivite vaskülit, Wegener granülomatosisinden ayrımda klinik bulgular, küçük ve orta boy damarları tutmaları ve daha genç hasta grubunda görülmeleri ayrımda yardımcıdır. Klinik olarak ortaya çıkış şekli, patoloji, tedaviye cevabı ve doku tropizmi ile DHA ve Takayasu arteriti çok benzer, bazen sadece hastalığın ortaya çıkış yaşı yol gösterici olabilir.

Primer amiloidozis, DHA/PMR kliniği ile benzer bulgular gösterebilir. Kortikosteroidlere yanıt vermeyen olgularda immünelektroforez ve biyopsi tanıda yardımcıdır.

#### Tedavi

40-60mg/gün kortikosteroidler (KS) kullanılır. Yeterli klinik ve lab. düzelme sağlanana kadar bu

dozla devam edilir. Daha sonra 2-4 haftada bir tedavi dozunun %10'u kadar azaltılır. 10mg/gün dozuna inildiğinde 4 haftada bir 1 mg doz azaltımı genellikle iyi tolere edilir. Tedaviye en az 18-24 ay devam edilmelidir. Relaps teşhisten sonraki ilk 2 yılda ve KS'ler kesildikten sonraki bir yılda sık görüldüğü için hastalar yakın takip edilmelidir. Relaps olduğunda önceki KS dozu daha uzun süre verilir ve daha küçük dozlarda azaltılır. Günaşırı KS tedavisi başansızdır. DHA'te İL-6 gibi sitokinlerle yöneltilen yoğun bir akut faz yanıtı söz konusudur. DHA'te İL-6 düzeyi belirgin artmaktadır. Tek doz KS ile İL-6 düzeyi düşmekte ancak 24 saat içinde tekrar yükselmektedir (6).

### POLİMYALJİA ROMATİKA

#### Klinik

PMR %40-60 vakada DHA'e eşlik eder, önce ortaya çıkar veya takip eden bir sendromdur, fakat aynı zamanda DHA'ten bağımsız olarak görülür. Karakteristik semptomlar boyun, omuz, sırt, kalça ve uyluk kaslarında ağrıdır. Ortaya çıkışı sıklıkla ani ve omuz kaslarının tutulumu iledir. İstirahat sonrası ciddi tutukluk tipik bulgudur. Gece ağrısı geneldir ve hastalar sıklıkla kalkmakta güçlük çekerler. Asimetrik tutulum genel olmamakla birlikte görülebilir. Hastaların % 50' den fazlasında halsizlik, kilo kaybı, ateş, iştahsızlık, depresyon gibi genel belirtiler görülür.

Belirgin dramatik semptomlara rağmen fizik muayene (FM) de bariz patolojik bulgu yoktur. Ağrı nedeni ile test etmek güç olsada kaslarda miyozitlerden farklı olarak belirgin güçsüzlük genellikle yoktur. Uzun süre tedavisiz kalmış ve ağrı nedeni ile kaslarını hiç kullanmamış hastalarda kas atrofisi ve donmuş omuz sendromu görülebilir. Yine diz, sternoklaviküler eklem gibi yüzeye yakın eklemlerde sinovitis ve buna ait FM bulguları olabilir (1, 15).

#### Patoloji

Büyük eklemlerin sinovitis muhtemelen miyaljik semptomlara katkıda bulunur. Birçok yazar diz, omuz, kalça, sakroiliak ve sternoklaviküler eklemlerde biyopsi ile nonspesifik lenfositik sinovitis bildirmişlerdir. Sinovitis Tc perteknat sintigrafisi ile gösterilebilir. PMR'da bulunan bursit ve tenosinovitin gösterilmesinde MRI ve ultrasonografide kullanılabilir (16, 17). PMR sinoviti eklem çevresinde osteoporoz olmayışı ve genelde eroziv değişiklik yapmaması ile Romatoid artrit farklılık gösterir.

Kas biyopsisi Tip-II lif atrofisi gibi nonspesifik bulgular gösterebilir. EMG normaldir.

Granülomatöz hepatit ve miyokardit görülebilir. Ayrıca arterite ait patoloji bulguları bulunabilir.

#### Laboratuvar

- Sedimentasyon yüksekliği; 40 mm/saat üzerindedir, (sıklıkla 100'ün üzerinde) % 20 vakada sedim (N) olabilir.
- Normokrom veya hipokrom hafif anemi ve trombositoz sıktır.
- CRP artmıştır ancak hastalığın aktivitesini ve relapsları göstermede sedimentasyondan daha duyarlı değildir (9, 10).
- İnterlökin-6 düzeyleri belirgin artmıştır ve hastalığın aktivitesini göstermede duyarlıdır (11).
- $\alpha$ -2 globulin ve  $\gamma$ -globulinlerde artma tesbit edilebilir.
- ANA ve RF+ liği benzer yaş grubundan daha yüksek değildir.
- Kompleman ve Ig'ler genellikle normal.
- Hastaların 1/3 ünde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (özellikle ALP ve AST düzeylerinde) vardır. PTZ' de uzama olabilir.
- Kreatinin ve idrar sedimenti normaldir.
- CPK, aldolaz, LDH gibi kas enzimleri, EMG ve kas biyopsisi normaldir.
- Faktör VIII ve vWF' de artış olabilir.

#### Tanı

PMR'nın DHA'in bir klinik sunumu şeklindeki teoriler nedeniyle herkes tarafından kabul edilen standart tanı kriterleri seti yoktur. Klinik bulgular;

- En az 4 hafta süren omuz, boyun ve kalçada ağrı (genellikle bilateral ve simetrik)
- 1 saatten uzun süren sabah tutukluğu,
- 40/saat üzerinde sedimentasyon yüksekliği,
- Olguların 50 yaş üzerinde olması,
- Anemi, kilo kaybı, ateş ve genel düşkünlük gibi sık konstitüsyonel bulgular,
- Kas iskelet semptomu oluşturacak bir başka nedenin olmaması,
- Düşük doz steroide erken klinik yanıt.

Tanıda klinik önemlidir. Diğer olası tanıların ekarte edilmesi gereklidir. İyi bilinen lab. anormalliklerine rağmen kesin patognomonik testler yoktur. Bu nedenle takip sırasında teşhis sıklıkla gözden geçirilmelidir.

### Ayrıncı Tanı

PMR tanısı bir dışlama tanısı olduğu için şu hastalıkların ekarte edilmesi gereklidir;

- Artropatiler;
  - Romatoit artrit
  - Yaşlılardaki diğer inflamatuvar eklem hastalıkları
  - Osteoartrit
  - Omuz hastalıkları
- İnflamatuvar kas hastalıkları
- Maligniteler
- İnfeksiyonlar
- Hipotiroidizm
- Parkinson hastalığı
- Fonksiyonel myaljiler

PMR'nın 50 yaş üzerinde başlayan, büyük eklem tutulumu ile ortaya çıkan sero (-) RA'dan ayrımı güçtür. 10-20 mg/gün kortikosteroide erken cevap (72 saatte) PMR'de tipiktir. Eklem hastalığında artma, küçük periferik eklemlerin tutulumu ve steroid tedavisine yetersiz yanıt hekimi uyarmalıdır.

Fibromiyalji ve osteoartritte sedimentasyonun normal olması ve radiografik bulgular ayrımında yardımcıdır. İnfeksiyöz hastalıklarda yaygın myalji sıktır ancak postviral sendromlar genellikle 2 ay sürmez. Spike yapan ateş ve titreme PMR'da genellikle yoktur.

Malignitelerin çoğunda diffüz myalji, kilo kaybı, iştahsızlık, anemi ve yüksek sedimentasyon birlikte bulunabilir. Bunlarda dikkatli klinik muayene gerekir, fakat malignitenin ek klinik delili yoksa invaziv girişimlerden önce steroid tedavisine yanıtın gözlenmesi önerilir. Kortikosteroidlere yetersiz veya gecikmiş klinik cevap hekimi uyarmalıdır.

### Tedavi

Kortikosteroidler kullanılır. Ancak doz ve süresi konusunda fikir birliği yoktur. Genellikle 5-20 mg/gün başlanır, doz azaltılmasına klinik ve sedim normale döndükten 1-2 ay sonra başlanır. İL-6 ve İL-2 düzeyleride tedaviye yanıtı belirlemede faydalıdır. Doz azaltma 10 mg/güne inildikten sonra 2-4 haftada bir 1 mg olacak şekilde yapılması ve 1-2 yılda kesilmesi önerilir. Hastaların bir kısmında daha uzun süre ve daha yüksek doz steroid kullanmak gerekebilir. Tedavi sonrası relaps yaklaşık %20 hastada görülür. Bunlarda doz azaltma daha uzun aralıklarla ve daha düşük miktarlarda yapılmalıdır. Steroid miyopatisi, katarakt gelişimi, osteoporoz ve glukoz intoleransı istenmeyen etkilerdir. 3 haftada

bir 120 mg. metilprednizolon acetat'ın i.m. injeksiyonunun oral steroide denk etkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu şekilde yan etkiler daha az görülür (18). Yenilerde Prednizolon'un düşük dozda başlanması ile düşük dozda sürdürülmesinin mümkün olduğu ve PMR'lı olguların büyük kısmında 2 yıldan daha uzun süre tedavi gerekebileceği için bunun önemli olduğu ileri sürülmüştür (18).

DHA ile birlikte olan olgularda daha yüksek doz steroid kullanılır. Hipertansiyon, Diabet, iskemik kalp hastalığı olan riskli hastalarda tedavide NSAİ'lar denenebilir.

### KAYNAKLAR

1. Weyand MC, Goronzy JJ. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. In: Arthritis and Allied Conditions, A Textbook of Rheumatology. Koopman WJ, (ed). Philadelphia, WW Lippincott 2001:1784-96.
2. Cimmino MA, Zaccaria A. Epidemiology of polymyalgia rheumatica. Clin Exp Rheumatol 2000; 18: 9-11.
3. Doğanavşargil E. Sistemik Vaskülitler. Klinik Romatoloji . Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (editörler). İstanbul, Deniz Matbaası 1999:384-90
4. Duhaut P, Bosshard S, Caluet A, et al. Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica and viral hypotheses: a multicenter, prospective case-control study. J Rheumatol 1999; 26: 361-69.
5. Weyand MC, Goronzy JJ. Molecular approaches toward pathologic mechanism in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. Curr Opin Rheumatol 1995; 7:30-36.
6. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, et al. Correlation of interleukin 6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Arthritis Rheum 1993; 36:1286-94.
7. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis; a population-based study. Ann Intern Med 1995;122:502-7.
8. Caselli RJ, Hunder GG. Neurologic aspects of giant cell (temporal) arteritis. Rheum Dis Clin North Am 1993;19:941-53.
9. Kyle U, Cawston TE, Hazleman BL. Erythrocyte protein in the assessment of polymyalgia rheumatica /giant cell arteritis on presentation and during follow up. Ann Rheum Dis 1989; 48: 667-71.

10. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30:17-24.
11. Weyand CM, Fulbright JW, Evans JM, et al. Corticosteroid requirements in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med* 1999; 159: 577-84.
12. Hall S, Hunder GG. Is temporal artery biopsy prudent? *Mayo Clin Proc* 1984;59:793-6.
13. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, et al. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:311-7.
14. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-28.
15. Kiraz S, Ertenli İ, Çalgüneri M, Gür G. Dev hücreli arterit ve polimyalji romatika. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1995; 8: 94-9.
16. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Inflamed shoulder structures in polymyalgia rheumatica with normal erythrocyte sedimentation rate. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1155-9.
17. Pavlica P, Barozzi L, Salvarani C, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of PMR. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 38-9.
18. Dasgupta B, Dolan AL, Panayi GS, et al. An initially double-blind controlled 96 week trial of depot methylprednisolone against oral prednisolone in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1998; 37:189-95.