

Jüvenil Romatoid Artrit: Tanı ve Tedavisi

Ergün Çil

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Çocuklarda kronik hareket kısıtlılığı yapan en önemli nedendir. Etyolojisi bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık ve çevresel bazı tetikleyici faktörler suçlanmaktadır. Örneğin tetikleyici faktör olarak da Parvovirüs B-19, Kızamık, Ebstein-Barr gibi bazı viral enfeksiyonlar, mikoplazma ve beta-hemolitik streptokok, stres ve travma sayılabilir. Bu tetikleyici faktörlere sekonder olarak ortaya çıkan otoimmün reaksiyonlara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Genetik geçişli bir hastalık değildir. Örneğin bir kardeşte varsa diğer kardeşte de olması nadirdir. Bununla birlikte ailesinde romatizma olan bireylerde görülme olasılığı da sıktır. İnsidans çocukluk çağında yaklaşık 1/1000 civarındadır. Üç ayrı tipi vardır. Başlangıçtan itibaren altı aylık süre içinde tuttuğu eklemlere göre 5 veya daha fazla eklemi tutarsa poliartiküler, 5 eklemden azını tutarsa poziartiküler, ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi sistemik bulgularla birlikte ise sistemik JRA veya Still hastalığı adını alır (1). Çocukluk döneminde 0-16 yaş arası görülebilirse de en sık 1-3 yaş arası sıktır. Kızlarda tiplere göre değişmekle birlikte erkeklere göre 2-6 kat fazla görülür (1,4).

Patoloji: Kronik bir sinovit vardır. Sinoviada villöz hipertrofi ve subsinoviada ise hiperemi, ödem ve hiperplazi vardır. Vasküler endotelde ise lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu görülür. Geç dönemde veya tedavisi yetersiz olanlarda eklem kartilajında (kırkdak) erozyon ve eklem deformitesi de bulgulara eklenir.

Klinik: Eklemlerde şişlik, sıcaklık, kızarıklık ve ağrıyla birlikte hareket kısıtlılığı en sık görülen yakınmadır. Genellikle diz, ayak bileği gibi bacak eklemleri, el bileği ve dirsek gibi kol eklemleri ve parmak eklemler gibi küçük eklemler tutulabilir. Genellikle simetrikdir ve kroniktir. Buna ilave olarak ateş ve kalp zarı, akciğer ve akciğer zarı, lenf nodu ve karaciğer gibi iç organlarda da tutulum sık görülür. Hasta özellikle sabah kalktığı anda, eklemlerde tutukluk, zor hareket ettirme ve ağrı hisseder. Gün ortalarına doğru hareket kısıtlılığı azalır. Klinik bulgulara ve tutulan eklem sayısına göre tiplendirilmektedir.

Poziartiküler tip %60 oranında görülür ve şikayetler genellikle diz ve ayak bileği gibi alt ekstremitte eklemlerinde başlar. Kol eklemlerini ve kalça eklemi çok seyrek tutar. Kalça eklemi ancak ilerlemiş vakalarda tutulur. Sistemik belirtiler ve ateş yoktur.

Poliartiküler tip %30 oranında görülür. Büyük ve küçük pek çok eklem simetrik olarak tutulabilir. Hafif ateş, lenfadenopati ve hepatosplenomegali görülebilir. Ayrıca dirsek, diz ve tendonlar üzerinde romatoid nodüller olabilir.

Sistemik JRA %10 oranında görülür. İki haftadan uzun süre ile, özellikle akşamları yükselen ateş ve birlikte maküler pembe kırmızı döküntüler görülür. Ateş sırasında çocuk çok hasta ve eklem ağrıları çok artarken, ateş düşüncü genellikle hiçbir şikayeti kalmaz. Döküntü özellikle gövdede ve kol ve bacakların proksimal bölgelerinde, yuvarlak veya çizgi şeklinde, maküler ve eritematözdir. Ayrıca karaciğer, dalak ve lenf bezleri büyümüş olup, plevra veya perikardda sıvı toplanabilir. Önce sistemik belirtiler başlayıp yıllar sonra eklem şikayetleri başlayabilir.

Tanı: JRA'nın hiçbir kesin tanı koydurucu klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Amerikan Romatoloji Birliği'nin kriterlerine göre ve diğer olası nedenlerin ekarte edilmesi ile konulur (1,3).

JRA tanı kriterleri (1-4)

1. Yaş 16'nın altında olmalı,
2. 6 haftadan uzun süren ve bir veya birden fazla eklemi tutan artrit (ağrı, sıcaklık, hareket kısıtlılığı)
3. Tip tayini ilk 6 aydaki eklem tutulumu ve diğer bulgulara göre yapılır:
 - a. Poziartiküler tip: 5 eklemden az tutulum,
 - b. Poliartiküler tip: 5 ve daha fazla eklemde tutulum,
 - c. Sistemik tip: tipik ateş, karaciğer, dalak ve lenf bezi büyüklüğü ile birlikte artrit
4. Diğer artrit sebeplerinin ekarte edilmesi.

Laboratuvar: Hastalarda genellikle lökositoz, trombositoz ve anemi vardır. Periferik yaymada polimorfonükleer hücre hakimiyeti vardır. Sedimentasyon yüksek ve CRP pozitifdir. Serum globulinleri ve immün globulinler yüksektir. ANA %40-85 arası pozitif iken RF %80-90 negatifdir. RF pozitifliği 7 yaşın altında nadirdir ve poliartiküler tipteki büyük yaşta çocuklarda görülür ve kötü prognoza işaret eder. Bununla birlikte bazı viral enfeksiyonlarda (EBV gibi) geçici ANA ve RF pozitifliği görülebileceği unutulmamalıdır (5,6).

Ayrırcı tanı: Diğer kollagen doku hastalıkları (jüvenil ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematosus, vaskülitler), otoimmün hepatit, imflamatuar barsak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklar, Lyme hastalığı, septik artrit ve osteomyelit, brusella, salmonella gibi enfeksiyonlar, akut romatizmal ateş, lösemiler, Henoch-Schönlein purpurası ve selektif İgA eksikliği gibi pek çok hastalıkla karışabilmektedir. Tanı konulabilmesi için ayrırcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıkların ekarte edilmesi gerekir.

Tedavi: İlk seçenek aspirin, naproksen, tolmetin, ibuprofen gibi nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAID)'dir. İkinci seçenek olarak sulfasalazin ve hidrosiklorokin gibi yavaş etkili ilaçlar seçilebilirse de bunlar hem yavaş etki etmeleri, hem toksik etkilerinin fazla olması, hem de çocuklarda yapılan kontrollü çalışmalarda plaseboya belirgin üstünlük taşımamaları nedeniyle artık yaygın kullanılmamaktadırlar. Günümüzde bir çok merkezde ikinci seçenek olarak metotreksat (MTX) kullanılmaktadır (7). Ayrıca azatioprin ve siklofosamid de ancak bu ilaçların etki etmemesi halinde kullanılabilir (7,8).

Birinci Basamak İlaçlar

Artrit tedavisinde nonsteroid antiinflamatuar (NSAE) ilaçlar tedavinin temelini oluşturur. Analjezik etkileri hızlı olup antiinflamatuar etkileri daha geç ortaya çıkar ve analjezik etkinin iki katından daha fazla bir doza ihtiyaç gösterir. Tedaviye cevap süresi ortalama 1 ay olmakla birlikte bu süre 3 aya kadar uzayabilir. En önemli yan etkileri gastrointestinal sistemle ilgilidir. Karaciğer, böbrek ve koagülasyon sistemi üzerinde zararlı etkileri olabilir. Bu bakımdan 3 ayda bir BUN, kreatinin, AST, ALT kontrolleri yapılmalıdır.

İlaçlar ve Dozları

- Aspirin 75-90 mg/kg/gün (20-25 mg/dl serum düzeyi)
- Naproksen 15-20 mg/kg/gün
- Tolmetin sodyum 25-30 mg/kg/gün
- İbuprofen 35 mg/kg/gün
- İndometazin 1-2 mg/kg/gün
- Diklofenak 2-3 mg/kg/gün
- Piroksikam 0.3 mg/kg/gün

İkinci Basamak İlaçlar

Hastaların 2/3'ü tek başına NSAE ilaç kullanımına cevap vermez. Genellikle ikinci basamak ilaçlardan birine ihtiyaç duyulur. Bu grupta en çok tercih edilen metotreksat olmaktadır. Çok merkezli çalışmalarda NSAE ilaçlara cevap vermeyen hastalarda öncelikle önerilmektedir.

Metotreksat: Folat antagonistidir. Genellikle önerilen doz 10 mg/m²/hafta'dır. Ağır vakalarda 20-30 mg/m²/hafta (1.2 mg/kg/hafta) dozuna çıkılabilir. MTX hastalığın ve kemik hasarının progresyonunu azaltır. MTX tüm JRA'lar içinde naproksenden sonra en sık kullanılan ikinci ilaçtır. NSAE ilaçlarla birlikte kullanıldığı zaman bu ilaçların dozunun azaltılması gerekir. Yüzde 45-56 hastada 11-13 ay sonra remisyon gelişir. Dört-altı haftada bir karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılması önerilir.

İlaçlar ve Dozları

- Antimalaryal ilaçlar (Hidroksiklorokin 5-7 mg/kg/gün)
- Altın tuzları (0.7 mg/kg/hafta i.m, 0.1 mg/kg/gün po)
- Penicilamine (5-10 mg/kg/gün)
- Sulfasalazine (30-50 mg/kg/gün)
- Metotreksat (10mg/m²/hafta)

Sitotoksik İlaçlar

Azatiyopurin, siklosporin, siklofosamid, klorambusil.

Glukokortikoidler

Antienflamatuar ve immünosupresif etkisi nedeniyle tedavide kullanılmaktadır. Sistemik steroid kullanımı özellikle ciddi kardiyak tutulum gibi kritik durumlarda tercih edilir, ya da sistemik JRA'nın hayatı tehdit eden komplikasyonlarının varlığında ve bulguların basılanmasında kullanılmaktadır. Antiartritik tedavi için mümkün olduğunca tercih edilmemelidir. Mümkün olan en kısa sürede azaltılarak kesilmeye çalışılmalıdır. 1-2 mg/kg/gün şeklinde peroral kullanılabilir. Bu durumda doz giderek azaltılmalıdır. Ayrıca 0.1 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında büyüme üzerine zararlı etkilerinin azaldığı bildirilmektedir.

Kaynaklar

1. Cassidy JT, Petty RE, Chronic arthritis in childhood, In: Cassidy JT, Petty RE, eds. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5th ed. Philadelphia, Pa. Saunders, 2005: 206-60.
2. Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. Pediatrics 1996; 98:84-90.
3. Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC, Baum J, Brewer EJ Jr, Fink CW, et al. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986; 29:274-81.
4. Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association section of the Arthritis Foundation. Arthritis Rheum 1977;20 (suppl 2):195-9.
5. Gardner GC, Kadel NJ. Ordering and interpreting rheumatologic laboratory tests. J Am Acad Orthop Surg 2003;11:60-7.
6. Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. Rheumatology 2002; 41:809-14.
7. Niehues T, Lankisch P. Recommendations for the use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. Paediatr Drugs. 2006; 8:347-56.
8. Zink A, Strangfeld A, Schneider M, Herzer P, Hieber F, Stoyanova-Scholz M, Wassenberg S, Kapelle A, Listing J. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. Arthritis Rheum. 2006; 54:3399-407.