

KLİNİK ARAŞTIRMA**İNFLAMATUAR BEL AĞRILI HASTALARDA
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN
(MRG) ANKİLOZAN SPONDİLİT TEŞHİSİNDEKİ
YERİ İLE KLİNİK, LABORATUVAR VERİLER,
HLA B27 İLE İLİŞKİSİ**

THE IMPACT OF MAGNETIC REZONANS IMAGING ON THE DIAGNOSIS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS AND IT'S RELATION WITH CLINICAL AND LABARATORY FINDINGS AND HLA B27 IN TO THE PATIENTS WITH INFLAMATORY BACK PAIN.

Ali TAYLAN
Yasemin KABASAKAL
Vedat İNAL
Mehmet ARGİN
Eker DOĞAN AVŞARGİL

ÖZET

Amaç: Ankilozan spondilit tedavisi son zamanlara kadar non steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve fizik tedaviden ibaretti. Tümör nekroz faktörü (TNF α) engelleyici ajanların (infiximab, etanercept, adalimumab) kullanılmaya başlanmasıyla birlikte AS'te klinik parametrelerde ve fonksiyonel kapasite de önemli düzelmeler sağlanmıştır. Bu nedenle erken tanı önem kazanmıştır. Konvansiyonel grafiler geç bulguları gösterir, ancak MRG(manyetik rezonans görüntüleme) ile erken hastalık döneminde yumuşak doku, kıkırdak ve kemik yapılarıdaki değişiklikler gösterilebilir. MRI, pahalı ve zaman alıcı bir yöntem olduğundan, MRG kullanımından en fazla yararı sağlamak için yardımcı olabilecek klinik bulgu ve laboratuar testlerini gündeme getirmeyi amaçladık.

Yöntem: İnflamatuar bel ağrısı olan ancak sakroiliak eklem grafisi normal 46 hasta(18 erkek,28 bayan) çalışmaya alınmıştır. Hastaların romatolojik muayenesi, göğüs ekspansiyonu ve CRP, ESH(eritrosit sedimantasyon hızı),HLA B27(İnsan lokosit antijeni altgrup B27) ile birlikte rutin tetkikleri yapılmıştır.

Bulgular: İnflamatuar bel ağrısı olan ancak konvansiyonel grafilerde bulguya rastlanmayan 46 hastadan 8'inde MRG ile sakroiliit saptanmış ve ortalama hastalık süreleri de 7 yıl olarak bulunmuştur. Azalmış göğüs ekspansiyonu, HLA B27 pozitifliği, CRP, hastalık süresi MRG ile aksiyel spondilit saptanan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).Lojistik regresyon analizinde CRP ve uzun hastalık süresi MRG pozitifliği için daha kuvvetli gösterge olmuştur ($r=0,08$).

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

(Uzm. Dr. A. TAYLAN)

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bölümü, İzmir

(Prof. Dr. Y. KABASAKAL, Doç. Dr. V. İnal, Prof. Dr. E. DOĞAN AVŞARGİL)

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü, İzmir

(Doç. Dr. M. ARGİN)

Yazışma: Uzm. Dr. Ali Taylan

Sonuç: İnflamatuar bel ağrılı ancak konvansiyonel grafileri normal olan hastalarda, azalmış göğüs ekspansiyonu, HLA B27 pozitifliği, yüksek CRP ve uzun hastalık süresi MRG ile aksiyel spondilit saptamakta yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, Manyetik rezonans, HLA B27,CRP

SUMMARY

Aim: Until recently, the treatment of ankylosing Spondylitis(AS) was restricted to non steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) and physical therapy. Since the anti-tumor necrosis factor α (TNF α) blocking agents (infliximab, etanercept or adalimumab) are effective treatments and improve most of the clinical parameters and functional capacity. Today, early diagnosis and treatment of AS is more important. As conventional radiography only shows late changes, magnetic resonance imaging (MRI) suggested showing both early clue of inflammation on soft tissue, cartilage and response to treatment.

As MRI is expensive, not readily available and time consuming method, we aimed to find out some physical finding and laboratory data to increase sensitivity and accuracy of the MRI for clinicians in AS diagnosis.

Methods: Forty six patients with inflammatory back pain (18 males) with normal conventional radiographs of sacroiliac joints were included in the study. Rheumatologic evaluation with ability of chest expansion, sacroiliac MRI and routine laboratory tests, including HLA B27(Human Leukocyte Antigen Subgrup B 27), CRP and ESR (Erythrocyt Sedimentation Rate) were measured.

Results: Out of 46 patients with inflammatory back pain and normal conventional radiography of sacroiliac joint and thoracic-lumbar vertebra, 8 had sacroiliitis on MRI with average 7 years of disease duration. Decreased chest expansion, HLA B27 positivity, high CRP value, longer disease duration were significantly common in patients with positive MRI finding for axial spondylitis ($p<0,05$). On logistic regration analysis, high CRP values and longer disease duration correlated more strongly with positive MRI findings ($r =0,8$).

Conclusion: Patients with inflammatory back pain with normal conventional radiographs, longer disease duration with high CRP, (+) HLAB27 and decreased chest expansion may increase probability of finding axial spondylitis with MRI.

Key Words: Ankylosing spondylitis, Magnetic Resonance, HLA B27, CRP

GİRİŞ

Ankilozan spondilit(AS) toplumda % 0,2-1,2'ye varan sıklığıyla en çok görülen romatizmal hastalıklardan birisidir (1,2).AS, genellikle hayatın ikinci ve üçüncü dekatlarında başlar ve etkilediği kişilerde önemli fiziksel bozukluklara sebep olur(3,4). Tedavide, tümör nekroz faktörü α (TNF α) engelleyici ilaçların (infliximab, etanercept ve adalimumab)devreye girme-siyle birlikte hastaların klinik durumlarında ve fonksiyonel kapasitelerinde önemli düzelmeler olmuştur (5.6.7). AS'in erken tanı ve tedavisi, geri dönüşümsüz kronik değişikliklerin ve kemikleşmelerin engellenmesi için önemlidir (8,9). Sakroiliak ve spinal manyetik rezonans görüntüleme(MRG),AS'in erken tanısında ve TNF α engelleyici ilaçların tedavi etkilerini takip etmekte kullanılmaktadır (10.11.12). Konvansiyonel radyografiler geç dönemdeki değişiklikleri gösterdiğinden, MRG yumuşak dokulardaki, kemik ve kırık-daktaki inflamatuvar bulguları erken dönemde ortaya çıkarmakta kullanılmaktadır. Spinal MRG ile omurgaların köşelerinde parlaklık görülebilir, buda sindesmofitlerin erken dönem belirtisidir (13.14.15).

MRG ile aksiyel inflamasyonun erken tespiti, postürel kalıcı değişikliklerin oluşumundan önce tedavisini mümkün kılmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, inflamatuvar bel ağrısı olan ancak sakroiliak grafisi normal bulunan hastalarda HLA B27 pozitifliğinin, sakroiliak MRG sensitivitesini artırdığını gösterilmiştir(16).Biz çalışmamızda MRG nin erken kullanımında sensitiviteyi artırmaya yardımcı olabilecek diğer laboratuvar ve klinik parametreleri bulmaya çalıştık. Aksiyel MRG (sakroiliak veya torako-lomber omurga)'nin erken AS tanısında yeri ve önemini ve hangi durumlarda kullanılması gerektiğini ortaya çıkarmaya çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Olgular ve klinik değerlendirme

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji bilim dalına Eylül 2002- Haziran 2006 tarihleri arasında başvuran ve inflamatuvar bel ağrısı saptanmış hastalar geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmaya alınan 46 hastanın 8'inde sakroiliit MRG ile ortaya

konmuştu. Çalışmaya alınan bütün hastaların torakolomber omurga ve sakroiliak eklem grafileri normal sınırlarda bulunmuştu. Bel ve sırt ağrılarının başlangıç tarihinden muayene tarihine kadar geçen süre, hastalık süresi olarak tanımlandı. Hastaların romatolojik muayene sonuçları ve laboratuvar verileri dosyalarından bulundu. Göğüs ekspansiyonu (inspiryum ve ekspiryumda göğüs çevresi ölçümleri arasındaki fark) 4cm'den az ise azalmış olarak kabul edildi. C reaktif protein(CRP),eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), HLA B27 ve rutin hematolojik ve biyokimyasal sonuçlar kayıt altına alındı.

Radyolojik lm teknikleri

Bütün radyolojik tetkikler Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi radyoloji bölümünde yapıldı ve aynı radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Çeşitli sekanslarda (T1, T1yağ baskılı, T2) ve planlarda (sagittal, aksiyel, koronal) incelemeler yapılarak sakroiliak ve torakolomber omurga MRG elde edilmiştir. MRG ile sakroiliak eklem ve omurgalardaki dem, yağ baskılı yöntemlerde parlaklaşma araştırılmıştır.

İstatistiksel analiz

Veriler, windows paket programının 10. Sürümü kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistiksel analizde Fisher'in tam olasılık testi Ki kare analizi, Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçların lojistik regresyon analizleride yapılmıştır. Tüm hipotez kontrolleri alfa=0,05 önem seviyesinde gerekleştirilmıştir (p<0.05 anlamlı kabul edildi).

SONUÇLAR

MRG ile aksiyel spondilit saptanan ve bu şekilde erken n tanı konan hastalar, MRG sonuçları normal bulunan olgularla karşılaşılmıştır (Tablo 1). Yaş ve cinsiyetleri benzer olan 2 grup olguda, AS teşhisinde kullanılan önemli klinik ve laboratuvar parametrelerine bakılmıştır. Artmış hastalık süresi ile MRG ile aksiyel spondiliti öngörmede istatistiki anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0.001). Bunun dışında azalmış göğüs ekspansiyon ölçümü, yüksek CRP değerleri ve pozitif bulunan HLA B27 değerleri, MRG ile spondilit saptanan grupta anlamlı daha fazladır (p=0.009; p=0.001; p=0.004). Lojistik regresyon analizinde ise hastalık

Tablo 1. MR ile aksiyel spondilit saptanan ve normal MR bulguları olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	(+) aksiyel MR Hasta(n=11)	(-)aksiyel MR hasta(n=35)	P
Yaş	36.2±11.4	33.7±9.9	>0.05
Cinsiyet			
Erkek(n)	6	11	>0.05
Kadın(n)	5	24	>0.05
Hastalık süresi	13.5 ± 12.9	3 ± 3.5	0.001
Sabah tutukluğu (n)			
≥ 60 dakika	10	25	>0.05
< 60 dakika	1	10	>0.05
Topuk ağrısı(+)	3(11)	12(35)	>0.05
Sakrum bası testi (+)	8(11)	24(35)	>0.05
Göğüs ekspansiyonu (≤ 4cm)	4(11)	1 (35)	0.009
Schober testi(<5cm)	8(11)	26(35)	>0.05
CRP (mg/dl)	1.59±6.21	0.2±2.4	0.001
ESR (mm/saat)	19.6±17.7	17.5 ±15.1	>0.05
HLA B27(+)	7(11)	5(35)	0.004

* sürekli değerkenlerin temsili ortalama±standart sapma olarak verildi. P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

süresi ve yüksek CRP değeri MRG ile spondilit saptamada, diğer anlamlı bulunan parametrelere göre daha kuvvetli ilişki göstermiştir ($r = 0.08$). AS teşhisinde sıkça kullandığımız sabah tutukluk süresi, topuk ağrısı, sakrum bası testi, Schober testi ve ESR değerleri MRG sonuçlarıyla ilişkili bulunmamıştır ($p < 0.005$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda inflamatuvar bel ağrısı olan ve HLA B27 (+) olan hastalarda daha önceki çalışmalara uygun olarak MRG ile erken AS lehine bulgulara anlamlı oranda fazla rastlanmıştır (18,19). Diğer önemli bulgular ise yüksek CRP değerleri ve inflamatuvar bel ağrısının bulunma süresi ve azalmış göğüs ekspansiyonu ile MRG bulguları arasındaki ilişkidir. CRP klinikte yaygın kullandığımız ucuz ve kolay ulaşılabilir bir laboratuvar yöntemidir. Azalmış göğüs ekspansiyon ise ölçme tekniğine ve kişiye bağlı farklılıklar olabilir. Bu nedenle daha fazla hasta sayısı ve değişik çalışmalarda sonucun teyit edilmesi gerekir. İnflamatuvar bel ağrısı süresi ile MRG bulguları arasındaki ilişkide, kesin bir zaman verilemedi ancak karşılaştırmalı olarak uzayan sürede inflamasyon MRG ye daha çok yansımaktadır.

Erken AS döneminde yapısal bozukluklar henüz oluşmadığından inflamasyon en büyük ağrı kaynağıdır ve bu aşamada anti- inflamatuvar ajanlar çok etkilidir. Fonksiyonel kapasitede daha iyi düzelmeye için erken hastalık döneminde anti-TNF α ilaçlarla tedavi yapılmalıdır. Hastalık süresi 10 yıldan az AS hastalarında bu ilaçlar kullanıldığında, hastalık süresi 10 yıldan fazla olanlara göre hastaların BASDAI skorunda %50 düzelmeye yol açtığı ortaya konmuştur (8). German spondylarthropaty inception cohort (GSIC) çalışmasında, MRG ile aksiyel spondilit saptanan AS hastalarında, konvansiyonel grafilerle AS tanısı konan geç AS hastalarıyla karşılaştırıldığında hastalık aktivitesi, ağrı miktarı, yaşam kalitesi, tedavi ihtiyacı ve cevabı gibi parametrelerde fark bulunmamıştır. Yine aynı kohort'ta erken anti- TNF α engelleyici ajan tedavisi ilerideki yıllarda fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir (3). Modifiye New York kriterleri radyolojik sakroiliit ile birlikte inflamatuvar bel ağrısı veya azalmış göğüs ekspansiyonu veya 3 düzlemde azalmış spinal mobilite kriterlerinden en az 1'inin bulunması esasına dayanır(20). Bunlardan inflamatuvar bel ağrısı dışındaki bulgular AS'de geç ortaya çıkan bulgulardır. Sonuçta bu kriterler erken AS tanısında yetersiz kalmaktadır. MRG, sakroiliak eklemlerde ve spinal vertebralarda erken inflamasyonu

tanımlamakta kullanılan önemli bir araçtır. Yapılan bir çalışmada MRG ile sakroiliit, konvansiyonel radyografiden 5-6 yıl önce saptanabilmektedir (9,10). Pre-radyografik dönemde MRG bulguları AS teşhisinde çok önemli bir gelişmedir (11,17). Bizim çalışmamızda konvansiyonel grafileri normal olan 46 inflamatuvar bel ağrılı hastanın 11'inde (%24) sakroiliak ve/veya thorako-lomber omurga MRG de inflamasyon lehine bulgulara rastlandı. MRG yöntemiyle elde edilen bulgular modifiye New York kriterleri içerisinde yer almasa da, erken AS tanısındaki önemi yadsınamaz. Hastalar bu şekilde AS ön tanılı veya erken AS kabul edilip izlenebilir ve tedavi edilebilirler.

Sonuç olarak ankilozan spondilit tanısında ve izleminde sıkça kullandığımız muayene ve laboratuvar yöntemlerinden bazıları ile MRG bulguları arasında ilişki vardır. Bu yöntemlerden HLA B27 müspetliği, normalden yüksek CRP değeri, uzun süreden beri var olan inflamatuvar bel ağrısı ve normalden az göğüs ekspansiyonu MRG kullanarak spinal inflamasyon belirtileri aramakta yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1. Van der Linden S, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 241-9.
2. Braun J, Sieper J: Anklosing spondylitis. *Lancet* 2007 Apr 21; 369(9570):1379-90
3. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis—results from the German rheumatological database. *German Collaborative Arthritis Centres. J Rheumatol* 2000; 27: 613-22.
4. Currence S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1983 Feb; 26 (2):186-90.
5. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93
6. Brandt J, Listing J, Khariousov A, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L. Six month results of double blind, placebo controlled trial of etanercept in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1667-75.
7. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul; 54 (7): 2136-46
8. Prediction of major clinical response to tumor necrosis factor alfa blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:665-70.
9. Martin Rudwaleit, Muhammed A. Khan, Joachim Sieper. The Challenge of Diagnosis and Classification in Early Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheum* Vol. 52, No. 4, April 2005, pp 1000-1008

10. N Barkham, H Marzo-Ortega, D McGonagle, P Emery. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:471-472.
11. Marc V, Dromer C, Le Guennec P, Manelfe C, Fournie B. Magnetic resonance imaging and axial involvement in spondyloarthropathies. Delineation of the spinal entheses. *Rev Rheum Engl Ed.* 1997 Jul-Sep; 64(7-9):465-73.
12. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Hermann KG, Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, Zuehlsdorf S, Bollow M, Sieper J, Van der Heijde D. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: A systematic comparison of conventional X rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep; 63(9):1046-55. Epub 2004 Apr 5.
13. Hermann KG, Althoff CE, Schneider U, Zuehlsdorf S, Lembcke A, Hamm B, Bollow M. Spinal changes in patients with spondyloarthritis: comparison of MR imaging and radiographic appearances. *Radiographics.* 2005 May-Jun; 25 (3): 559-69; discussion 569-70.
14. Yamane T, Yoshida T, Mimatsu K. Early diagnosis of lumbar spondylolysis by MRI. *J Bone Joint Surg Br.* 1993 Sep; 75(5):764-8.
15. Baraliakos X, R landewe, K-G Hermann, Listing J, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, M Ballow, Sieper J, Sieper J, Van der Heijde D, Braun J. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extend and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:730-734.
16. J Sieper, M Rudwaleit. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 659-663.
17. Heuft-Dorenbosch, R Landewe, R Weijers, A Wanders, H Houben, S van der linden, D van der Heijde. Combining information obtained from magnetic resonance imaging and conventional radiographs to detect sacroiliitis in patients with recent onset inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:804-808.
18. Feldtkeller E, Khan MA, Vander heijde D, vander Linden S, Braun. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA B27 negative vs positive patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol int* 2003; 23:61-6.
19. Van der Heijde DMFM, Wanders A, Mielants H, Dougados M, Landewe` RBM Prediction of progression of radiographic damage over 4 years in patients with ankylosing spondylitis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2004;63(suppl I):98.
20. Goie The HS, Steven MM, van der Linden SM, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol.* 1985 Aug; 24(3): 242-9.

İLETİŞİM

Uzm. Dr. Ali Taylan
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Romanoloji Bۆlümü, Yenişehir, İZMİR
Tel: 0.232.469 69 69
Gsm: 0.532.565 45 10
Faks: 0.232.433 07 56
E-mail: taylanally@yahoo.com