



İleri Yaşta Artrit: Romatoid Artrit ve Ayırıcı Tanısı Arthritis at Advanced Age: Rheumatoid Arthritis and Differential Diagnosis

Emine Süreyya ERGİN, Sibel KİBAR

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Son 50 yılda romatoid artrit (RA) prevalansı giderek azalırken, hastalığın başlangıç yaşı gün geçtikçe yükselmektedir. Bu nedenle de RA'nın ileri yaşın hastalığı haline geldiği düşünülmektedir. İleri yaşta enflamatuvar artritler içerisinde RA'nın çok önemli bir yeri bulunmaktadır. Ancak yaşlı başlangıçlı romatoid artrit (YBRA), genç yaşa göre laboratuvar bulgularının yetersizliği, klinik tablonun farklı özelliklerinin bulunması, RA tanısı konulmasını güçleştirmektedir. İleri yaşta malign hastalıkların ve buna bağlı gelişebilecek paraneoplastik artritlerin görülme sıklığı artar. İleri yaş başlangıçlı artritlerde paraneoplastik artritler için yaygın kabul görmüş bir ayırıcı tanı algoritmasının olmaması da önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu derlemede YBRA'nın epidemiyolojik, klinik ve radyolojik özellikleri, laboratuvar bulguları ve diğer ileri yaşta görülebilecek artrit tablolarından ayırıcı tanısı tartışılırken, ileri yaşta RA'nın tedavisindeki zorluklar ve son yıllarda bildirilmiş öncelikli tedavi seçenekleri sunulmuştur. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2013;59:242-9.*

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, yaşlı başlangıç, genç başlangıç, ayırıcı tanı

Summary

In recent decades, the prevalence of rheumatoid arthritis (RA) has gradually decreased, but the age at onset has increased. Currently, it is thought that RA has become a disease of the elderly, and has taken its important place in the category of inflammatory arthritis at advanced ages. Determining an accurate diagnose of elderly-onset RA (EORA) is not as easy as diagnosing young-onset RA due to insufficient laboratory findings and the presence of distinct clinical features. Furthermore, the incidence of malignant diseases leading to paraneoplastic arthritis also increases with advanced age. Moreover, the lack of a widely accepted algorithm to diagnose paraneoplastic arthritis, which usually appears as elderly-onset arthritis, is an ongoing problem. In this review, the epidemiological and clinical features, laboratory findings, radiological characteristics, and differential diagnosis of EORA are discussed along with the associated treatment difficulties and recently reported alternative therapy options. *Turk J Phys Med Rehab 2013;59:242-9.*

Key Words: Rheumatoid arthritis, elderly-onset, young-onset, differential diagnosis

Giriş

Geriatric hastalarda dejeneratif, nonenflamatuvar artritler yaygın olarak görülürken, enflamatuvar artritlerin toplumdaki sıklığı da azımsanamaz düzeydedir (1,2). Bununla birlikte ileri yaşta başlayan artritlerin ayırıcı tanısı oldukça zordur, komorbid hastalıklar nedeniyle de tanıda gecikme ve hatalar ortaya çıkabilir (3).

Yaşlı başlangıçlı romatoid artrit (YBRA), 60 yaş ve üstünde başlangıç gösteren romatoid artrit (RA) olarak tanımlanmaktadır (1,4,5). İleri yaşta ortaya çıkan RA'nın genç başlangıçlı RA'dan farklı klinik ve laboratuvar özelliklere sahip olduğu tartışması son 50 yıl içinde başlamış ve genç hastalarla yaşlı hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarla kanıtlanmaya çalışılmıştır (6-10). RA'nın çok iyi bilinen karakteristik klinik özellikleri yaşlı popülasyonda ne şekilde görülüyor, hastalığın prognozu ileri yaşta farklı mı, oluşturulan tanı kriterleri yaşlı popülasyonda ne kadar anlamlı soruları, hala net olarak cevaplanamamıştır (11). Tanı sıklıkla polimiyaljiya romatika, kristal artritler ve osteoartrit ile karışabilir (3,12). Yaşlı başlangıçlı romatoid artrit atipik klinik ve laboratuvar özellikleri nedeniyle doğru tanının konmasında zorluklar yaşanırken, yaşlı popülasyonda değişen fizyolojik ve metabolik özellikler, komorbid hastalıklar nedeniyle kullanılan diğer ilaçların varlığı, tedavi planı yapılmasını klinisyen açısından belirgin olarak güçleştirir. RA'nın kendisinin ve tedavide kullanılan ilaçların malignitelere neden olabilmesi yanında, ileri yaş artritlerinde genç hastalara göre daha sık paraneoplastik artritlerin görülebilmesi de kafa karıştırıcıdır.

Bu derlemenin amacı öncelikle YBRA hastalarının genç başlangıçlı romatoid artrit (GBRA) hastalarından epidemiyolojik, klinik, laboratuvar farklılıklarını ortaya koymaktır. Bunun yanında bu yaş grubunda artrit ayırıcı tanısında akla gelebilecek diğer hastalıklar pratik olarak gözden geçirilecek ve tüm kısıtlamalara rağmen son yıllarda ileri yaş için bildirilmiş RA tedavi seçenekleri tartışılacaktır.

Epidemiyoloji ve Genetik Faktörler

RA prevalansı farklı popülasyonlarda ve etnik gruplarda değişiklik gösterebilse de, gelişmiş ülkelerde %0,5-1 arasında değişmektedir. Yakın zamanlı bir prevalans çalışmasında %0,6 olarak tahmin edilmektedir (1). 1960'tan beri RA prevalansı giderek azalmaktadır (2,13). Bunun yanında hastalığın başlangıç yaşı 63,3'ten, 66,8'e kadar yükselmiştir ve son yıllarda RA'nın ileri yaşın hastalığı haline geldiği düşünülmektedir (1,2). 60 yaş üstü RA prevalansı %2 olarak bildirilmektedir (14). RA'da genç popülasyonda 35-44 yaş arası kadın erkek oranı 4:1 iken, 75-84 yaş arası grupta bu oranın 1,1:1 şeklinde eşitlendiği gözlenmektedir (2).

2010 yılında "American College of Rheumatology"nin açıkladığı yeni RA kriterlerinin 45 yaş altı ve 45 yaş üstü erken RA hastalarında, önceki RA tanı kriterleriyle sensitivite ve spesifite açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, ileri yaş başlangıçlı RA'da sensitivite ve spesifitenin belirgin olarak arttığı görülmektedir (15). Bu durum önümüzdeki yıllarda YBRA prevalansının artacağını düşündürülebilir.

HLA-DRB1 RA ilişkili alleller hem YBRA, hem de GBRA'nın başlamasında rol oynamaktadır. İleri yaşta RA yatkınlığında spesifik genlerin daha az rolü bulunmaktadır (16). GBRA'nın HLA-DRB1 04 ile güçlü bir ilişkisi olduğu bildirilirken, YBRA'nın

HLA-DRB1 01 ile ilişkisi olduğu, HLA-DRB1 04 ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (17). HLA-DRB1 04 allelleri altıncı dekat ve üstü RA hastalarının yarısından azında gözlenirken, hastalık başlangıcı 20-30 yaş aralığında olanların %92'sinde HLA-DRB1 04 allellerinden en az birinin taşındığı gösterilmiştir (17). Sonuçta, yaşlı hastalarda RA yatkınlığını belirlemede HLA-DRB1 04'ün daha düşük değerlerde olduğu bildirilmiştir (18). Yine seronegatif YBRA hastalarında polimiyaljiya romatikaya benzer şekilde HLA-DRB1 13 ve 14 allelerinde artış tespit edilmiştir (19).

Klinik ve Laboratuvar

Her ne kadar ilk yayınlarda YBRA ve GBRA'nın aynı klinik özelliklere sahip olduğu belirtilse de, sonraki yayınlarda belirgin farklılıklar olduğu saptanmıştır. Bu konuda bir çok yayın bulunmasına rağmen, genç yaşta hastalardan oluşan kontrol gruplarıyla yapılan çok fazla çalışma bulunmamaktadır. YBRA, genel olarak ani başlangıç gösterme eğilimindedir (4,6). Bir çalışmada, özellikle romatoid faktör negatifliği durumunda ani başlangıç gösterdiği, daha çok polimiyaljiya romatika benzeri bir kliniğin ortaya çıktığı bildirilmektedir (4). Bu klinik tablo yaşlı grupta daha fazla görülür (20). RA başlangıç sürecinde polimiyaljik tutulum yaşlı grupta genç gruba göre dört kat daha fazladır (6). YBRA eklem tutulumuna baktığımızda genel olarak büyük eklem tutulumu göze çarpar (21), ancak çalışmalarda özellikle omuz eklemine sık olarak tutulduğu bildirilmektedir (4,20). Yaşlı ve genç RA hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada yaşlılarda omuz tutulumu belirgin olarak fazla görülürken, ayak eklemlerinin genç hastalarda daha sık tutulduğu belirtilmiştir (4). Başka bir çalışmada omuz tutulumu yaşlı grupta daha yüksek oranda bildirilirken, genç grupta proksimal interfalangial, metakarpofalngial, dirsek, metatarsofalngial, ayak bileği eklemlerinin daha sık tutulduğu, el bileği, diz ve kalça eklemine her iki grupta eşit oranda tutulduğu bildirilmiştir (20). Bunun yanında halsizlik, yorgunluk, ateş, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar YBRA'da daha belirgin olarak karşımıza çıkarken (4, 9), subkutan nodül genç başlangıçlı hastalara göre daha nadir olarak görülür (6).

Laboratuvar değerlendirmesinde; genç grupla karşılaştırıldığında YBRA hastalarında sedimentasyon, C-reaktif protein gibi akut faz reaktanlarının daha yüksek olduğu bildirilirken (20,21), romatoid faktör düzeylerinin sıklıkla negatif olabildiği gösterilmiştir (6,20,21). İleri yaşta komorbid hastalıkların daha sık görüldüğü, sedimentasyon ve romatoid faktör düzeylerinin yüksek düzeyde olduğu, bu nedenle ileri yaş artritlerde RA tanısı koyarken ve hastalık aktivitesi takibinde bu laboratuvar değerlerinin yanıltıcı olabileceği de unutulmamalıdır (11,22). Hemogloblin düzeylerinin ileri yaş grubunda yine daha düşük olabileceği bildirilmiştir (20). Anti sıklık sitrülün peptid (anti-CCP) antikor değerleri yaşlı hastalarda RA tanısı koyarken daha fazla yardımcı olabilir (23). Özellikle YBRA'nın polimiyaljiya romatikadan ve paraneoplastik artritlerden ayırımında anti-CCP antikorun yardımcı olabileceği bildirilmiştir (24,25). YBRA ve GBRA'nın klinik ve epidemiyolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Prognoz

Yapılan ilk çalışmalarda YBRA'nın prognozunun GBRA'ya göre daha iyi olduğu belirtilirken, son yıllarda yapılan prospektif, genç hastalarla karşılaştırmalı çalışmalarda prognozun daha kötü olduğu bildirilmektedir (7,8,9). Romatoid faktörün dengeli

olarak pozitif olduğu, genç grupla karşılaştırmalı prospektif bir çalışmada, yaşlı başlangıçta hastalık aktivitesinin daha yüksek olduğu ve iki yıl sonunda bu aktivitenin hala devam ettiği ve radyografik hasarın da genç gruba göre daha hızlı geliştiği bildirilmiştir (9). 222 hastanın takip edildiği prospektif başka bir çalışmada hastalık başlangıç yaşına göre hastalar 50 yaş altı, 50-69 yaş, 70 yaş ve üstü şeklinde karşılaştırıldığında yaş arttıkça radyografik progresyonun ilk bir yılda belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (26). Bunun yanında GBRA ve YBRA'da eklem erozyonlarının eşit olduğu, YBRA'daki hastaların remisyona daha kolay girdiği ama romatoid faktörün pozitif olması halinde,

Tablo 1. YBRA ve GBRA klinik özellikleri.

| | YBRA | GBRA |
|------------------------|--|----------------------|
| Cinsiyet (kadın/erkek) | 1,1/1 | 4/1 |
| Başlangıç kliniği | Akut | Subakut |
| Sistemik semptom | Sık | Daha az |
| Romatoid faktör | Daha az (+) | Sık (+) |
| Eklem tutulumu | Büyük eklem- omuz-polimiyaljiya romatika benzeri | Küçük eklem-el, ayak |

YBRA: Yaşlı başlangıçlı romatoid artrit, GBRA: genç başlangıçlı romatoid artrit.

Tablo 2. Yaşlı başlangıçlı romatoid artrit ayırıcı tanısı.

| |
|--|
| Osteoartrit |
| Polimiyaljiya romatika |
| Malignite ilişkili artritler |
| Kristal artropatiler (Gut-Kalsiyum pirofosfat dehidrat kristal depo hastalığı) |
| Remitting seronegatif simetrik sinovitis (RS3PE) |
| İleri yaş başlangıçlı spondiloartropatiler |
| Endokrin bozukluklara bağlı artritler |
| İnfeksiyöz artritler (Hepatit B ve C, HIV ve diğerleri) |

Tablo 3. Metotreksat intoleransı olan yaşlı başlangıçlı romatoid artrit tedavisi için öneriler.

| Hastalık ciddiyeti | Tedavi |
|--|---|
| Hafif-Orta | Düşük Doz Glikokortikoid (7,5 mg Prednison) + Hidroksiklorokin veya Sulfasalazin |
| Orta-Ciddi | Düşük Doz Glikokortikoid + Siklosporin veya Leflunomid |
| Ciddi Hastalık ve Diğer İlaçlar Kontrendike | Düşük Doz Glikokortikoid + Antisitokin tedavi |

Tablo 4. Anti CCP antikorun ayırıcı tanıda yeri.

| Hastalık | Anti-CCP antikor |
|------------------------|------------------|
| Polimiyaljiya romatika | (-) |
| Paraneoplastik artrit | (-) |
| Psöriyatik artrit | %10 (+) |

Anti-CCP: Anti siklik sitrülün peptid.

bu durumun değiştiği de bildirilmiştir. Yaş hesaba katılmadan radyolojik progresyonda etkili faktörlerin; romatoid faktör pozitifliği, HLA-DR4 pozitifliği ve yüksek inflamasyon belirteçleri olduğu bildirilmiştir (7). Seronegatif hastaların karşılaştırmasında yaşlı grubun genç gruba göre daha iyi seyirli olduğu bildirilirken, seropozitif yaşlı grubun mortalitesi altı kat artmış olarak bulunmuştur (10). Sonuçta yaşlı seropozitif hastaların prognozunun kötü, seronegatif hastaların ise prognozunun iyi olduğu bildirilmiştir (4,7,8). Tüm bunların yanında 60 yaş altı ve üstü seropozitif hastalarda aktivite ve radyografik hasar arasında belirgin bir fark saptanamazken, yaşlı grupta fonksiyonel kapasitenin daha kötü olduğu da belirtilmektedir (10). İleri yaşta eşlik eden diğer sistemik hastalıkların ve buna bağlı farklı tedavilerin bulunması, inflamasyona toleransı azaltarak prognozun kötü olmasında etken olabilir (22).

Ayırıcı Tanı

İleri yaş başlangıçlı artritlerin ayırıcı tanısı, genç yaş grubuna göre çok daha önemli ve zordur. Eşlik eden sistemik hastalıklar ve bunlara bağlı laboratuvar bulguları, olası paraneoplastik artritlerin, benign endokrin-metabolik, dejeneratif artrit sıklığının yaşla birlikte artması etiyolojinin belirlenmesinde karşımıza çıkabilecek zorluklardır. Ayırıcı tanıda en sık karşımıza çıkabilecek durumlar Tablo 2'de görülmektedir (27).

Osteoartrit

Osteoartrit, yaşlı hastalarda en sık görülen artrit nedenidir (22). Etkilenen ekstremitede aktiviteyle kötüleşen, istirahatle düzelen, ani başlayan ağrı görülebilir. Eklemde şişlik ve hipertrofi sonucunda eklem hareket açıklığında kısıtlılık gelişebilir. Elde özellikle birinci karpometakarpal eklem, distal ve proksimal interfalangial eklemler tutulurken, metakarpofalangial eklemler korunur. Ağırılık verilen diz ve kalça eklemleri, servikal ve lomber vertebralarda sıklıkla etkilenir (22). Enflamatuvar atakların eşlik ettiği osteoartrit kliniği YBRA ile karışabilir.

Osteoartritin eroziv formunun neden olabildiği sinovit atakları ve radyolojik erozyon bulguları nedeniyle tanı RA ile karışabilir (28). Yapılan yakın tarihli bir çalışmada, osteoartritin eroziv formunun başlangıç yaşının genellikle postmenapozal dönemde, 58,9 yıl olduğu saptanmıştır (29). Radyolojik değerlendirmede erozyonlar RA'daki marjinal erozyonlardan farklı olarak, daha santral şekilde yerleşim gösterir (28). Sistemik semptomların olmaması, metakarpofalangial eklemlerin nadiren tutulmaması, enflamatuvar artritteki radyolojik ve laboratuvar bulguların olmamasıyla RA'dan ayırıcı tanısı yapılabilir (22,28).

Polimiyaljiya Romatika

Elli yaş üstü, ekstremitelerin proksimal kesimlerinde tutukluk ve ağrı, akut faz reaktanlarında yükselme ile karakterize, düşük doz steroide çok iyi yanıt veren klinik bir sendromdur (30). Polimiyaljiya romatika ve YBRA'nın başlangıç kliniğinin belirgin olarak benzerlik göstermesi, ayırıcı tanıda zorluk yaratmaktadır (24). YBRA'nın GBRA'ya göre belirgin omuz eklemi tutulumu ile seyrettiği (4,20) ve dört kat daha sık olarak polimiyaljiya romatika kliniğiyle başladığı bildirilmiştir (6).

Bu iki patalojinin birbiriyle klinik ve laboratuvar farklılıkları bulunmaktadır. Polimiyaljiya romatikada başlangıçta ya da her hangi bir dönemde periferik artrit gelişebilir (31). Ancak seronegatif YBRA ile karşılaştırıldığında proksimal interfalangial, metakarpofalangial eklem ve el bileği artritinin anlamlı olarak daha az olduğu, radyolojik erozyon gelişmediği bildirilmiştir

(31). Bir çalışmada, polimiyaljiya romatika ve RA hastalarının anti-CCP antikor değerleri karşılaştırıldığında, GBRA'da yüksek oranda (%92,7) anti-CCP antikor pozitifliği saptanırken, yaşlı grupta düşük oranda (%64,7) pozitiflik saptanmış, polimiyaljiya romatikada anti-CCP antikor pozitifliği gösterilememiştir. Yaşlı hastalarda romatoid faktör ile anti-CCP antikor arasında görülen belirgin korelasyon, genç hastalarda görülmemiştir. Polimiyaljiya romatika benzeri klinik tablonun görüldüğü yaşlı hastaların %20'sinde romatoid faktör negatif çıkarken, anti-CCP antikor değerlerinin pozitif olabildiği saptanmıştır. Sonuçta YBRA'nın polimiyaljiya romatikadan ayrımında anti-CCP antikorun daha etkili olduğu bildirilmiştir (32).

Sonuç olarak, bir çok hasta polimiyaljiya romatika benzeri YBRA veya RA benzeri polimiyaljiya romatika olarak sınıflandırılabilir (24) ve anti-CCP antikorları ayırıcı tanıda önemli bir rol oynayabilir (24,32).

Malignite İlişkili Artritler

Paraneoplastik romatizmal hastalıklar, bir grup heterojen hastalıktır ve olguların %40'ı kendini artrit olarak gösterir (33). RA benzeri poliartiküler artrit, andifferansiye spondiloartropati benzeri oligoartiküler artrit, asimetrik artrit, remittan seronegatif simetrik sinovit ve gode bırakan ödem (RS3PE) ve atipik polimiyaljiya romatika şeklinde klinik tablolarla paraneoplastik sendromlar olarak kendini gösterebilir (34). Altmış yaş üstü başlangıç gösteren artritler ya da RA mutlaka altta yatan bir malignitenin varlığının araştırılması gerekmektedir.

Yirmi altı olguluk en geniş paraneoplastik artrit serisinde, %85 olguda önce artrit sonra kanser ortaya çıktığı bildirilmiştir (35). Karsinomatoz poliartrit ilk tanımlamalarında, artrit ile malignite arasında 12 aya kadar yakın zamansal ilişki, ani gürültülü başlangıç, romatoid faktör negatifliği, asimetrik oligoartiküler ya da poliartiküler, alt ekstremitelerde tutulumunun daha belirgin olduğu bir klinik tablo olarak anlatılmıştır (36,37). Yakın zamanlı çalışmalarda RA benzeri karsinomatoz poliartrit kavramı ortaya atılmış ve burada artrit özelliği olarak; 50 yaş üstü başlayan, simetrik ya da asimetrik poliartrit, romatoid faktör negatifliği ve yüksek C reaktif protein seviyelerinin eşlik ettiği, radyografik görüntüleme kemik erozyonunun olmadığı, antitümöral tedavi ile artrit gerilediği bir klinik tablo şeklinde tanımlanmıştır (35). Tüm bu özelliklere bakıldığında YBRA'nın özellikleriyle örtüştüğü görülmektedir. Son yıllarda bu iki patalojinin ayrılmasında anti-CCP antikor pozitifliğinin anlamı üzerinde durulurken (25), anti-CCP antikor pozitif 45 yaşında, akciğer kanseri öncesi RA benzeri paraneoplastik artrit kliniğiyle başvuran bir olgu da bildirilmiştir (38). Sonuçta bu kadar birbirine benzeyen iki klinik tabloda, paraneoplastik artrit mi, YBRA mı sorusunun ayrımında net bir cevap hala bulunamamıştır. Tek bir anti-CCP antikor pozitif paraneoplastik artrit olgusu bildirilse de bu konu tartışmalıdır, anti-CCP antikor pozitifliği ve RA tedavisine belirgin olumlu yanıt alınması YBRA için tanısız değer taşıyabilir.

Kristal Artropatiler

-Gut Artriti

Eklem ve yumuşak dokuda monosodyum urat kristallerinin biriktiği metabolik bir hastalıktır. Yaşla birlikte serum urat konsantrasyonunun artması, renal fonksiyonların azalması, urat atılımını etkileyecek ilaçların kullanılması, kadınlarda koruyucu östrojen miktarının azalması nedeniyle hastalığın sıklığı belirgin

olarak artar (34). Gut özellikle rekürren ataklar şeklinde alt ekstremitelerde eklemelerini, birinci metatarsofalangial eklemi etkiler ancak nadiren diğer eklemlerin de etkilendiği RA benzeri poliartiküler tofuslu gut kliniği de görülebilir (39). Hiperürisemi varlığı, ürik asit taşı öyküsü, subkutanöz nodüllerden ya da sinovyal sıvıdan monosodyum urat kristali saptanması, romatoid faktör negatifliği, yorgunluk, sabah tutukluğunun olmaması, allopürinol ve kolşisine çok iyi yanıt alınması ile ayırıcı tanı yapılabilir (39). Ancak RA'ya tofuslu gutun eşlik edebileceği de unutulmamalıdır (22).

-Kalsiyum Pirofosfat Dihidrat Kristal Depolanma Hastalığı (CPPD)

Eklem yapılarında kristal depolanmasıyla karakterize, artrit klinik tablosuyla seyreden bir grup hastalıktır. Kondrokalsinozis (artiküler kartilaj kalsifikasyonu) yaşlı hastalarda en sık görülen bulgudur. Sinovyal sıvıda kristal dökülmesiyle oluşan enflamasyon sonucunda bir gün-dört hafta arasında kendini sınırlayan psödogut atakları ile seyreder. Akut gut atağı kadar gürültülü olabilir, ataklar arası hastalar tamamen normaldir. En çok dizler, omuzlar, ayak bileği, dirsekler tutulabilir (22). Hastaların %2-6'sı RA'yı taklit edebilir (27). Tanı klinik ve CPPD kristallerinin sinovyal sıvıda saptanmasıyla konur. Eklem grafilerinde kondrokalsinozis görülmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır (22) ancak her zaman kondrokalsinozis görülmeyebilir (27). RA benzeri klinik tablo gösteren CPPD hastalarının ve RA'ların radyografik görüntülerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada CPPD hastalığında kemik erozyonlar görülmezken, RA'da belirgin olarak görülen kemik erozyonlarının ayırıcı klinik tanıda yardımcı olduğu bildirilmiştir (40). Romatoid faktör pozitifliği RA tanısından şüphelenmeyi sağlayabilir, ancak yaşlı popülasyonda romatoid faktörün daha yüksek sıklıkta pozitif olabileceği unutulmamalıdır (27).

RS3PE (Pitting Ödem Eşlik Ettiği Remitting Seronegatif Simetrik Sinovit)

Ellerin, el bileklerinin ve/veya ayakların, ayak bileklerinin tutulduğu, tipik olarak yaşlı popülasyonun etkilendiği bir hastalıktır (41). Ekstensör tenosinovit el ve ayak dorsumundaki ödemden asıl sorumlu olan patolojidir. Bu durum polimiyaljiya romatika, RA, ileri yaş andifferansiye spondiloartropati, malignitelerle ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Genellikle bu hastalıklarda ödem asimetrik olarak ortaya çıkar. Hastalarda persistan olarak romatoid faktör negatiftir ve akut faz reaktanları yüksektir, kemik erozyonu görülmez. Hastalık düşük doz steroide çok duyarlıdır ve tamamen remisyona girer (42).

Spondiloartropatiler

Spondiloartropatiler ankilozan spondilit, psöriatik artrit, reaktif artrit, enflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili artrit, andifferansiye spondiloartropatiden oluşan bir grup hastalıktır. Ankilozan spondilit genel olarak genç yaşta başlarken, nadiren 50 yaş üstünde ortaya çıkabilir (43). Yaşlı hastalarda daha sık olarak üst ekstremitelerde periferik eklem artritleri şeklinde klinik başlangıç görülebilir. Bu nedenle özellikle yaşlı başlangıçlı ankilozan spondilitte eşlik eden üst ekstremitelerde artritlerinde, RA ayırıcı tanısının yapılması gerektiği bildirilmektedir (43).

İleri yaş başlangıçlı andifferansiye spondiloartropati 50 yaş üstü başlayan, oligoartrit ve alt ekstremitelerin yaygın pitting ödemi olarak tanımlanmıştır (44). Aksiyal iskelet minimal etkilenir, sistemik semptomlar ve sedimentasyon yüksekliği mevcuttur (45). Bunu ileri yaş başlangıçlı diğer pitting ödem

yapan RS3PE ve polimiyaljiya romatikadan ayırmak gerekirken, YBRA'dan alt ekstremitelerde asimetrik eklem tutulumu olması ve romatoid faktör negatif olması ile ayrılabilir.

Psöriatik artrit'in eklem tutulumu RA ile karışabilir ancak, daha az simetrik olması, distal ve proksimal interfalangial eklem tutulumu, sosis parmak görünümsü ayırıcı özellikleridir. Yine entezit ve daktilit psöriatik artrit'in tipik özellikleriyken RA'da görülmemektedir (27). İleri yaş başlangıçlı psöriatik artrit'in özelliklerine bakılan yakın tarihli bir çalışmada genç başlangıca göre entezit ve oligoartiküler eklem tutulumunun daha sık olduğu bildirilmiştir (46). Psöriatik artrit'in RA benzeri poliartritle giden klinik formunu ayırt etmek için cilt lezyonları ve romatoid faktör negatifliği yardımcı olabilirken, anti-CCP antikor yaklaşık %10 oranında psöriatik artrit'te pozitif olarak saptandığı için ayırıcı tanıda yardımcı olamaz (47,48). Anti-CCP antikor pozitif çıkan hastalarda romatoid faktör pozitifliğinin de daha yüksek oranda olduğu (48) ve bunun da ayırıcı tanıda karıştırıcı bir faktör olabileceği unutulmamalıdır.

Reaktif artritler tipik olarak bir gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem enfeksiyonunu takiben alt ekstremitelerde, asimetrik olarak ortaya çıkar ve RA'yı taklit edebilir, ancak genelde altı aydan kısa sürede kendi kendisini sınırlar (27).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili artrit de, alt ekstremitelerde asimetrik büyük eklem tutulumuyla seyrederek ve sadece belirgin bir bağırsak patolojisi olmasıyla RA'dan ayrılır (27).

Endokrin Bozukluklara ve İnfeksiyonlara Bağlı Artritler

Yaşla birlikte endokrin bozuklukların ve enfektif artritlerin sıklığının artması nedeniyle, YBRA'nın ayırıcı tanısında düşünülmalıdır. Diyabette görülen el deformiteleri, diyabetik el, Dupuytren kontraktürü, fleksör tenosinovit gibi durumlar romatoid el ile karışabilir (49). Tiroid ve paratiroid bozuklukları eklemleri etkileyerek romatoid artrit ile karışabilir.

Hepatit B ve C, HIV, tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlar poliartrite neden olarak, RA ile karışabilirler. Bu enfeksiyonlar YBRA ayırıcı tanısında veya RA inatçı akut alevlenmelerinde mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (34).

Tedavi

Ayırıcı tanıyı takiben YBRA tanısı kesinleştikten sonra, GBRA gibi tedavi planı yapılır. Ancak tedavinin hastanın yaşına ve eşlik eden diğer sistemik hastalıklara göre yeniden düzenlenmesi gerekir. Uygun tedavi planı için başlangıçta RA prognozunun belirlenmesi ve tedavi seçiminin ona göre yapılması geriatrik hastalarda gereksiz medikal tedavinin olası kötü sonuçlarının önlenmesi açısından çok daha fazla önemlidir. Romatoid faktör pozitifliği, ciddi eklem tutulumu ve tedaviye cevapsızlık gibi durumlar kötü prognozu gösterirken, romatoid faktör negatifliği ve pitting ödem varlığı daha iyi prognozu işaret eder (5). Uzun dönemde kaliteli bir yaşam sağlamak için tedavinin amaçları:

- Hastalık modifiye edici ilaçlarla eklem enflamasyonunu önleyerek eklem hasarına engel olmak,
- RA ilişkili komorbiditeleri tedavi etmek ya da önlemek,
- Mantıklı ilaç seçimiyle tedavi ilişkili yan etkileri en aza indirmek,
- Hasta eğitimi ve hastaları tedaviye dahil etmek olmalıdır (5).

Nonfarmakolojik Tedavi

RA'da egzersiz programlarının hastalık aktivitesi, eklem harabiyeti, radyolojik progresyon üzerine etkileriyle ilgili çalışmalar (50-53) bulunsada da, her gün hasta sayısının hızla

arttığı YBRA için özel rehabilitasyon yöntemleriyle ilgili çalışma bulunmamaktadır. Aerobik egzersiz ve yerde yapılan kas güçlendirme egzersizleri ağrıda ve fiziksel fonksiyonda kısa dönemde iyileşme sağlarken, her hangi bir zararlı yan etkileri bulunmamaktadır (50). Uzun süreli ağırlık verilerek yapılan yüksek yoğunluklu egzersiz programlarının el ve ayaklardaki küçük eklemlerde radyolojik progresyonda artışa neden olmadıkları, hatta ayak eklemlerinde koruyucu olabildikleri bildirilirken (51), 277 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada daha önce eklem hasarı olan hastalarda büyük eklemlerde radyolojik progresyonu ilerletebildiği belirtilmiştir (52). Bunun yanında aerobik ve fonksiyonel kapasitenin iyileştiğini, hastalık aktivitesinin azaldığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır (53). RA hastalarının yaştan bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklara (54) ve osteoporozla belirgin bir yatkınlığı bulunmaktadır (55). Hastalık aktivitesinin yeterli kontrolü kardiyovasküler riski azaltmaktadır (54). Bu bulgular ışığında ileri yaş hastalarda düzenli aerobik egzersizin hem hastalık aktivitesinin kontrolüyle, hem de kardiyovasküler zindeliğe etkisiyle yararlı olabileceği, ancak bunun yanında ileri yaşta olabilecek dejeneratif değişiklikler ve deformitelerin egzersiz programı düzenlenmeden önce mutlaka değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Ağırlık verilerek yapılacak egzersizlerin kemik kalitesi üzerindeki olumlu etkisi de göz ardı edilmemelidir. Düzenli aerobik ve güçlendirme egzersiz programları tüm hastalara önerilse de yaşlılar için egzersiz programlarının özelleştirilmesi gerekir (5). Bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Farmakolojik Tedavi

Yaşlanmayla birlikte gastrik asit ve tükürük salgısının azalması, mide boşalma zamanının uzaması, gastrik motilitenin yavaşlaması; ilaç absorpsiyonunun bozulmasına, renal ve hepatic kan akımının, total vücut suyunun, serum albüminin azalması; ilaç dağılımının yetersizliğine, karaciğer kitlesinin, karaciğer enzim aktivitesinin azalması ve yetersiz beslenme; ilaç metabolizmasının bozulmasına neden olur. Tüm bunların yanında yaşlanmayla birlikte renal tubuler klirensin ve kreatinin klirensinin artmasına rağmen, kas kitlesinin azalması nedeniyle vücut kreatinin miktarının azalması, kreatinin değerlerinin normal olarak değerlendirilmesine neden olur. Bu da ilaçların eliminasyonunu ileri derecede etkiler. Hedef organ reseptörlerinin azalması nedeniyle ilaçların etkinliği değişebilir (55). Yaşlanmaya bağlı olan ilaç metabolizması ve eliminasyonundaki bu kadar değişikliklerle birlikte bu hastaların komorbiditeleri nedeniyle çok sayıda ilaç kullanma gereklilikleri, ve bu ilaçların birbiri arasındaki etkileşimleri, geriatrik grubun medikal tedavisinin düzenlenmesindeki en önemli zorluklardır.

Yaşlılıkla birlikte gereklilikler değişebilir ve semptomlar yanıtıcı olabilir, bu nedenle yaşlı RA'ların tedavisinde daha esnek olmak gerekir (22). Tedavide ilaçların etkinliği ve toksik dozları yaşlı ve genç hastalar arasında belirgin farklılıklar gösterir (22,34). RA tedavisinde son yıllarda sürekli yeni tedavi ajanları geliştirilmesine rağmen bu çalışmalarda her geçen gün artan yaşlı RA popülasyonundaki hastalar yeterince değerlendirilmemektedir (22). Bunun yanında yaşlı hastaların kognitif fonksiyonlarındaki yavaşlamanın ve çok sayıda ilaç kullanmalarının da tedaviye olan uyumlarını azalttığı bildirilmiştir (24).

-Steroid Olmayan Anti Enflamatuvar İlaçlar

Geleneksel steroid olmayan anti enflamatuvar ilaçlar yaşlılarda belirgin artmış toksik etkilere sahiptir. Üst gastrointestinal sistem kanaması, santral sinir sistemi disfonksiyonu, böbrek yetmezliği gibi yan etkiler yaşlılarda daha sık görülür (34). 65 Yaş üstü steroid olmayan anti enflamatuvar ilaç kullanımı, üst gastrointestinal sistem kanama riskini arttırır. Diğer risk faktörleri, önceden geçirilmiş peptik ülser, gastrointestinal sistem kanama hikayesi, oral kortikosteroid ve antikoagulan tedavi kullanımı, eşlik eden başka sistemik hastalıkların olması gibi yaşlı popülasyonda yaygın olarak karşımıza çıkabilen durumlardır (22). Selektif COX-2 inhibitörlerinin etkinliği yanında, gastrointestinal kanama yan etkisi belirgin olarak azdır (34). Altmış beş yaş üstü 2446 RA ve/veya osteoartrit hastalarında diklofenak+omeprazol ve selekoksibin karşılaştırıldığı yakın tarihli randomize çift kör bir çalışmada etkinliklerinin aynı düzeyde olduğu, gastrointestinal sistem yan etkisinin selekoksibde anlamlı olarak daha az olduğu bildirilmiştir (56). Bu sonuçlara rağmen trombotik, kardiyovasküler olaylarda artış şüphesi olduğu için dünyada birinci seçenek ilaç olarak yaygın kullanımı bulunmamaktadır. Aynı zamanda COX-2 inhibitörlerinin renal ve diğer yan etkiler açısından diğer steroid olmayan anti enflamatuvar ilaçlara üstünlüğü olmadığı için, YBRA'da renal ve gastrointestinal sistem risk analizi dikkatli bir şekilde yapılmalı, eğer risk faktörleri varsa alternatif tedaviler tercih edilmelidir. Bu alternatif tedaviler düzenli parasetamol ve düşük doz kortikosteroid kullanımı şeklinde olabilir (38) Başka bir ağır kesici amaçlı alternatif de opioid grubu ilaçlar olabilir. RA'da zayıf oral opioidlerin altı haftadan uzun süreli kullanımıyla ve güçlü opioidlerle ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bunun yanında yan etki (mide bulantısı, kusma, baş dönmesi, konstipasyon) sıklığının fazla olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (57).

- Glikokortikoidler

Bazı hastalarda düşük doz glikokortikoidin (5-10 mg/gün prednizon eşdeğeri) RA akut alevlenmesinde ya da yeni bir hastalık modifiye edici ilaç başlandığında bir süre kullanılması gerekebilir (22). Daha önce YBRA'da glikokortikoidler ilk seçenek olarak tercih edilmiş ve iyi sonuçlar bildirilmiştir (58). Ancak özellikle yaşlı popülasyonda artan osteoporoz riski, enfeksiyon, glikoz intoleransı, hipertansiyon, eroziv gastrointestinal hastalık, katarakt gibi yan etkiler kullanımını kısıtlamaktadır (22). Postmenopozal yaşlı popülasyonda diyetle alımı azalan D vitamini ve kalsiyum da osteoporoz için belirgin bir risk oluşturmaktadır. Glikokortikoid verilen hastalara mutlaka kalsiyum ve D vitamini replasmanı, yüksek doz uzun süreli glikokortikoid kullanımı planlanan ya da düşük kemik dansitometrisi saptanan hastalara bisfosfonat verilmeli ve kemik dansitometri takibi mutlaka yapılmalıdır (22). İleri yaş hastalarını daha fazla etkileyebilecek olan bu yan etkiler düşünülürse, YBRA'da glikokortikoidler; sadece diğer tedavi seçenekleriyle hastalık aktivitesinin baskılanmadığı ya da hasta için riski daha yüksek olduğu zaman en düşük dozda, kısa bir süre için tercih edilmelidir (5).

- Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaçlar

Hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaç seçimi yaparken hastanın klinik özellikleri ve hastalık aktivitesi göz önünde bulundurulur. Biyolojik ve biyolojik olmayan ilaçların genç ve yaşlı RA hastalarında karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma

bulunmaktadır.

Metotreksat, RA tedavisinde en popüler ilaçtır. Düşük doz metotreksatın yaşlı hastalarda güvenli olduğunu, bununla birlikte rutin karaciğer enzim ve renal fonksiyon takibinin kişisel riskleri azaltabileceğini bildiren bir çalışma bulunmaktadır (59). Metotreksatı tolere edemeyen geriatrik hastalarda farklı hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç tercihleri yapılabilir (tablo3) (60).

Leflunomidin 65 yaş üstü 50 hasta ve 65 yaş altı 40 RA ve psoriatik artrit tanılı hastada karşılaştırıldığı yakın zamanlı bir çalışmada, yaşlı popülasyonda iyi tolere edildiği, güvenlik profili ve uyumun iki grup arasında dengeli olduğu bildirilmiştir (61). Genç ve yaşlı RA hastalarında sulfasalazinin farmakokinetik özelliklerinin karşılaştırılmasında minimal farklılıklar olduğu tespit edilmiş (62). Beş prospektif sulfasalazin çalışmasının kombine analizinin yapıldığı başka bir çalışmada genç, orta ve ileri yaş hastalarda toksisite ve etkinlik açısından bir fark bulunamamıştır (63). Metotreksatı tolere edemeyen hafif-orta aktivite RA hastalarında sulfasalazin ve hidroksiklorokin önerilmiştir (60). Hidroksiklorokin genel olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır, en önemli yan etkisi retinopatidir. Genç ve yaşlı hastaların etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak karaciğer, böbrek hastalığı olan yaşlı hastaların risk grubunda olduğu, günlük kilogram başına 6,5 mg dozun üstünde hidroksiklorokin kullanılmaması ve yıllar içinde birikici dozun takip edilmesi önerilmektedir (64).

Anti-TNF ajanların etkinliğinin ve güvenilirliğinin 1227 GBRA ve 344 YBRA hastasında karşılaştırıldığı bir çalışmada, yaşlı hastalarda genç hastalardakine benzer etki ve tolerans seviyeleri olduğu bildirilmiştir (65). Anti-TNF ajan başlarken yaşın kendi başına kararda göz önünde bulundurulmaması gerektiği ancak 75 yaş üstü hastalarda hastalık aktivitesinde iyileşme olsa da, sağlık değerlendirme anketi (HAQ) skorlarına göre beklenen fonksiyonel iyileşmenin olmadığı belirtilmiştir. Bu hastalarda bulunan komorbid hastalıkların, bu ilaçlardan beklenen yararın sağlanmasında engelleyici rol oynayabileceği üzerinde durulmuştur. Bu durum bu hastalarda anti-TNF ilaç kararı verirken göz önünde bulundurulmalıdır (65). Bu çalışma dışında biyolojik ajanlardan etanersept için yaşlı ve genç hastaların karşılaştığı çalışmalar bulunmaktadır. Etanersept kullanan yaşlı hastalarda genç hastalardaki kadar hastalık aktivitesinde iyileşme olduğu ve yan etki açısından fark olmadığı bildirilmiştir (66). YBRA hastalarının benzer hastalık süresi ve aktivitelere rağmen genç hastalardan daha az biyolojik ajan (67,68) ve kombine hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaç tedavisi kullandıkları bildirilmiştir (68). Yine başka bir YBRA ve GBRA hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, YBRA'da düşük remisyon oranları karşısında daha az biyolojik ajan kullanıldığı, buna bağlı olarak ileri yaşta hastalarda RA tedavisinde eksiklikler olabileceği bildirilmektedir (67). Bunun yanında YBRA hastalarında, biyolojik ajanların ve geleneksel diğer hastalık modifiye edici ilaçların son yıllarda daha yaygın olarak kullanıldığı, bu konuda daha fazla kontrollü çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Sonuç

RA son yıllarda başlangıç yaşının ilerlemesiyle yaşlı hastalığı haline gelmektedir. İleri yaş RA'da, genç gruba göre belirlenen klinik farklılıklar tanı koymada ve ayırıcı tanıda belirgin zorluklar yaratmaktadır. Bunun yanında ileri yaş hastalarda aklımızın

bir kenarında mutlaka olması gereken paraneoplastik artritler açısından net tarama önerilerinin ve spesifik laboratuvar testlerinin olmaması önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan anti-CCP antikora ilgili, paraneoplastik artrit olan tek bir şüpheli akciğer kanseri olgusu bildirilse de, ayırıcı tanıdaki yeri anlamlıdır. Yine anti-CCP antikorun her ne kadar literatür bilgisi kısıtlı olsa da, diğer artritlerin ayırıcı tanısındaki önemi göz ardı edilemez. Tablo 4'te anti-CCP antikorun, artritin şu anki ayırıcı tanısındaki yeri görülmektedir. Tanıyı belirledikten sonra da, yaşlı popülasyonun ek sistemik hastalıkları, kullandığı çok sayıda ilaç, mental ve fiziksel fonksiyonlarındaki yavaşlama tedavi planımızı belirgin olarak kısıtlamakta, takip sürecinde dikkatli olmayı gerektirmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58:26-35.
2. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002;46:625-31.
3. Healey LA. Rheumatoid arthritis in the elderly. *Clin Rheum Dis* 1986;12:173-9.
4. Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A, Govoni M, Trotta F. Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:(Suppl 20):49-50.
5. McColl GJ. Treatment of rheumatoid arthritis in the elderly. *JPPR* 2005;35:151-4.
6. Deal CL, Meenan RF, Goldenberg DL, Anderson JJ, Sack B, Pastan RS, et al. The clinical features of elderly-onset rheumatoid arthritis. A comparison with younger-onset disease of similar duration. *Arthritis Rheum* 1985;28:987-94.
7. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:228-34.
8. Ferraccioli GF, Cavalieri F, Mercadanti M, Conti G, Viviano P, Ambanelli U, et al. Clinical features, scintiscan characteristics and X-ray progression of late onset rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1984;2:157-61.
9. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective followup study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1285-9.
10. van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, Zwinderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* 1993;20:45-52.
11. Kavanaugh AF. Rheumatoid arthritis in the elderly: is it a different disease? *Am J Med* 1997;103:40-8.
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
13. Silman AJ. Has the incidence of rheumatoid arthritis declined in the United Kingdom? *Br J Rheumatol* 1988;27:77-9.
14. Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum* 2003;48:917-26.
15. Tamas MM, Felea I, Rednic S. How much difference does the age at onset make in early arthritis patients? Comparison between the ACR 1987 and the ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis at the time of diagnosis. *Rheumatol Int* 2012;7.
16. Sweiss N, Keating RM, Curran JJ. Late-onset Rheumatoid Arthritis. *US Musculoskeletal Review (serial online)* 2006 94-95 Available from: sURL:http://www.touchbriefings.com/pdf/1857/sweiss.pdf. Accessed December 02, 2012.
17. Wu H, Khanna D, Park G, Gersuk V, Nepom GT, Wong WK, et al. Interaction between RANKL and HLA-DRB1 genotypes may contribute to younger age at onset of seropositive rheumatoid arthritis in an inception cohort. *Arthritis Rheum* 2004;50:3093-103.
18. Hellier JP, Eliaou JF, Daurès JP, Sany J, Combe B. HLA-DRB1 genes and patients with late onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:531-3.
19. Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Makki R, Garcia-Porrúa C, Thomson W, et al. Seronegative rheumatoid arthritis in elderly and polymyalgia rheumatica have similar patterns of HLA association. *J Rheumatol* 2001;28:122-5.
20. 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.
21. Inoue K, Shichikawa K, Nishioka J, Hirota S. Older age onset rheumatoid arthritis with or without osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1987;46:908-11.
22. Tutuncu Z, Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:57-70.
23. Palosuo T, Tilvis R, Strandberg T, Aho K. Filaggrin related antibodies among the aged. *Ann Rheum Dis* 2003;62:261-3.
24. Olivieri I, Palazzi C, Peruz G, Padula A. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis: an update. *Drugs Aging* 2005;22:809-22.
25. Marengo MF, Suarez-Almazor ME, Lu H. Neoplastic and paraneoplastic synovitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37:551-72.
26. Bukhari M, Lunt M, Barton A, Bunn D, Silman A, Symmons D. Increasing age at symptom onset is associated with worse radiological damage at presentation in patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:389-93.
27. Villa-Blanco JJ, Calvo-Alén J. Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy. *Drugs Aging* 2009;26:739-50.
28. Banks SE. Erosive osteoarthritis: a current review of a clinical challenge. *Clin Rheumatol* 2010;29:697-706.
29. Haugen IK, Englund M, Aliabadi P, Niu J, Clancy M, Kvien TK, et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1581-6.
30. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008;372:234-45.
31. Pease CT, Haugeberg G, Montague B, Hensor EM, Bhakta BB, Thomson W, et al. Polymyalgia rheumatica can be distinguished from late onset rheumatoid arthritis at baseline: Results of a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:123-7.
32. Lopez-Hoyos M, Ruiz de Alegria C, Blanco R, Crespo J, Peña M, Rodriguez-Valverde V, et al. Clinical utility of anti-CCP antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:655-7.
33. Rugien R, Dadonien J, Aleknavi ius E, Tikui is R, Distler J, Schett G, et al. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumours. *Clin Rheumatol* 2011;30:373-80.
34. Majithia V, Peel C, Geraci SA. Rheumatoid arthritis in elderly patients. *Geriatrics* 2009;64:22-8.

35. Morel J, Deschamps V, Toussiot E, Pertuiset E, Sordet C, Kieffer P, et al. Characteristics and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:244-7.
36. Caldwell DS. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy. *Semin Arthritis Rheum* 1981;10:198-223.
37. Pfitzenmeyer P, Bielefeld P, Tavernier C, Besancenot JF, Gaudet M. Current aspects of paraneoplastic acute polyarthritis. *Rev Med Interne* 1992;13:195-9.
38. Larson E, Etwaru D, Siva C, Lawlor K. Report of anti-CCP antibody positive paraneoplastic polyarthritis and review of the literature. *Rheumatol Int* 2011;31:1635-8.
39. Sarmentol JF, de A. Cavalcantel V, Sarmentol MTR, de S. Brazil A, Freirel II EAM. Chronic tophaceous gout mimicking rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2009;49:741-6.
40. Resnick D, Williams G, Weisman MH, Slaughter L. Rheumatoid arthritis and pseudo-rheumatoid arthritis in calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Radiology* 1981;140:615-21.
41. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F. RS3PE syndrome: an overview. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(Suppl 20):53-5.
42. McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. *JAMA* 1985;254:2763-7.
43. Montilla C, Del Pino-Montes J, Collantes-Estevéz E, Font P, Zarco P, Mulero J, et al. Clinical features of late-onset ankylosing spondylitis: comparison with early-onset disease. *J Rheumatol* 2012;39:1008-12.
44. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Ciancio G, Padula A. Ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies: a clinical review and description of a disease subset with older age at onset. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:280-4.
45. Dubost JJ, Sauvezie B. Late onset peripheral spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1989;16:1214-7.
46. Queiro R, Alperi M, Alonso-Castro S, Ballina J, Huergo-Zapico L, Fernández-Guizán A, et al. Patients with psoriatic arthritis may show differences in their clinical and genetic profiles depending on their age at psoriasis onset. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:476-80.
47. Candia L, Marquez J, Gonzalez C, Santos AM, Londoño J, Valle R, et al. Low frequency of anticyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis but not in cutaneous psoriasis. *J Clin Rheumatol* 2006;12:226-9.
48. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, Scirè CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:511-5.
49. Kapoor A, Sibbitt WL Jr. Contractures in diabetes mellitus: the syndrome of limited joint mobility. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18:168-80.
50. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006853.
51. de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Runday KH, Lems WF, et al. Long term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1399-405.
52. Munneke M, de Jong Z, Zwinderman AH, Runday HK, van Schaardenburg D, Dijkmans BA, et al. Effect of a high-intensity weight-bearing exercise program on radiologic damage progression of the large joints in subgroups of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:410-7.
53. de Jong Z, Munneke M, Kroon HM, van Schaardenburg D, Dijkmans BA, Hazes JM, et al. Long-term follow-up of a high-intensity exercise program in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009;28:663-71.
54. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
55. Ranganath VK, Furst DE. Disease-modifying antirheumatic drug use in the elderly rheumatoid arthritis patient. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:197-217.
56. Kellner HL, Li C, Essex MN. Efficacy and safety of celecoxib versus diclofenac and omeprazole in elderly arthritis patients: a subgroup analysis of the CONDOR trial. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1537-45.
57. Whittle SL, Richards BL, Husni E, Buchbinder R. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD003113.
58. Lockie LM, Gomez E, Smith DM. Low dose adrenocorticosteroids in the management of elderly patients with rheumatoid arthritis: selected examples and summary of efficacy in the long-term treatment of 97 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1983;12:373-81.
59. Hirshberg B, Muszkat M, Schlesinger O, Rubinow A. Safety of low dose methotrexate in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J* 2000;76:787-9.
60. Drosos A. Methotrexate intolerance in elderly patients with rheumatoid arthritis: what are the alternatives? *Drugs Aging* 2003;20:723-36.
61. Alivernini S, Mazzotta D, Zoli A, Ferraccioli G. Leflunomide treatment in elderly patients with rheumatoid or psoriatic arthritis: retrospective analysis of safety and adherence to treatment. *Drugs Aging* 2009;26:395-402.
62. Taggart AJ, McDermott B, Delargy M, Elborn S, Forbes J, Roberts SD, et al. The pharmacokinetics of sulphasalazine in young and elderly patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;64:29-36.
63. Wilkieson CA, Madhok R, Hunter JA, Capell HA. Tolerant, side-effects and efficacy of sulphasalazine in rheumatoid arthritis patients of different ages. *Q J Med* 1993;86:501-5.
64. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. American Academy of Ophthalmology Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118:415-22.
65. Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot AM, Kyburz D, Gabay C. Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;57:679-85.
66. Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D, Tesser JR, Peloso PM, Chon Y, et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:234-43.
67. Huscher D, Sengler C, Gromnica-Ihle E, Bischoff S, Eidner T, Ochs W, et al. Clinical presentation, burden of disease and treatment in young-onset and late-onset rheumatoid arthritis: a matched-pairs analysis taking age and disease duration into account. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:256-62.
68. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis* 2006;65:1226-9.