

Romatoid artritli bir hastada serum tümör belirteçlerinde artış

Increased serum tumor markers in a patient with rheumatoid arthritis

Hüseyin Baygın*, Gökhan Sargın**, Taşkın Şentürk**, Sabri Barutca***

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Aydın

** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji BD, Aydın

*** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji BD, Aydın

Özet

Tümör ilişkili antijenler, malignitelere takip ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Antijenler inflamatuvar hücreler tarafından eksprese edilebilir ve malin hücrelerin adezyon ve metastazlarında önemli rol oynayabilir. İnflamatuvar romatizmal hastalıkların akciğer tutulumu ve plevral effüzyonu bulunan hastalarda tümör ilişkili antijen seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir. Biz, RA tanılı bir kadın hastada tümör belirteçleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi sunmayı amaçladık.

Bir yıldan beri RA tanısı olan 61 yaşında kadın hasta, sağ dizde, her iki el bileğinde ve metakarpofalangeal eklemlerde şişlik ve hassasiyet olması nedeniyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde leflunomid 20 mg/gün ve sulfasalazin 2 gr/gün kullanımı dışında bir özellik yoktu. Fizik muayenede bilateral akciğer alt zonda raller mevcuttu. Hastanın laboratuvar verileri: hastalık aktivite skoru [DAS-28]: 6,02, eritrosit sedimentasyon hızı [ESH]: 72 mm/h, CRP: 37,95 mg/l, romatoid faktör: 48,5 IU/ml, anti-CCP: 67,1 U/ml, CA19-9: 410,67 U/ml [0-37 U/ml], CA-125: 197,1 U/ml [0-35 U/ml] ve CA-15-3: 51,6 U/ml [0-31,3 U/ml] idi. Postero-anterior akciğer grafisinde bilateral orta ve alt zonlarda retiküler dansite artışı ve toraks BT'de her iki akciğerde retiküler, buzlu cam opasiteleri ve ince bal peteği değişiklikleri görüldü. Malignite lehine herhangi bir kanıt yoktu ve aktif hastalığı olan hastaya anti-inflamatuvar tedavi verildi. Takiplerde, ESH, CRP, DAS-28, CA19-9, CA-125 ve CA15-3 düzeyleri geriledi.

RA' da hastalık aktivitesini, organ hasarını ve tedaviye yanıtı belirlemek için ideal biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bağ doku hastalıklarında organ tutulumu ile tümör belirteçleri arasındaki ilişki nedeniyle, bu biyobelirteçler hastalık progresyonu ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Tümör belirteçleri, malignite ekarte edildikten sonra, RA hastalarında (özellikle akciğer tutulumlu) hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Pam Tıp Derg 2017;10(1):81-85

Anahtar sözcükler: Romatoid artrit, tümör belirteçleri, hastalık aktivitesi.

Abstract

Tumor-associated antigens are used to assess the response to treatment and follow-up of malignancies. They may be expressed by inflammatory cells, and play an important role in the adhesion and metastasis of malignant cells. Increased level of tumor associated antigens were reported in patients with pleural effusion and pulmonary involvement of inflammatory rheumatic diseases. We aimed to present the relationship between tumor markers and disease activity in a female patient diagnosed with RA.

61-year-old female patients diagnosed with RA since one year was admitted to our clinic with the tenderness and swelling of her right knee, both wrists and metacarpophalangeal joints. She had no medical history, except for taking leflunomide 20 mg/day and sulfasalazine 2 g/day. Physical examination revealed bilateral pulmonary crackles in the lower zone. The laboratory findings of the patients were as follows: Disease activity score [DAS-28] was 6.02, erythrocyte sedimentation rate [ESR]: 72 mm/h, CRP: 37.95 mg/l, rheumatoid factor: 48.5 IU/ml, anti-CCP: 67, 1 U/ml, CA19-9: 410.67 U/mL [0-37/ml], CA-125: 197.1/ml [0-35/ml] and CA-15-3: 51,6/ml [0-31.3 U/ml]. Increased reticular density was observed on bilateral middle and lower zone of anterior-posterior- chest X-ray and widespread reticular infiltrates, ground glass opacities and the honeycomb changes were seen on chest CT. There was no evidence with any malignancy and anti-inflammatory treatment was given for patient with active disease. On the follow-up, the level of ESR, CRP, DAS-28, CA19-9, CA15-3 and CA-125 were decreased.

The ideal biomarkers are needed to determine of disease activity, organ injury and response to treatment in RA. Since there is a correlation between increased tumor marker levels and organ involvement, these biomarkers

Gökhan Sargın

Yazışma Adresi: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji BD, Aydın

e-mail: gokhan_sargin@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 18.04.2016

Kabul tarihi: 26.05.2016

may be helpful to assess disease progression and response to treatment in connective tissue diseases. Tumor markers may be used for the evaluation of disease activity in RA patients (especially with lung involvement), after malignancies have been ruled out.

Pam Med J 2017;10(1):81-85

Key words: Rheumatoid arthritis, tumor markers, disease activity.

Giriş

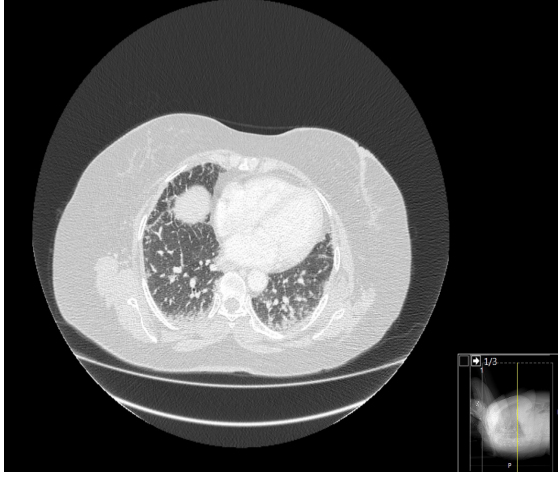
Romatoid artrit [RA], simetrik olarak eklemleri tutan sistemik, otoimmün ve kronik inflamatuvar bir hastalıktır. RA hastalık aktivitesi değerlendirmesinde eritrosit sedimentasyon hızı [ESH], C-reaktif protein [CRP] ve hastalık aktivite skoru [DAS-28] kullanılabilir. CRP, klinik uygulamada inflamatuvar aktivite için kullanışlı ve hassas bir göstergedir ve inflamasyonun kontrol altına alınmasıyla serum düzeyi gerilemektedir [1]. Hastalıkların takibinde biyobelirteçler önemlidir. İdeal bir biyobelirteç tanı, prognoz, hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtta kullanılabilir, tekrarlanabilir olmalı ve tedaviden sonraki değişikliklere duyarlı ve non-invaziv olmalıdır [2].

Malignitelerde kullanılan tümör belirteçleri prognozun belirlenmesi, hasta takibi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan belirteçlerdir. Belirteç olarak kullanılan tümör antijenleri; tümöre özgü ve tümör ilişkili antijenler olmak üzere 2 şekilde bulunur [3]. Tümör ilişkili antijenler, kanser hücreleri dışında inflamatuvar hücrelerin yüzeyinde de ekspresyona ulaşabilir ve hücre yüzey adezyon molekülü olarak görev yapabilir. Tümör ilişkili antijenlerden biri olan karsinoembriyonik antijen[CEA]'nin, makrofaj ve nötrofillerin yüzeyinde artmış olduğu gösterilmiştir [1,5]. Bunun dışında CA19-9, CA125 ve CA15-3'de, tümör hücrelerinin ve muhtemelen inflamatuvar lökositlerin yüzeyinde adezyonda rol alırlar [1]. Tümör belirteçleri, belirli tümörler ile birlikte olabileceği gibi tümör dışı durumlarda da saptanabilir. Tümör ilişkili antijenlerin serum düzeyleri birbirleriyle olduğu gibi, aynı zamanda hastalık aktivite belirteçleri ve organ tutulumları ile de ilişkili bulunmuştur [4,5]. RA hastalarının eklem sinoviyal yüzeylerinde CEA üretiminin artabildiği gösterilmiştir [4]. Sistemik skleroz [SSc] ve sistemik lupus eritematozus [SLE] hastalarında plevral efüzyon ile serum CA-125 seviyeleri arasında ilişki olduğu ve verilen anti-inflamatuvar tedavi ile CA-125 seviyelerinin gerilediği bildirilmiştir [5,6].

Biz, burada RA tanısı ile izlenen 61 yaşındaki bir kadın hastada saptanan yüksek tümör belirteç seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Bir yıldır Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları Romatoloji polikliniğinde RA tanısıyla takip edilmekte olan 61 yaşında kadın hasta sağ dizde, her iki el bileği ve metakarpofalangial eklemlerde şişlik ve hassasiyet olması nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hasta RA tedavisi için leflunomid 20 mg/gün ve sulfasalazin 2 gr/gün kullanıyordu ve bunların dışında ilaç kullanım öyküsü yoktu. Fizik muayenede genel durum iyi, kan basıncı 110/70 mmHg, nabız:80/dk, ateş:36,5°C ve solunum sayısı:18/dk idi. Dinlemekle bilateral akciğer alt zonlarında ince krepitanraller, sağ dizinde şişlik ve ısı artışı dışında diğer muayene bulguları normaldi. Laboratuvar değerlendirmesinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hemogram ve tam idrar tetkiki normal sınırlardaydı. Sağ dizinde şişlik ısı artışı olması nedeniyle diz ponksiyonu yapılarak, örnek gönderildi. Alınan sinovyal sıvıda mikroorganizma görülmedi ve %60 nötrofilile 2450 beyaz küre saptandı. Hastalık aktivitesi değerlendirildiğinde DAS-28: 6,02 olarak hesaplandı. Diğer laboratuvar testlerine bakıldığında ESH: 72 mm/h, CRP: 37,95 mg/l, romatoid faktör: 48,5 IU/ml, anti-CCP: 67,1 U/ml, CA19-9: 410,67 u/ml [0-37 u/ml], CA-125: 197,1 u/ml [0-35 u/ml] ve CA-15-3: 51,6 u/ml [0-31,3 u/ml] olarak saptandı. Postero-anterior akciğer grafisinde bilateral orta ve alt zonlarda retiküler dansite artışı ve toraks bilgisayarlı tomografide[BT] her iki akciğer üst lobda yaygın yamasal retiküler infiltrasyonlar ve alt loblara doğru gidildikçe artan buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar ile küçük ince bal peteği alanları olduğu gözlemlendi. Balgam incelemesinde mikroorganizma görülmedi ve kültürde üreme olmadı. Bulgular interstisyel akciğer hastalığı ile uyumlu değişiklikler olarak değerlendirildi [Şekil 1].



Şekil 1. Toraks BT' de buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar ve ince bal Peteği alanları.

Hastada yüksek tümör belirteçleri saptanması üzerine yapılan maligniteye yönelik incelemelerde özefagogastroduodenoskopi'de özefagusta lokalize vasküler genişlemeler, eroziv antral gastrit görüldü, patolojisinde kronik

gastrit saptandı. Kolonoskopi'de inaktif internal hemoroidler saptandı, diğer kolon mukozası normaldi. Abdominal manyetik rezonans görüntüleme bulguları normaldi. Mamografi'de BI-RADS Kategori:3 saptandı. Genital sistem bakışı olağan olan hastada smear örneğinde hafif derecede östroatrofi, enflamasyon ve ilişkili hücresel değişikliklerin bulguları izlendi. Herhangi bir malignite bulgusu saptanmadı. Leflunomid 20 mg/gün, sulfasalazin 2 gr/gün tedavisine hidroklorokin 200 mg/gün eklenen ve metilprednisolon 12 mg/gün doza çıkartılan hastanın takiplerinde ESH: 33 mm/saat ve CRP düzeyi 0,77 mg/L'ye geriledi. Tedavi sonrasında DAS-28: 3,82 olarak hesaplandı. Tekrar kontrol edilen tümör belirteçlerinde CA19-9: 124,97 U/ml, CA-125: 40,3 U/ml ve CA15-3: 33,3 U/ml saptandı ve tüm belirteçlerde düşüş olduğu gözlemlendi [Tablo 1]. Hasta halen polikliniğimizde takip altındadır.

Tablo 1. Hastaya ait tedavi öncesi ve sonrası değerler.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Sedimantasyon (mm/h)	72	33
C	37,95	0,77
DAS-28	6,02	3,82
CA 19-9 (U/ml)	410,67	124,97
CA-125 (U/ml)	197,1	40,3
CA-15-3 (U/ml)	51,6	33,3

Tartışma

Genel nüfusa oranla RA hastalarında neoplazi gelişme riski daha yüksektir [4]. Romatoid artritli erkek ve kadın hastalarda Hodgkin Hastalığı, Non-Hodgkin lenfoma gibi lenfoproliferatif kanserlerde ve akciğer kanserinde artmış risk olduğu bildirilmiştir [7]. Tümör ilişkili antijenlerden CEA kolorektal kanserlerde, CA-15-3 meme kanserinde, CA-19-9 pankreatik karsinomlarda ve CA-125 over kanserleri takiplerinde kullanılmaktadır. Bu belirteçler, hücre yüzey adezyon molekülü olarak görev yapabilir [1,4]. Tümör ilişkili antijenler, kanser hücreleri dışında inflamatuvar hücrelerin yüzeyinde de ekspresyon olur [4,5]. Tümör ilişkili antijenlerin yüksek düzeyleri RA'da olduğu gibi SLE, SSc, dermatomyozit ve Sjögren sendromu gibi diğer romatizmal hastalıklarda da, özellikle de akciğer tutulumu ve plevral efüzyonu olan hastalarda rapor edilmiştir [4,6].

CEA hücre adezyon moleküllerinin immünglobülin üst [Ig süpergen ailesi] ailesine

aittir. Lewis-x [Le-x] ve sialyl-Lewis-x [sLe-x] gibi selektin bağlayıcı karbonhidrat motifleri içermektedir. Bu moleküller metastaz oluşumu ve inflamasyon sırasında endoteli aktif hale getirmek için, tümör hücrelerinin ve nötrofillerin yapışmasına aracılık eder [5]. CD66 ve CEA ilişkili antijenin [CD66b ve CD66c]makrofaj ve nötrofillerin yüzeyinde arttığı ve RA hastalarında da sinovyal yüzeylerde artabileceği gösterilmiştir [1]. Yapılan bir çalışmada RA hastalarında CEA düzeyleri ile diğer tümör belirteçleri arasında korelasyonun bulunduğu ve bu belirtecin yaş, sigara kullanımından etkilendiği, romatoid faktör ile ilişkili olduğu, hastalık aktivitesi ile uyumlu olmadığı bildirilmiştir [4].

CA-125; hücre adezyon, proliferasyon ve apoptozunda rol alan müsinöz bir glikoproteindir [4]. Fetal gelişim sırasında mezotelden köken alması nedeniyle, vücut kaviteğini döşeyen epiteldeki ve over epitelindeki patolojilerden etkilenebilir [3]. SLE ve SSc akciğer tutulumunda ve plevral sıvıda CA-125

seviyesi yüksek bulunmuştur [4,6]. SLE'deki plevral effüzyon ile serum CA-125 seviyesi arasında ilişki olduğu saptanmıştır [5,6]. Literatürdeki bir vaka sunumunda, 23 yaşında SLE'li bir hastada serum ve plevral sıvıda CA-125 seviyeleri yüksek saptanmış ve malignite açısından yapılan tüm incelemelerde bir patoloji saptanmamıştır. Yüksek CA-125 seviyelerinin inflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünülen bu hastada, anti-inflamatuar tedavi sonrasında serum CA-125 seviyesi gerilemiştir[6].

CA-15-3, metastatik lezyonların adezyonunda ve T lenfosit migrasyonunda rol alan yüksek molekül ağırlıklı bir transmembran glikoproteindir [3,4]. SSc ve SLE akciğer tutulumunda CA-15-3 seviyesinin arttığı gösterilmiştir [4,5]. Yapılan bir çalışmada serum CA15-3 seviyesinin poliartrit, ANA pozitifliği ve serum CRP düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [5]. Serum CA-15-3 seviyesi, idiyopatik pulmoner fibrozis/ interstisyel pnömoni tanılı hastalarda yüksek bulunabilir [9]. Bir çalışmada SSc-interstisyel akciğer hastalığında biyolojik belirteç olarak CA-15-3'ün olası rolü üzerinde durulmuştur. Bu belirteç, akciğer hasarının derecesini belirlemede ve akciğer tutulumunun prognozunda klinik olarak anlamlı değişikliklerin gösterilmesinde iyi bir özgüllük ve duyarlılık sunmuştur [10]. İnterstisyel akciğer hastalığı olan SSc tanılı hastalarda serum CA-15-3 seviyeleri ile yüksek çözünürlüklü BT puanlaması arasında güçlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur [9,10].

CA-19-9, müsin içeren sialilatlı - Lewis A kan grubu antijeni olup e-selektin için ligand fonksiyonu göstermektedir [3,4]. İnflamasyon esnasında CA-19-9 ekspresyonu artmaktadır [4]. SSc, SLE, primer Sjögren sendromu, mikst bağ dokusu hastalığı, inflamatuvar miyopati gibi romatizmal hastalıklar serum CA-19-9 seviyesini arttırabilir [1]. CA-19-9 seviyesi interstisyel akciğer hastalığı olan kişilerde yüksek saptanmıştır. Ayrıca diffüz panbronşiolit, amfizem, fibrozis, bronşektazi gibi çeşitli benign akciğer hastalıklarında da serum CA-19-9 düzeylerinde artış gösterilmiştir [12]. Szekanecz ve ark. [5] yaptığı bir çalışmada, SSc tanılı hastalarda serum CEA, CA15-3 ve CA19-9 düzeylerindeki yüksekliğin renal tutulum ile ilişkili olduğu saptanmıştır. SLE tanısı olan hastalarda sağlıklı kişilere göre

CEA, CA-19-9, CA-125 ve CA-72-4 tümör ilişkili antijenler pozitif saptanmıştır. Yapılan bir diğer çalışmada romatoid artrit, SSc, polimiyozit, dermatomiyozit tanılı interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda bulunan CA-19-9 yüksekliği ile DLCO arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır. Verilen anti-inflamatuar tedavi ile CA-19-9 yüksekliği azalmıştır [12]. Sistemik skleroz [SSc], polimiyozit, dermatomiyozit, romatoid artrit akciğer tutulumlarında, akciğerin kronik fibrotik değişiklik sürecinde bronşiyal bez hücrelerinde metaplastik dönüşüm olduğu ve bronşiyal bez hücrelerinde CA-19-9 ürettiği raporlanmıştır [12]. Sjögren sendromunda saptanan serum CA-19-9 yüksekliğinin, inflamatuvar süreç sonucunda oluşan pankreatik kanal obstrüksiyonu ve zedelenen hücrelerin yüzeyindeki antijenlerin ortaya çıkması sonucunda olduğu düşünülmektedir. Sjögren sendromundaki serum CA 19-9 yüksekliği, malignite dışlanması sonrasında pankreas tutulumunu yansıtabilir [13].

Hastamızda RA tanısı ve bu hastalığın akciğer tutulumu mevcuttu. Bize başvurusunda CA15-3, CA-19-9, CA-125 seviyesi ile hastalık aktivite skoru [DAS-28] ve sedimantasyon değeri yüksekti. Anti-inflamatuar ve immunsuprese tedavi ile tümör belirteçlerinden CA-15-3, CA19-9, CA-125 seviyesi, hastalık aktivite skoru ve inflamasyon markerları ile orantılı olarak gerilediği gözlenmişti. Sonuç olarak, inflamatuvar romatizmal hastalıkların organ tutulumu ile tümör belirteçleri arasında ilişki bulunması nedeniyle malignite dışlandıktan sonra serum biyobelirteçleri progresyon riskini önceden belirlemek ve tedaviye yanıtı tahmin edebilmek için yararlı bir araç olabilir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

1. Szekanecz E, Sándor Z, Antal-Szalmás P et. al. Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA19-9, CA125, and CA15-3 in rheumatoid arthritis: potential adhesion molecules in synovial inflammation? *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:359-371.
2. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
3. Oğuz H, Yasasever V. Moleküler Tıpta Tümör Belirleyiciler. *Türk Onkoloji Dergisi* 2004; 19:28-36.

4. Bergamaschi S, Morato E, Bazzo M et. al. Tumor markers are elevated in patients with rheumatoid arthritis and do not indicate presence of cancer. *Int J Rheum Dis* 2012;15:179-182.
5. Szekanecz E, Szucs G, Szekanecz Z et. al. Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices. *J Autoimmun* 2008;31:372-376.
6. Yücel AE, Calguneri M, Ruacan S. False positive pleura biopsy and high CA125 levels in serum and pleural effusion in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1996;15:295-297.
7. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis *Arthritis Res Ther* 2015;17:212.
8. Kimura K, Ezo K, Yokozeki H, Katayama I, Nishioka K. Elevated serum CA125 in progressive systemic sclerosis with pleural effusion. *J Dermatol* 1995;22:28-31.
9. De Luca G, Bosello SL, Berardi G et. al. Tumour-associated antigens in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease: association with lung involvement and cancer risk. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1991-1999.
10. Celeste S, Santaniello A, Caronni M et. al. Carbohydrate antigen15.3 as a serum biomarker of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Eur J Intern Med* 2013;24:671-676.
11. Kim HR, Lee CH, Kim YW, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Increased CA 19-9 level in patients without malignant disease. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:750-754.
12. Yamamoto S, Kobayashi S, Tanaka M, Akimoto T, Takasaki Y. Serum CA 19-9 levels in rheumatic diseases with interstitial pneumonia. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1996;19:128-135.
13. Safadi R, Ligumsky M, Goldin E, Ilan Y, Haviv YS, Nusair S. Increased serum CA 19-9 antibodies in Sjögren's syndrome. *Postgrad Med J* 1998;74:543-544.