

## Kolayca atlanabilecek bir tanı: Tekrarlayıcı seronegatif pitting ödemli simetrik sinovit sendromu (RS3PE)

A diagnosis that can be easily neglected: remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema

Sezin Turan, Hakan Emmungil

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Edirne

### Özet

Tekrarlayıcı, seronegatif, simetrik, gode bırakan ödemin eşlik ettiği sinovit sendromu (RS3PE), el ve ayak sırtında gode bırakan ödemle beraber, distal ekstremitelerin tenosinoviti ile karakterize bir sendromdur. Elli yaş üzeri ve sıklıkla erkek hastalarda ani bir başlangıç ile ortaya çıkmaktadır. Geriatrik popülasyonda görülen geç başlangıçlı romatoid artrit (RA) ve polimiyaljiya romatika (PMR) ile ortak klinik özellikleri nedeniyle, ayırıcı tanısı önemlidir. Çoğu hasta düşük doz kortikosteroide dramatik yanıt vermektedir. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte son kanı paraneoplastik romatolojik bir sendrom olduğu yönündedir. Bu yüzden hastaların malignite açısından takibi önemlidir. Bu makalede, RS3PE sendromlu bir olgu sunarak tanı ve ayırıcı tanı konusuna dikkat çekmeyi amaçladık.

**Anahtar sözcükler:** RS3PE, ayırıcı tanı, prognoz

### Summary

Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome (RS3PE) is characterized by symmetrical tenosynovitis of the distal extremities with pitting edema of the dorsum of the hands and feet. It occurs with an acute onset in elderly patients aged over 50 and generally in male patients. Owing to the similar clinical features of late onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica which seen in geriatric population, its differential diagnosis is important. Most patients respond dramatically to low dose glucocorticoids. Although its etiology is unknown, the current agreement is that RS3PE is a form of paraneoplastic rheumatic syndrome. Therefore, screening for malignancy in these patients is important. In this article, we aimed to take attention to diagnosis and differential diagnosis of RS3PE.

**Keywords:** RS3PE, differential diagnosis, prognosis

RS3PE, ilk kez McCarty ve ark. tarafından 1985'te 10 hastalık bir olgu serisinde tanımlanmıştır.<sup>[1]</sup> İlk tanımlandığında RA'nın bir varyantı olarak düşünülmekte iken<sup>[1]</sup> mevcut görüş tamamen farklı bir sendrom olduğu yönündedir.<sup>[2]</sup> Çoğu hasta düşük doz kortikosteroid tedavisine kısa sürede yanıt vermektedir. Genellikle iyi prognozla sey-

retmekle beraber geriatrik popülasyonda benzer klinik özellikler gösteren diğer romatolojik durumlarla ayırıcı tanısının yapılması ve eşlik edebilecek malignite yönünden takibi önerilmektedir.<sup>[3]</sup> Biz de bu yazıda RS3PE kliniği ile başvuran yaşlı bir hastada tanı ve ayırıcı tanı süreci hakkında dikkat çekmeyi amaçladık.

### İletişim / Correspondence:

Dr. Sezin Turan. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Edirne.  
e-posta: drsezinturan@gmail.com

**Çıkar çakışması / Conflicts of interest:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org  
doi:10.2399/raed.17.39974  
Karekod / QR code:



## Olgu Sunumu

Seksen iki yaşında erkek hasta polikliniğimize son bir aydır özellikle her iki el bileği ve el dorsalinde gelişen ağrı ve şişlik şikâyeti ile başvurdu. El parmaklarında olan sabah tutukluğunun bir saatten fazla sürdüğünü belirtiyordu. Romatolojik sorgusunda ek özellik yoktu. Hastanın özgeçmişinde tip 2 diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı tanıları mevcuttu. Hasta bu şikayetleriyle dermatoloji, ortopedi ve kalp damar cerrahisi bölümlerince değerlendirilmiş ve tetkiklerinde akut faz yanıtı yüksekliği saptanınca kliniğimize yönlendirilmişti. Hastanın kas-iskelet sistemi muayenesinde her iki el dorsalinde gode bırakan ödem (**Şekil 1**), el bileği ve el sırtında ısı artışı, metakarpofalangial eklemlerde 25 derece fleksiyon kısıtlılığı tespit edildi. Diğer tüm eklemlerde eklem hareket açıklıkları normaldi. Aktif artrit yoktu. Laboratuvar incelemede pozitif bulgu olarak hemogloblin: 11 (12–16) g/dl, kreatinin: 1.52 (0.7–1.3) mg/dl, sedimentasyon: 86 mm/saat, romatoid faktör (RF): 23 (<14) U/mL, ve C-reaktif protein: 112 (0–5) mg/dl olarak saptandı. Diğer inflamatuvar hastalıklar açısından yapılan anti-nükleer antikor (ANA) ile anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) tetkikleri negatif olarak sonuçlandı. El grafisinde erozyon yoktu. Hastada RS3PE sendromu düşünülerek prednizolon 10 mg/gün başlandı. Hastanın iki hafta sonra yapılan kontrolünde şikayetlerinde belirgin azalma vardı. Üç ay içerisinde almakta olduğu kortikosteroid azaltılarak kesildi. Hastanın eldeki şikayetleri tamamen geriledi (**Şekil 1**) ve akut faz

yanıtı normale döndü. Hastanın malignite açısından yapılan tetkikleri sonucu neoplastik bir hastalığı rastlanmasa da malignite açısından izlemi devam etmektedir.

## Tartışma

Burada ellerde yaygın şişlik şikayetiyle gelen, ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra RS3PE tanısı alan ve kortikosteroid tedavisine çok iyi yanıt alınan bir olgu sunulmuştur. RS3PE her iki el ve/veya ayak sırtında gode bırakan ödem, RF negatifliği, radyografide erozyonların olmaması, 'human leukocyte antigen' (HLA)-DRB1 ile ilişkisinin olmaması, glukokortikoidlere mükemmel yanıt ve iyi prognoz ile karakterize bir sendromdur.<sup>[3,4]</sup> Sıklıkla geriatrik popülasyonda ve erkeklerde kadınlardan daha sık olarak görülmektedir.<sup>[5,6]</sup>

Etiyolojisi açık olmamakla birlikte az sayıda olgu ile yapılan çalışmalarda interlökin (IL)-6 düzeylerinin yüksek bulunması inflamasyonun rolünü ortaya koymaktadır.<sup>[7]</sup> Ayrıca potent bir vazodilatatör olan ve damar geçirgenliğini arttıran 'vaskular endotelial büyüme faktörü' (VEGF) düzeyleri, RS3PE'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.<sup>[8,9]</sup> Aynı çalışmada 'Tümör nekrozis faktör' (TNF)- $\alpha$  ve IL-1 düzeyleri arasında fark saptamamışlardır.<sup>[9]</sup> RS3PE'li hastalardaki VEGF düzeylerinin glukokortikoid tedavi sonrası gerilemesi de VEGF'nin patogenezdaki olası rolünü desteklemektedir.



**Şekil 1.** (a) Tedavi öncesi ve (b) sonrası el sırtındaki pitting ödem.

Bazı maligniteler, eşlik eden komorbiditeler ve ilaçların VEGF ve diğer moleküllerin sentezini uyararak damar geçirgenliğini arttırdığı, bunun da RS3PE'deki distal ekstremitelerde gode bırakan ödem ve polisinovit/poliartrit ile sonuçlandığı varsayılmaktadır.<sup>[10]</sup> Hastamızda olduğu gibi diyabet gibi komorbiditeler de bu duruma katkıda bulunuyor olabilir. RS3PE ile birlikte hem solid hem de hematolojik maligniteler görülebilmektedir. Bugüne kadar birlikteliği görülen maligniteler non-Hodgkin lenfoma, lösemi, miyelodisplastik sendrom, prostat, gastrointestinal sistem, akciğer, meme, over, mesane, endometrium kanseri ve fibrohistiyositomdur. Çeşitli serilerde ortalama malignite oranı %7–31 aralığında bildirilmiştir.<sup>[5]</sup> Bu veri RS3PE'li hastalardaki malignite insidansının normal popülasyona oranla önemli oranda yüksek olduğunu desteklemektedir. Ancak RS3PE'li hastalarla ilgili geniş olgu serileri olmadığından bu hastalardaki gerçek malignite insidansı bilinmemektedir. Bu sendrom ve malignite gelişimi arasındaki süre net olmadığından hastaların bu yönden uzun süre takibi önerilmektedir.<sup>[3]</sup>

RS3PE'nin sınıflandırma kriterleri; her iki el ve/veya ayak sırtında gode bırakan ödem, ani başlangıçlı poliartirit, 50 yaş üzeri başlangıç ve RF negatifliği.<sup>[11]</sup> Geriatrik popülasyonda sistemik semptomların eşlik etmesi, eşlik eden komorbiditeler ve yaşla birlikte artan RF pozitiflik oranları tanı sırasında zorluğa sebep olabilmektedir. Yine 50 yaş üzeri popülasyonda görülen geç başlangıçlı RA ve PMR ile karışabilmektedir. Geç başlangıçlı RA ile ayırıcı tanısında, RA'nın kadınlarda daha sık görülmesi, eroziv seyretmesi, HLA-DR1 ve DR4 ile ilişkisi, glukokortikoidlere yetersiz yanıt vermesi ve %80 RF pozitifliğinin eşlik etmesi yardımcıdır. Bu noktada geç başlangıçlı RA ve RS3PE ayırıcı tanısında anti-CCP pozitifliği, radyolojik hasar, glukokortikoidlere yetersiz yanıt yardımcı olabilir. PMR ile ayırıcı tanısında ise PMR'nin kadınlarda daha sık görülmesi, omuz ve kalça kuşağında hareket kısıtlılığının eşlik etmesi, el-ayak sırtında gode bırakan ödemin olmaması yardımcı olabilir. Periferik staz ile seyreden hipoalbuminemi, konjestif kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, venöz yetmezlik de ayırıcı tanıda akıld tutulmalıdır.

Olgumuzda olduğu gibi, hastaların çoğu 24–72 saat içinde tedaviye mükemmel yanıt vermektedir. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara nadiren gerek duyulmaktadır.<sup>[6,12]</sup> RS3PE ve malignite birlikteliği olan hastalar glukokortikoidlere yetersiz yanıt verebilmektedir.<sup>[13]</sup> Bu hastalarda tümörün cerrahi eksizyonu semptomları kontrol altına almada yardımcı olabilir.

Eşlik eden malignitesi olmayan hastalar genellikle iyi prognozla seyretmektedir.<sup>[14]</sup> Ancak malignite ile birlikte-

liği olan olgulardaki prognoz malignitenin seyrine bağlıdır. Prognozla ilişkili risk faktörlerini tanımlamaya yönelik yapılan bir çalışma, erkek cinsiyetin ve başvuru anındaki CRP düzeyinin >10 mg/dl olmasının birinci yıl sonunda devam eden CRP yüksekliği için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.<sup>[15]</sup>

Sonuç olarak, RS3PE geriatrik popülasyonda nadir görülen ancak bu yaş grubunda görülebilecek benzer klinik tablolarla ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken ve özellikle RA ve PMR ile karışabilen bir tablodur. Glukokortikoidlere kısa sürede iyi yanıt vermekte ve özellikle malignite eşlik etmeyenlerde prognozu iyidir. Yine de izlemde gelişebilecek maligniteler yönünden uzun süreli takip gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. JAMA 1985;254:2763–7.
2. Schaeffer T, Vernhes JP, Bannwarth B, Dehais J. Is remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema (RS3PE syndrome) associated with HLA-A2? Br J Rheumatol 1995;34:889–90.
3. Russel EB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome: follow-up for neoplasia. J Rheumatol 2005;32:1760–1.
4. Toussierot E, Berthier S, Wendling D, Tiberghien P. Lack of association between HLA DRB1\* alleles and RS3PE syndrome. Ann Rheum Dis 1998;57:442.
5. Kimura M, Tokuda Y, Oshiwara H, et al. Clinical characteristics of patients with remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema compared to patients with pure polymyalgia rheumatica. J Rheumatol 2012;39:148–53.
6. Bucaloiu ID, Oleginski TP, Harrington TM. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome in a rural tertiary care practice: a retrospective analysis. Mayo Clin Proc 2007;82:1510–5.
7. Oide T, Ohara S, Oguchi K, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome in Nagano, Japan: clinical, radiological, and cytokine studies of 13 patients. Clin Exp Rheumatol 2004;22:91–8.
8. Ku DD, Zaleski JK, Liu S, Brock TA. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. Am J Physiol 1993;265:H586–92.
9. Arima K, Origuchi T, Tamai M, et al. RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. Ann Rheum Dis 2005;64:1653–5.
10. Baumgartner I, Rauh G, Pieczek A, et al. Lower-extremity edema associated with gene transfer of naked DNA encoding vascular endothelial growth factor. Ann Intern Med 2000;132:880–4.
11. Olive A, del Blanco J, Pons M, Vaquero M, Tena X. The clinical spectrum of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. The Catalán Group for the Study of RS3PE. J Rheumatol 1997;24:333–6.

12. Finnell JA, Cuesta IA. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome: a review of the literature and a report of three cases. J Foot Ankle Surg 2000;39:189-93.
13. Tunc SE, Arslan C, Ayvacioglu NB, Sahin M, Akkus S, Yorgancigil H. Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE syndrome): a report of two cases and review of the literature. Rheumatol Int 2004;24:234-7.
14. Queiro R. RS3PE syndrome: a clinical and immunogenetical study. Rheumatol Int 2004;24:103-5.
15. Origuchi T, Arima K, Umeda K, et al. Clinical outcomes in the first year of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome. Mod Rheumatol 2017;27:150-4.