



## DERLEME

# YAŞLI BAŞLANGIÇLI ROMATOİD ARTRİT: KLİNİK ÖZELLİKLERİ ve AYIRICI TANISI

## Öz

Erişkin yaş grubunda en sık görülen inflamatuvar hastalık romatoid artrit (RA). RA bulgularının 60 yaş üzerinde ilk kez bulgu vermesi 'yaşlı başlangıçlı romatoid artrit' (YBRA) olarak adlandırılmaktadır ve bu klinik alt grubun tanımlandığı ilk yıllarda 'genç başlangıçlı romatoid artrit'e (GBRA) göre daha selim bir seyir izlediği düşünülmüştür. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda YBRA'nın de GBRA kadar şiddetli bir klinik seyredebileceği ortaya konmuştur. YBRA, GBRA'ye göre daha akut başlangıç gösterir; ilk tutulum klasik olarak RA tutulum yerleri olan el ve ayak küçük eklemleri yerine omuz gibi proksimal, büyük eklem grubunda polimyaljia romatika benzeri tablo ile gelişebilir. Atipik başlangıç gösterebileceğinden YBRA ayırıcı tanısında enfeksiyon, neoplaziler, polimyaljia romatika, RS3PE sendromu, gut, psödogut, sero negatif spondiloartropatiler düşünülmelidir. İleri yaş grubundaki RA'li hastaların ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet, osteoartröz gibi pek çok ek kronik patolojiye sıklıkla sahip olmaları, ilaç farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde yaşlanma ile birlikte fizyolojik değişiklikler meydana gelmesi nedeniyle bu hastaların ilaç tedavileri düzenlenirken ayrıca dikkatli olmak gerekmektedir. en az GBRA kadar aktif seyrettiği kabul edilen YBRA'nın hastalık aktivitesini baskılamak için ilk tercih edilecek ilaçlardan biri metotreksattır.

**Anahtar sözcükler:** Romatoid artrit, Yaşlı başlangıç, Genç başlangıç



## REVIEW ARTICLES

# LATE ONSET RHEUMATOID ARTHRITIS: CLINICAL CHARACTERISTICS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the common inflammatory diseases of the adulthood. The term late onset RA (LORA) is used when the symptoms of RA start after 60 years of age. In earlier times LORA was thought to have a milder course than that of the young onset RA (YORA). However later studies have shown that LORA can have as severe a clinical course as YORA. LORA has an acute onset rather than an insidious one of YORA; the first site of involvement can be the shoulders rather than the more common articular sites of hand and foot of YORA. Because of the tendency for an atypical onset of the disease, differential diagnosis of LORA should include infectious diseases, neoplasia, polymyalgia rheumatica, RS<sub>3</sub>PE, gout, pseudogout and seronegative spondyloarthropathies. The therapy must be cautiously monitored as older patients with RA may have additional health problems like atherosclerosis, hypertension, diabetes; plus the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs can be altered due to physiological aging process. Considering the fact that LORA can have as severe a clinical course as YORA, methotrexate is one of the first drugs to be considered for suppressing the clinical activity.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, Late onset, Early onset

### İletişim (Correspondance)

Yard. Doç. Dr. Feride GÖĞÜŞ  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve  
Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı  
ANKARA  
Tlf: 0312 202 5209 Fax: 0312 235 1335  
e-mail: fgogus@gazi.edu.tr

**Geliş Tarihi:** 02/06/2005  
(Received)

**Kabul Tarihi:** 15/06/2005  
(Accepted)



**E**rışkin yaş grubunda en sık görülen inflamatuvar hastalık romatoid artrit (RA). Daha çok kadınları etkiler ve en sık olarak 30 ila 50 yaşlar arasında görülür; ortalama başlangıç yaşı ise 55'dir (1). Toplumun %0.8-2'sini, 60 yaş üzeri nüfusun ise %2-2.3'ünü etkilemektedir (1,2). RA bulgularının 60 yaş üzerinde ilk kez bulgu vermesi 'yaşlı başlangıçlı romatoid artrit' (YBRA) olarak adlandırılmaktadır (3). İlk kez 1941 yılında Schnell tarafından RA'li hastaların %10'nunun 60 yaş sonrası bulgu verdiği bildirilmiş ve RA kliniğinin bir alt grubu olarak YBRA'nın varlığı tanımlanmıştır (4). Dünyada yaşlı nüfusun giderek artması ile birlikte romatoid artrit prevalansı sekizinci dekata kadar uzanabilmektedir (1). Schnell'in tanımlaması sonrası 60 yaş sonrası başlayan RA'in 'genç başlangıçlı romatoid artrit'e (GBRA) göre farklı bir klinik veya daha selim bir seyir izleyip izlemediğine dair değişik sonuçlar bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12). Bu derlemede YBRA'nın epidemiyolojisi, immunolojik, hormonal etkenleri, kliniği, prognozu ve tedavisinden bahsedilecektir.

## EPİDEMİYOLOJİ

**R**omatoid artrit genel nüfusun %0.8'ni etkiler ve kadınlarda erkeklerden üç kat daha sık görülür. Yaş ile birlikte prevalans artar, 70 yaş civarında tepe noktaya ulaşır daha sonra prevalans azalır. 60-64 yaş arası kadınlarda RA insidansı 18-29 yaş grubu kadınlara göre 6 kat daha fazladır (4). İleri yaş ile birlikte kadın erkek sıklığı farklılığında azalma görülür (4). RA'in HLA-DR4 doku grubu ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Ancak YBRA vakalarında HLA-DR4 ve HLA-DRB1\* yüzdesinde GBRA'ye göre azalma olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (4,7). Bu bulgu iki değişik yaş grubunda farklı hastalık ekspresyonunun temel nedenine işaret edebilir.

## İMMUNOLOJİK ETKENLER

**Y**BRA ile GBRA kliniği arasındaki farklılıklar kısmen yaşlanma ile meydana gelen immunolojik ve hormonal değişikliklere bağlı olabilir. Yaşlanma ile birlikte gelişen değişiklikler arasında timusun involusyonu, T hücrelerinin sayısında ve fonksiyonlarında azalma, antikor yapımında azalma, yaşa bağlı apoptoz bozuklukları, sitokin oranlarında dengesizlik, antijen işleme sırasında oluşan hatalar sayılabilir (1, 4). Bu değişikliklerin hepsi veya bir kısmı yaşlılarda antijen cevabında farklılığa neden olabilir (1). Artan yaş ile birlikte koruyucu immün yanıt verme yeteneği azalırken oto-antijenlere karşı duyarlılık artar. Oto-antijenlere karşı toleransın sağlanmasında timusun önemli bir yeri vardır. Ancak yaşla birlikte timusun hızla involusyona uğraması nedeniyle T hücre dağılım oranlarında değişiklik, T hücre proliferasyonunda azalma, IgG ve IgA düzeylerinde artış ve aşılama sonrası antikor yapımında

azalma meydana gelir. Yaşlılarda proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 düzeyinde artış saptanmıştır. Punzi ve ark.nın yaptığı bir çalışmada YBRA vakalarının sinovyal sıvılarındaki IL-6 düzeyinin GBRA vakalarına göre daha yüksek olduğu, bu bulgunun da iki yaş grubu arasındaki klinik farklılığı kısmen açıklayabileceği bildirilmiştir (13).

## HORMONAL ETKENLER

**R**A kliniğinde hormonal etkenlerin önemli rol oynadığını destekleyen bazı bulgular mevcuttur: Hastaların büyük çoğunluğunda gebelik ile birlikte inflamatuvar süreçte belirgin gerileme izlenir. Ayrıca oral kontraseptif kullanan kadınlarda RA sıklığında azalma olduğu bildirilmiştir (14). Menapoz sonrası RA insidansındaki azalma östrojen ve progesteron düzeylerindeki azalmaya paralel olarak androjen düzeylerinde artış ile açıklanabilir. Ancak erkeklerde azalan androjen ile birlikte RA insidansında artma görülür. Bu çelişkili bulgular hormonal ve immunoloji sistem arasında karmaşık bir denge olduğunu ortaya koymaktadır.

## KLİNİK BULGULAR

**S**chnell YBRA'ın GBRA'ye göre farklı ve daha kötü klinik seyir izlediğini bildirdikten sonra YBRA'ın kliniği hakkında çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Bu konuya değinen ilk çalışmalarda YBRA'ın daha az erozyon ile birlikte daha hafif bir klinik tabloya sahip olduğu ve prognozunun GBRA'ye göre daha iyi olan bir formu olarak tanımlanmıştır (1, 5, 6, 10, 11, 12). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda prognoz açısından iki formun benzer özellikler taşıdığı bildirilmiştir (6, 8, 9, 15, 16, 17). Çalışmaların farklı sonuç vermeleri kısmen kullanılan metod ile açıklanabilir. Çoğu çalışma kesitsel ve tanımlayıcı niteliktedir; kontrol grubu, takip süresi ve sonuç kriterleri yetersizdir (1, 5, 6, 10, 11, 12). İdeal olan çalışma düzeni ise prospektif uzun süreli takibi olan ve kontrol grubu olarak genç başlangıçlı romatoid artritli hastaların alındığı çalışmadır (6, 8, 9, 16, 17). Çalışmalar arası farklı sonuçlar elde edilmesinin bir diğer nedeni de hasta gruplarının seçiminde kullanılan kriterler olabilir. Romatoid artrit tanısı için halen yaygın olarak kullanılmakta olan 1987 Amerikan Romatizma Birliği kriterleri ortalama yaşı 53±19 yıl olan heterojen bir grup hasta üzerinde analiz edilerek geliştirilmiştir. Genç popülasyonda görülmeyen ancak yaşlı popülasyonda görülen kristal artropati gibi durumlar bu analizde yer almamış olabilir. Bu kriterlerin yaşlı popülasyondaki duyarlılığı ve özgüllüğü bilinmemektedir. YBRA ve GBRA klinik bulguları karşılaştıran çalışmaların büyük bir kısmında ise 1958 Amerikan Romatizma Birliği kriterleri temel alınmıştır (8) ki bu kriterler 1987 kriterlerine göre daha az katıdır ve hastalar kla-



sık, kesin, olası RA olarak gruplandırılmaktadır. 1958 kriterlerine göre kesin RA tanısı olan hastalar aslında rahatlıkla başka bir patolojiye sahip olabilirler. Bu nedenle klinik çalışmalarda RA olduğu kabul edilen hastaların arasında aslında RA dışında başka patolojileri olan hastalar da gruba eklenmiş olabilir. Bu durum hem hastalık kliniği hem de prognozu hakkında veri toplanırken yanıltıcı sonuçların elde edilmesine neden olmuş olabilir.

Metodolojisi iyi planlanan prospektif ilk çalışmalardan olan van der Heijde ve ark.nın yaptığı çalışmada 46 yaşlı YBRA ve hastalık süresi 1 yıldan az olan 101 GBRA hastası 2 yıl süreyle takip edilmişlerdir. GBRA ve YBRA grupları arasında klinik aktivite yönünden farklılık saptanmadığı gibi YBRA'da radyolojik erozyonun daha fazla olduğu, RF ve HLA-DR4 doku grub pozitifliğinin de her iki grupta benzer olduğunu bildirmişlerdir (6). Pease ve ark 214 YBRA, 186 GBRA, toplam 400 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da iki grup arasındaki erozyon oranı benzer olarak bulunmuş; RF, HLA-DR4 pozitifliği ve hastalığın başlangıç dönemindeki inflamasyon işaretlerinin yüksek düzeyde olmasının radyolojik erozyon görülme riskini daha da artırdığı bildirilmiştir (16). Peltonia ve ark ise hastalık başlangıcı 55 yaş altı ve üzeri olan sırasıyla 55 ve 58 hastayı prospektif olarak 3 yıl süreyle takip etmişler ve izlem başında ESH, CRP, ve Larsen skorlarının YBRA hastalarında çok daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Takip süresince YBRA hastalarında daha fazla eklem dışı klinik bulgu ortaya çıkmış ve ESH düzeyinin YBRA hastalarında daha yüksek düzeyde olduğu gözlenmiştir. Hastalık modifiye edici ajanlar başladıktan sonra her iki grubun da klinik aktivite düzeyinde benzer oranda klinik iyileşme, radyolojik bulgularda benzer ilerleme saptanmıştır. Her iki grupta da hastalık modifiye ilaç kullanımını sırasında benzer yan etki, remisyona girme ve ilaç etkisizliği gözlenmiştir (17). Naranayan ve ark.nın yaptıkları bir diğer prospektif çalışmada ise 60 YBRA, 100 GBRA ile karşılaştırılmış YBRA grubunda daha fazla sekonder Sjögren saptanmıştır. Hemoglobulin ve RF düzeyleri GBRA oranla daha düşük bulunmuş, diğer prospektif çalışmalarla çelişkili olarak YBRA grubunda daha az erozyon saptanmıştır (9).

YBRA ve GBRA klinik tutulumlarını değerlendiren çalışmalar tümüyle çalışma metodolojileri de göz önüne alınarak değerlendirildiğinde genel olarak YBRA kliniği özellikleri aşağıdaki gibi özetlenebilir (1):

1. GBRA'de kadın erkek oranı 3:1 iken YBRA'de bu oran 1:1'e yaklaşır.
2. GBRA sinsi başlangıç gösterirken, YBRA enfeksiyonu andıran bulgular ile akut başlangıç gösterir.

**Tablo 1—** Yaşlı başlangıçlı romatoid artrit ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlar

Polimiyaljiya romatika
RS <sub>3</sub> PE sendromu
Gut, psödo gut
Sero negatif spondilartropatiler
Neoplaziler
Osteoartroz

3. Klasik olarak RA tutulum yerleri olan el ve ayak küçük eklemleri yerine ilk klinik bulgu omuz gibi proksimal, büyük eklem grubunda polimiyaljiya romatika benzeri tablo ile gelişebilir.
4. Hastalık başlangıcında yorgunluk, kilo kaybı, yüksek ESH gibi sistemik bulgular sitokin salınımının (özellikle IL-6) yaşlılarda artmış olması nedeniyle YBRA'de daha belirgindir.
5. RF pozitifliği YBRA'de % 66-89 oranında iken GBRA'de yaklaşık %80'dir.
6. Prognoz YBRA'de GBRA'e göre daha kötüdür.

## AYIRICI TANI

Yaşlı popülasyonda RA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken pek çok hastalık vardır (Tablo 1). Yaşlı kadın hastalarda gut artritin ilk bulgusu küçük eklemlerde poliartrit olabilir. Yine osteoartrozun aktif dönemleri romatoid artrit ile karışabilir. Ayrıca kalsiyum pirofosfat dihidrat kristal artropati (psödogut), neoplaziler, seronegatif spondiloartropatiler romatoid artrit benzeri bulgular verebilir (4,8).

Seronegatif seyreden YBRA ile en çok karışan ve tanıda zorluk yaratan hastalıklar polimiyaljiya romatika ve RS<sub>3</sub>PE sendromudur.

Polimiyaljiya romatika ve seronegatif YBRA birbiri ile geçen patolojiler olabilir, zira YBRA klinik bulguları polimiyaljiya romatika ile büyük ölçüde benzerlik gösterebilir. Her iki hastalıkta da omuzda sinovit ve poliartrit atakları görülebilir. Klinik olarak tanı konamayan durumlarda düşük doz steroid tedavisine polimiyaljiya romatikanın verdiği dramatik yanıt gözlenerek tanıdan tedaviye gidilebilir (1).

RS<sub>3</sub>PE, McCarty tarafından tanımlanmıştır ve klinik özelliklerinin çoğu YBRA ile benzerdir. El bilek ve el üzerinde ani olarak gelişen ödem ve sinovit ile tanımlanır. Sabah tutukluğu çok belirgin YBRA'deki gibi ateş ve yorgunluk gibi sistemik semptomlara rastlanmaz. RF çoğunlukla negatiftir, hastaların çoğu erkektir ve HLA B7 grubu pozitifdir (9). Düşük doz tedavi en uygun tedavi şeklidir. Ancak tedavi ne olursa olsun çoğu hasta 1 yıl sonunda remisyona girer. Remisyona gire-



meyen hastalarda ise RA, sistemik lupus eritematozus (SLE) veya vaskülitik sendromlardan biri gelişebilir (1). Daha sonra RA gelişen hastalarda ise erozyon oranı daha az olarak saptanmıştır (18).

## LABORATUVAR

YBRA hastalarında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri GBRA'ya göre daha yüksek, diğer yandan hemoglobin değerleri daha düşük olarak bildirilmiştir (4,5,6, 9,16,12). Romatoid faktör (RF) pozitifliğinin ise bazı çalışmalarda düşük bazı çalışmalarda eşit düzeylerde olduğu bildirilmiştir (4,5,6). RF, sağlıklı genel popülasyonun %5'inde pozitif olabilirken 65 yaş üzeri sağlıklı popülasyonda bu oran %10-15'e çıkabilir (8). Benzer şekilde ESH, 65 yaş üzeri sağlıklı erişkin popülasyonun %20-25'inde yüksek olarak saptanabilir. Ayrıca artan yaşa bağlı olarak organa özgül veya özgül olmayan oto-antikör yapımında artış olabilir. Değişik kas iskelet sistemi bulguları olan yaşlı hastalar ESH yüksekliği, RF ve oto-antikör pozitifliği bulgusuna dayanarak yanlış olarak romatoid artrit tanısı alabilirler. Bu nedenle romatoid artrit ile ilgili laboratuvar tetkikleri yorumlanırken yaşla birlikte yalancı pozitifliğin olabileceği akıldan bulundurulmalıdır. Lopez-Hoyos ve ark.nın yaptığı 57 YBRA, 41 GBRA, 49 polimiyaljiya romatikali hasta ve 24 aynı yaş grubunda sağlıklı kontrolde yaptığı çalışmada, YBRA tanısı koyulmada anti-CCP antikörlerinin duyarlılığı % 61.4, özgüllüğü %100 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada RF'nin YBRA tanısı için duyarlılığı % 54.5, özgüllüğü ise % 83.7 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak YBRA ve polimiyaljiya romatika ayrıncı tanısında anti-CCP antikörlerinin önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir (19). Anti-CCP antikörlerinin bir diğer avantajı da sağlıklı yaşlı popülasyonda ESH gibi yüksekliğinin, RF gibi pozitifliğinin artmamasıdır (20).

Lange ve ark.nın YBRA ile polimiyaljiya romatikanın ayrıncı tanısında ultrasonografinin yerinin araştırdığı prospektif çalışmada YBRA hastalarında simetrik ve inflamasyon bulgularının yoğun olduğu sinovit, subdeltoid bursit ve biceps tendon kılıfında efüzyon saptanmış. Polimiyaljiya romatikali hastalarda ise glenohumeral eklemden tek taraflı inflamasyon, biceps tendon kılıfında inflamasyon ve YBRA'e göre inflamasyon bulgularının çok daha az olduğunu gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak klinik bulguların benzer olduğu vakalarda ayrıncı tanıda ultrasonografinin katkısının olabileceğini önermişlerdir (21).

## TEDAVİ

İleri yaş grubundaki RA'lı hastalar ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet, osteoarroz gibi pek çok ek kronik patolojiye sıklıkla sahiptirler. Bu patolojilerin her biri tek tek kemik, ek-

lem ve kas dokularının fonksiyonunu etkileyebilir. İlerleyen yaşla birlikte yumuşak doku ve yağ yastıkcıklarında meydana gelen atrofi düşme eğiliminin artmasına ve eklem, ligaman ve kemik yapıların daha da zedelenmesine neden olabilir. Depresyon hastanın tedaviye uyumunu etkileyebilir (1). İlaç farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde yaşlanma ile birlikte fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Ek olarak çok sayıda morbiditenin tedavisinde kullanılan çok sayıda ilaç etkileşimleri de yan etkilerin daha çok ortaya çıkmasına neden olabilir. Karaciğer ve böbrek yan etkileri, RA için planlanacak olan ilaç tedavi seçeneklerini etkileyebilir. Gastrointestinal, santral sinir sistemi ve böbrek yan etkilerine karşı daha duyarlı olduklarından YBRA hastalarında SOAİ ilaçları kullanırken özellikle dikkatli olmak gerekmektedir. Hastalık modifiye edici ilaçların içinde hem etkinliği ve hem de yan etki görülmeden en uzun süre kullanılabilen ilaç olması nedeniyle metotreksat oldukça emniyetli bir ilaçtır (22). YBRA'in en az GBRA kadar aktif seyrettiği kabul edilirse hastalık aktivitesini baskılamak için ilk tercih edilecek ilaçlardan biri metotreksat olabilir. Yaşlı hastalarda hastalık modifiye ilaçların gençlere göre daha fazla yan etki oluşturduğuna dair kesin veri yoktur. Ancak yine de yaşlı hastalarda yukarıda belirtilen nedenlerden ötürü yakın kontrol altında hastalık modifiye edici ilaçları kullanmak uygun olur. Saag ve ark.nın yayınladıkları metanaliz sonucunda 7 ay gibi ortalama uzunlukta kortikosteroid verilmesinin hastalık modifiye edici ilaçlar kadar hatta daha fazla etkin olduğu bildirilmiştir. Yaşlı hastalarda kortikosteroid tedavisine başlarken yarar zarar oranı ve hastanın mevcut ek kronik hastalıkları (diyabet, osteoporoz) göz önüne alınmalıdır (23).

## KAYNAKLAR

1. Yazıcı Y, Paget SA: Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 517- 526.
2. 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.
3. Kerr LD: A review of rheumatoid arthritis in older patients *Geriatrics* 2004; 59: 32-35.
4. Mavragani CP, Moutsopoulos HM: Rheumatoid arthritis in the elderly. *Experimental Gerontology* 1999; 34: 463-471.
5. Deal CL, Meenan RF, Goldenberg DL, Anderson JJ, Sack B, Pastan RS, Cohen AS: The clinical features of elderly onset rheumatoid arthritis. A comparison with younger-onset disease of similar duration. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 987-94.
6. 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 rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991. 18: 1285-9.



7. Hellier JP, Eliaou JF, Daures JP, Sany J, Come B: HLA-DRB1 genes and patients with late onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 531-3.
8. Kavanaugh AF: Rheumatoid arthritis in the elderly: is it a different disease? *Am J Med* 1997; 103(6A): S40-48.
9. Naranayan K, Rajendran CP, Porkodi R, Madhavan R: Late onset reumatoid arthritis: a clinical and laboratory study. *JAPI* 2001; 49: 311-313.
10. Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A, Govoni M, Trotta F: Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: S49-50.
11. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K ve ark: Onset of symptoms of rheumatoid arthritisin relation to age, sex, and menapusal transition. *J Rheumatol* 1990; 17: 1620-22.
12. Schaardenburg D, Hazes JMW, de Boer A: Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* 1993; 20: 45-52.
13. Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, Rizzi E, Rossini P, Todesco S: Synovial fluid levels of proinflammatory interleukins and their inter-relationships in elderly vs younger onset rheumatoid arthritis. *Aging* 1996; 8: 277-81.
14. Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE: The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. *J Rheumatol* 2004;31:207-13.
15. Samant R, Joshi VR: Late onset rheumatoid arthritis. *JAPI* 2001; 49: 309-310.
16. 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* 1999; 38: 228-234.
17. Peltonia R, Leirisalo M, Hevne TR, Paimela L: Effects of age on three year outcome in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:638-43.
18. Bhakta BB, Pease CT: Late-onset rheumatoid arthritis: is pitting oedema of the hands at onset a good prognostic indicator? *Br J Rheumatol* 1997; 36:214-219.
19. Hoyos-Lopez M, de Alegria R, Blanco R, Crespo J, Pena, Valverde-Rodriguez V, Martinez-Taboada M: Clinical utility of anti-CCP antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* 2004; 43: 655-657.
20. Palosuo T, Tilvis R, Strandber T, Aho K: Filaggrin related antibodies among the aged. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:261-3.
21. Lange U, Piegsa M, Teichmann J, Neeck G: Ultrasonography of the glenohumeral joints- a helpful instrument in differentiation in elderly onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatol Int* 2000; 19:185-9.
22. Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C: Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2000; 39:975-81
23. Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S: Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1818-25.