

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Palindromik Romatizma Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri: Seropozitif ve Seronegatif Hastalar Arasında Fark Var mı?

Neslihan GÖKÇEN, Ayten YAZICI, Ayşe ÇEFLE

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli.

ÖZET

Palindromik romatizma (PR), eklemlerde kalıcı hasara neden olmaksızın alevlenmeler şeklinde ağrı, şişlik ve eritem ile karakterize klinik bir sendromdur. Literatürde, PR hastalarının %39-68'inde Romatoid faktör (RF) ve antisiklik sitriline peptid (anti-CCP) antikor pozitifliği bulunmaktadır. Literatürde seropozitif ve seronegatif PR hastalarının klinik özelliklerini karşılaştıran çok az çalışma olup hala aydınlatılmamış birçok nokta vardır. Bu çalışmada kliniğimizde takipli PR tanılı hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi, seropozitif ve seronegatif PR hastalarının karşılaştırılması planlandı. Çalışma retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. Otuz bir hasta tarandı ve dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan 21 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 43 yıl, ortalama takip süreleri 18 ay ve ortalama alevlenme süresi 3 gündü. Seronegatif grupta 12 hasta yer alırken seropozitif grupta 9 hasta mevcuttu. Seropozitif grubun ortalama yaş değeri daha yüksekti (55 yıl vs 42 yıl, $p=0,023$). Alevlenme süresi ve sigara içme süresi seropozitif grupta daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Sırasıyla, 4 gün vs 2 gün ve 28,3 paket/yıl vs 9,7 paket/yıl). Eşlik eden komorbiditeler seronegatif hastalarda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ortalama lenfosit değerleri ise seropozitif grupta anlamlı daha yüksekti ($p=0,037$). Sonuç olarak, seropozitif PR hastalarının ortalama yaşları negatif olan hastalara göre daha yüksek olduğu ve ortalama lenfosit değerlerinin seropozitif hastalarda daha yüksek olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Antisiklik sitriline peptid. Romatoid faktör. Romatoid artrit. Palindromik romatizma.

Clinical Characteristics of Patients with Palindromic Rheumatism: Is There any Difference Between Seronegative and Seropositive Patients?

ABSTRACT

Palindromic rheumatism (PR) is a clinical entity, which is characterized by remittent flares of pain, swelling and erythema around the joints that do not lead to persistent damage. In the literature, the frequencies of rheumatoid factor (RF) positivity and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody positivity have been reported as 39-68% in patients with PR. To our knowledge, studies investigating the comparison of clinical features of seronegative and seropositive patients are scarce. We aimed to assess demographic data and clinical characteristics of PR patients who followed in our clinic and to compare these features between seronegative and seropositive patients. The current study was designed as retrospective and cross-sectional. Thirty-one patients were screened and 21 patients who met the inclusion and exclusion criteria were included in the study. The median age, median follow-up duration, and median flare duration were 43 years, 18 months, and 3 days, respectively. Twelve patients were in seronegative group while 9 patients were in seropositive group. The median age was higher in seropositive patients than in seronegative patients (55 vs. 42 years, $p=0.023$). Even though the duration of flare and smoking cigarette were higher in seropositive group, there was not statistically significant difference between groups (4 vs. 2 days and 28.3 vs. 9.7 packs/years, respectively). Comorbidities were common in seronegative patients but there was not statistically significant difference between groups. Mean lymphocyte count was statistically significantly higher in seropositive group ($p=0.037$). In conclusion, the median age and mean lymphocyte count were higher in seropositive group than in seronegative group.

Key Words: Anti-cyclic citrullinated peptide. Rheumatoid factor. Rheumatoid arthritis. Palindromic rheumatism.

Geliş Tarihi: 26.Aralık.2021

Kabul Tarihi: 04.Şubat.2022

Dr. Neslihan GÖKÇEN
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı,
Kocaeli.
Tel: 0505 258 62 75
E-posta: drngokcen@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgisi:

Neslihan GÖKÇEN: 0000-0003-3022-493X
Ayten YAZICI: 0000-0003-2167-4509
Ayşe ÇEFLE: 0000-0002-3273-7969

Palindromik romatizma (PR), eklemlerde kalıcı hasara neden olmayan, alevlenmeler şeklinde ağrı, şişlik ve eritem ile karakterize klinik bir sendromdur. Alevlenme sıklıkla monoartikülerdir ve genellikle bilekler, metakarpofalangeal eklemler ve proksimal interfalangeal eklemler, dizler ve omuzlar gibi romatoid artrit (RA) etkilediği eklemleri etkiler¹. Sıklığının RA'dan daha az olduğu tahmin edilmektedir (PR/RA=1/20)^{2,3}. On yıl boyunca takip edilen 4900 kas-iskelet sistemi şikayeti olan hastanın geriye dönük tarandığı kohortta, 127 (%2,6) hastada PR saptandığı bildirilmiştir^{3,4}. Yeni yayınlanan,

toplum bazlı Kore kayıt kütüğüne göre, PR'nin insidansı 7,02/100,000 kişi-yılı (erkeklerde 6,22 ve kadınlarda 7,80) olarak rapor edilmiştir⁵. PR, her iki cinsiyeti etkilemekle birlikte kadınlarda daha sık görülmektedir. Hastalık başlangıcı, sıklıkla 40-45 yaş arasındadır³.

PR patogenezinde hem otoimmün hem de otoinflamatuvar süreçlerin yol aldığı tahmin edilmektedir. PR'li hastalarda RA'dakine benzer otoantikor profili varlığı saptanmıştır. PR hastalarının %39-68'inde Romatoid faktör (RF) ve antisiklik sitriline peptid (anti-CCP) antikor pozitifliği bulunmaktadır^{6,7}. Bunun yanı sıra, PR ve RA hastalarında anti-karbamile protein antikorlarının (Anti-CarP) değerlendirildiği bir çalışmada, PR hastalarında bu antikorun %24, RA hastalarında ise %64 oranında olduğu görülmüştür⁸. Bu nedenle, PR'nin prelinik bir RA formu olabileceği veya farklı B hücre yanıtları sonrasında kalıcı poliartrite ilerlemeyen bir form olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, PR klinik ve görüntülemesi, RA'dan önemli farklılıklar gösterir. PR'yi tanımlayan alevlenmeler, otoimmün bir fenotip için tipik değildir, otoinflamatuvar bir süreçle daha yakından ilişkili görünmektedir^{6,7}. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), MEFV genindeki mutasyonların bir sonucu olan ve en sık görülen kalıtsal otoinflamatuvar hastalıktır. PR hastalarında MEFV gen mutasyonu ve otoantikorları inceleyen bir çalışmada, hastaların %12'sinde MEFV gen mutasyonu saptanmış ve otoantikor (Anti-CCP) negatif olan hastalarda MEFV gen mutasyonunun daha sık olduğu (%23) bulunmuştur⁹. Yeni yayınlanan bir çalışmada ise, PR hastaların %26,3'ünde MEFV gen mutasyonu saptanırken (otoantikor negatif), MEFV gen mutasyonu olmayanların %23'ünde otoantikor (RF/Anti-CCP) pozitifliği saptanmıştır¹⁰. Bu çalışmalarda, otoantikor pozitifliği olmayan PR hastalarının etiolojisinde otoinflamasyonun rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır^{7,9}. Sonuç olarak, PR otoimmün ve otoinflamatuvar karaktere sahip overlap bir tablo olarak düşünülmektedir⁶.

Literatürde, PR ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Subgrup analizleri ile karşılaştırma yapan az sayıda çalışma olmasına rağmen, seropozitif ve seronegatif PR hastaları arasında fenotipik ve genotipik farklılıkları araştırmayı hedefleyen çalışmalar bulunmamaktadır^{6,7}. Bu çalışmada kliniğimizde takipli PR tanılı hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi, seropozitif ve seronegatif PR hastalarının karşılaştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma dizaynı ve Hasta popülasyonu

Çalışma retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. 1995-2021 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniğine başvuran ve PR tanısı konulan hastalar tarandı. Hannonen tanı kriterlerini karşılayan¹¹, en az 3 ay poliklinik takibine gelen hastalar çalışmaya dahil edildi. Takipleri sırasında RA ve diğer bağ dokusu hastalıkları için tanı/sınıflama kriterlerini karşılayan hastalar dışlandı. 31 hasta tarandı ve dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan 21 hasta çalışmaya alındı (Şekil 1). Çalışmanın yürütülebilmesi için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı.



Şekil 1.
Akış şeması

Verilerin toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların standart bir veri formuna göre sosyo-demografik verileri, ek hastalıkları, geliş şikayetleri ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Tutulan eklem bölgeleri not edildi. Başvuru sırasında ölçülen hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), anti-nükleer antikorlar (ANA), RF ve anti-CCP değerleri kaydedildi. Hastalara tanı sonrasında başlanan tedaviler not edildi.

Palindromik Romatizma ve Otoantikolar

Biyostatistiksel analiz

İstatistik analizler SPSS IBM versiyon 20.0 kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılarak hastaların klinik verilerinin analizi yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov normalite ile değerlendirildi. Değerler ortanca (çeyrekler arası aralık), ortalama±standart sapma veya n (%) olarak verildi. Dağılıma ve sürekli/kategorik veri olmasına göre karşılaştırmalar, Mann-Whitney U test, Independent Sample T test ve Fisher's exact test yardımı ile yapıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 21 hasta (K=9, E=12) dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 43 yıl olup takip süreleri 18 aydı. Ortanca tanıda gecikme süreleri 12,0 (4,0-48,0) aydı. Yedi hastanın (%33,3) komorbiditeleri (4 hasta hipotiroidi, 1 hasta vitiligo, 1 hasta hipertansiyon ve 1 hasta talasemi minör) vardı. Dokuz hasta (%42,9) aktif sigara içiyordu. Bir hasta (%4,8) monoartrit, 6 hasta (%28,6) oligoartrit ve 14 hasta (%66,7) poliartrit kliniği ile başvurdu. Ortanca alevlenme süresi 3 gündü. Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar verileri değerlendirildi. Hastaların beyaz küre değeri $8,37 \pm 2,0 \times 10^3/\text{mcL}$, nötrofil $5,10 \pm 1,5 \times 10^3/\text{mcL}$, lenfosit $2,47 \pm 0,8 \times 10^3/\text{mcL}$, hemoglobin $13,54 \pm 1,4 \text{ mg/L}$ ve trombosit $282,267 \pm 47,5 \times 10^3/\text{mcL}$ idi. Hastaların hiç birinde sitopeni saptanmadı. Ortanca eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri sırası ile $14,0 (6,5-19,0) \text{ mm/saat}$ ve $4,9 (2,5-10,2) \text{ mg/L}$ idi. İki hastada (%9,5) ESH yüksek iken 9 hastada (%42,9) CRP yüksek bulundu. Ayrıca, 9 hastada (%42,9) anti-CCP pozitifliği saptandı. RF pozitifliği de 10 hastada (%47,6) mevcuttu. Toplam 10 hastada seropozitiflik saptanırken, bu 10 hastanın 9'unda hem anti-CCP hem RF pozitif idi, 1 hastada ise sadece RF pozitif idi. Ayrıca 6 hastada (%28,6) anti nükleer antikor (ANA) zayıf pozitif idi. Bu hastalarda bağ doku ile ilgili klinik saptanmadı.

Seropozitif ve seronegatif hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo I'de verilmiştir. Buna göre, seropozitif grubun ortanca yaş değeri daha yüksekti ($p=0,023$). Alevlenme süresi ve sigara içme süresi seropozitif grupta daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Eşlik eden komorbiditeler seronegatif hastalarda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ortalama lenfosit değerleri ise seropozitif grupta anlamlı daha yüksekti ($p=0,037$).

Tablo I. Seropozitif ve seronegatif palindromik romatizma hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

	Seronegatif grup (n=12)	Seropozitif grup (n=9)	p
Yaş (yıl)	42,0 (26,3-46,0)	55,0 (33,5-58,5)	0,023
Cinsiyet (K/E)	6 (50,0)/ 6 (50,0)	3 (33,3)/ 6 (66,7)	0,660
Artrit tipi			
Monoartrit	1 (8,3)	-	0,532
Oligoartrit	4 (33,3)	2 (22,2)	
Poliartrit	7 (58,3)	7 (77,8)	
Takep süresi (ay)	14,5 (10,3-41,5)	12,0 (5,0-132,0)	0,917
Alevlenme süresi (gün)	2,0±0,6	4,0±2,6	0,914
Mesleki durum			
Çalışıyor	9 (75,0)	5 (55,6)	0,350
Ev hanımı-Emekli	3 (25,0)	4 (44,4)	
Medeni durum			
Evlü	1 (8,3)	1 (11,1)	1,000
Bekar	11 (91,7)	8 (88,9)	
Komorbidite varlığı	6 (50,0)	1 (11,1)	0,159
Hipotiroidi	4 (33,3)	-	
Hipertansiyon	-	1 (11,1)	
Vitiligo	1 (8,3)	-	
Talasemi Minör	1 (8,3)	-	
Sigara	6 (50,0)	3 (33,3)	0,660
Sigara içme süresi (paket/yıl)	9,7±10,2	28,3±22,5	0,118
LABORATUVAR			
Beyaz küre ($\times 10^3/\text{mcL}$)	8,1±1,6	9,5±3,3	0,157
Nötrofil ($\times 10^3/\text{mcL}$)	5,2±1,3	5,3±2,3	0,683
Lenfosit ($\times 10^3/\text{mcL}$)	2,2±0,5	3,4±1,0	0,037
Hemoglobin (mg/L)	14,0±1,7	13,1±2,0	0,807
Trombosit ($\times 10^3/\text{mcL}$)	280,133±55,8	297,000±38,2	0,266
ESH (mm/saat)	11,3±5,5	21,7±26,3	0,483
CRP (mg/L)	9,3±7,7	4,8±3,5	0,434
TEDAVİ			
MP+Hidroksiklorokin	9 (75,0)	3 (33,3)	0,172
MP+Metotreksat	2 (16,7)	2 (22,2)	
MP+Leflunomid	-	1 (11,1)	
MP+Salazopirin	1 (8,3)	-	
MP+Metotreksat+Hidroksiklorokin	-	2 (22,2)	
MP+Salazopirin+Hidroksiklorokin	-	1 (11,1)	

ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, Anti-CCP: Anti-siklik sitrillenmiş peptid, RF: romatoid faktör, MP: metilprednizolon

Değerler ortanca (çeyrekler arası aralık), ortalama±standart sapma veya n (%) olarak verilmiştir.

Sırası ile değerler, Mann-Whitney U test, Independent Sample T test ve Fisher's exact test yardımı ile karşılaştırılmıştır.

Tartışma ve Sonuç

PR, belirgin bir klinik ve görüntüleme fenotipine sahip olup RA'nın tekrarlayan ve düzelen bir formu olarak düşünülemez. Bu hastalarda da RF ve anti-CCP pozitifliği saptanabilmektedir. Bildiğimiz kadarı ile, literatürde seropozitif ve seronegatif hastaların

karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, seropozitif PR hastalarının ortanca yaşları negatif olan hastalara göre daha yüksek bulundu. Seropozitif hastaların alevlenme süresi, sigara içme süreleri daha uzun ve seronegatif hastaların daha fazla komorbiditeleri olmasına rağmen gruplar arası istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Ortalama lenfosit değeri seropozitif hastalarda daha yüksekti. Diğer demografik, klinik ve laboratuvar bulguları arasında fark saptanmadı.

Çalışmamızda, seropozitif hastalarının ortanca yaşları yüksek gözlemlendi. PR hastalarının MEFV gen mutasyonu ve otoantikör varlığına göre subgruplara ayıran ve karşılaştıran bir çalışmada, seropozitif hastaların yaşlarının MEFV gen mutasyonu pozitif olan hastalara göre daha fazla olduğu, atak sürelerinin benzer olduğu (<3 gün) fakat seropozitif grupta daha çok el bilek ve el eklemleri tutulurken MEFV gen mutasyonu olan grupta diz eklemlerinin tutulduğu saptandı¹⁰. Bununla birlikte, Cabrera-Villalba ve ark., anti-CCP pozitif olan PR hastalarının daha erken hastalık başlangıç yaşı, kısa atak süresi (<3 gün) ve daha az diz eklem tutulumu ile ilişkili olduğunu öne sürdüler¹². Genellikle, PR bulguları 40-45 yaş arasında başlamaktadır³.

Seropozitif hasta grubunda alevlenme süreleri, negatiflere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha uzun bulundu. Genel olarak, ataklar birkaç saat ile 3 gün arası (sıklıkla 24-48 saat) sürer. Nadir de olsa, bir haftadan uzun süren ataklar tanımlanmıştır³. RF pozitif PR hastalarında ataklar ciddi seyrederken anti-CCP pozitif PR hastalarında 72 saatten kısa süren ataklar kaydedilmiştir^{11,12}. Cuervo ve ark. yaptığı çalışmada, MEFV gen mutasyonu ve seropozitif PR olan hasta gruplarında atak süresi 72 saatten kısa sürerken hem MEFV gen mutasyonu hem de otoantikör pozitifliği saptanmayan grupta atak süreleri 3 günden daha uzun bulunmuştur¹⁰. Ayrıca, Khabbazi ve ark. yaptığı çalışmada, Anti-CCP pozitif PR hastalarında sık ama kısa ataklar tanımlanmıştır^{6,13}. Bizim hastalarımızda da, seropozitif grupta ortalama atak süresi 4 gün iken seronegatif grupta 2 gün idi.

Gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmasa da, sigara içenlerin sayısı seronegatif PR grubunda daha fazla olmasına rağmen sigara içme süreleri seropozitif PR grubunda daha uzundu. Mankia ve ark. yaptığı prospektif bir kohort çalışmada PR hastaları, yeni başlangıçlı RA hastaları ve anti-CCP pozitif kas iskelet sistemi şikayetleri olan hastalarının ultrason görüntülerini karşılaştırılmış, PR hastalarının %39'u, RA hastalarının %29'u ve anti-CCP pozitif grubun %21'inin sigara içmekte olduğu bu gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmaya dahil edilen PR hastalarının %48'inde RF pozitifliği ve %68'inde anti-CCP pozitifliği mevcuttu¹⁴. Ayrıca, çalışmamızda gruplar arası istatistiksel anlamlı bir fark olmasa da seronegatif hastaların daha fazla

komorbiditeleri olduğu bulundu. Chen ve ark. yaptığı ulusal, toplum bazlı, kohort çalışmada, PR olan ve olmayan hastalar Charlson komorbidite indeksi ile değerlendirilmiş ve PR olan hastaların komorbiditelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat bu çalışmada, ne RF ne de anti-CCP değerlendirildiği için PR hastaları için subgrup analizi yapılmamıştır¹⁵. Çalışmamızda, ortalama lenfosit değeri seropozitif hastalarda daha yüksekti. PR hastalarının laboratuvar değerlerini inceleyen bir çalışmada, tam kan sayımı değerlerinin normal aralıklarda olduğu belirtildi¹³. Fakat, bildiğimiz kadarı ile literatürde seropozitif ve seronegatif PR hastalarının değerlerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Seropozitif ve seronegatif PR hastalarının klinik ve laboratuvar verilerini karşılaştıran az sayıdaki çalışmalardan biri olması çalışmamızın güçlü tarafıdır. Bununla birlikte, çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışma dizaynımız retrospektif kesitsel olarak planlandığı için seropozitif ve seronegatif PR hastalarının progresyonu ile ilgili kapsamlı bilgi verilemedi. Hasta sayımız ileri istatistiksel analizleri yapmak için yeterli değildi. Ayrıca PR'yi tanımlayan spesifik bir tanı testi olmadığı için PR tanısı hastanın tıbbi geçmişine, fizik muayenesine, kan tetkikleri ve görüntüleme testlerine göre konuldu.

Sonuç olarak, retrospektif-kesitsel çalışmamızda hastalarımızın %47,6'sında RF ve %42,9'unda anti-CCP antikör pozitifliği mevcuttu. Hastalarımızı seropozitif ve seronegatif PR olarak karşılaştırdığımızda, seropozitif PR hastalarının ortanca yaşları negatif olan hastalara göre daha yüksek olduğu ve ortalama lenfosit değerlerinin seropozitif hastalarda daha yüksek olduğu bulundu. Anti-CCP/RF pozitif ve negatif bulunan daha geniş hasta gruplarında genotipik ve fenotipik farklılıkların araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 27.09.2021

Karar No: GOKAEK-2021/16.22

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: NG, AY, AÇ; Veri toplama ve işleme: NG; Analiz ve verilerin yorumlanması: NG, AY, AÇ; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: NG, AY

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makalemiz çalışmalarına finansal destek sağlanmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Mankia K, Emery P. Palindromic rheumatism as part of the rheumatoid arthritis continuum. Nat Rev Rheumatol. 2019

Palindromik Romatizma ve Otoantikorlar

- Nov;15(11):687-695. doi: 10.1038/s41584-019-0308-5. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31595059.
2. Pasero G, Barbieri P. Palindromic rheumatism: you just have to think about it! *Clin Exp Rheumatol.* 1986;4(3):197–199.
 3. Sanmartí R, Haro I, Cañete JD. Palindromic rheumatism: a unique and enigmatic entity with a complex relationship with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021 Apr;17(4):375-384. doi: 10.1080/1744666X.2021.1899811. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33666522.
 4. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Jhangri GS, Ramos-Remus C, Russell AS, Suarez-Almazor ME. Prognostic factors for the development of rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism. *J Rheumatol.* 1999;26(3):540-545.
 5. Ahn JK, Hwang J, Seo GH. Incidence and risk of developing rheumatic diseases in 19,724 patients with palindromic rheumatism in South Korea: A nationwide population-based study. *Joint Bone Spine.* 2021;88(3):105128. doi:10.1016/j.jbspin.2020.105128
 6. Mankia K, Emery P. Palindromic rheumatism as part of the rheumatoid arthritis continuum. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(11):687-695. doi:10.1038/s41584-019-0308-5
 7. Sanmartí R, Frade-Sosa B, Morlà R, et al. Palindromic Rheumatism: Just a Pre-rheumatoid Stage or Something Else?. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:657983. Published 2021 Mar 25. doi:10.3389/fmed.2021.657983
 8. Castellanos-Moreira R, Rodriguez-Garcia SC, Cabrera-Villalba S, et al. Anti-carbamylated protein antibody isotype pattern differs between palindromic rheumatism and rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20978139. Published 2020 Dec 10. doi:10.1177/1759720X20978139
 9. Cañete JD, Arostegui JI, Queiró R, et al. An unexpectedly high frequency of MEFV mutations in patients with anti-citrullinated protein antibody-negative palindromic rheumatism. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2784-2788. doi:10.1002/art.22755
 10. Cuervo A, Sanmartí R, Ramírez J, et al. Palindromic rheumatism: Evidence of four subtypes of palindromic-like arthritis based in either MEFV or rheumatoid factor/ACPA status [published online ahead of print, 2021 Jun 5]. *Joint Bone Spine.* 2021;88(6):105235. doi:10.1016/j.jbspin.2021.105235
 11. Hannonen P, Müttönen T, Oka M. Palindromic rheumatism: a clinical survey of sixty patients. *Scandinavian J Rheumatol.* 1987;16(6):413–420.
 12. Cabrera-Villalba S, Ramirez J, Salvador G, et al. Is there subclinical synovitis in patients with palindromic rheumatism in the intercritical period? A clinical and ultrasonographic study according to anticitrullinated protein antibody status. *J Rheumatol.* 2014;41 (8):1650–1655.
 13. Khabbazi A, Hajjaliloo M, Kolahi S, Soroosh M, Esalatmanesh K, Sharif S. A multicenter study of clinical and laboratory findings of palindromic rheumatism in Iran. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(4):427-430. doi:10.1111/j.1756-185X.2012.01739.x
 14. Mankia K, D'Agostino MA, Wakefield RJ, et al. Identification of a distinct imaging phenotype may improve the management of palindromic rheumatism. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):43-50. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214175
 15. Chen HH, Chao WC, Liao TL, Lin CH, Chen DY. Risk of autoimmune rheumatic diseases in patients with palindromic rheumatism: A nationwide, population-based, cohort study. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201340. Published 2018 Jul 26. doi:10.1371/journal.pone.0201340

