

Farklı Tanılar Alan Mikst Konnektif Doku Hastalığı

Müferret ERGÜVEN (**), Yasemin KATIÖZ (*), Betül ÇAKIR (*), Erkan ÇAKIR (*), Sevil ÖZÇAY (***)

SUMMARY

Mixed Connective Tissue Disease Previously Misdiagnosed as Various Disorders

Mixed connective tissue disease is an autoimmune multisystemic disease which is presented rarely in the childhood period. It is characterised by overlapping clinical features similar to those of SLE, Scleroderma and Polymyositis/Dermatomyositis and very high titers of circulating antinuclear antibody to a nuclear ribonucleoprotein (RNP) antigen. Hence it can be sometimes misdiagnosed as JRA, SLE or Scleroderma. This case is reported both because of this property and rare presentation in the childhood period.

Key words: *Mixed connective tissue disease*

Anahtar kelimeler: *Mikst konnektif doku hastalığı*

Mikst konnektif doku hastalığı (MKDH) nedeni bilinmeyen, kendine özgü otoantikörleri bulunan, tüm romatolojik hastalıkların klinik ve laboratuvar bulgularını gösterebilen, çocukluk çağında çok nadir tanımlanan multisistemik otoimmün bir hastalıktır. SLE, skleroderma, polimiyozit, romatoid artrit (RA)'e benzeyen poliartrit, gözyaşı ve tükrük bezlerinin tutulumu ile giden Sjögren sendromu gibi romatolojik hastalıkların klinik ve laboratuvar bulgularını aynı anda içerdiğinden "mikst" konnektif doku hastalığı adı verilmiştir. Nükleik asitleri kırdığı bilinen ribonükleoprotein (RNP) yüksek titrelerde tespit edilmesi bu hastalığa özgüdür. Tanı, klinik bulgular ve RNP antikor varlığıyla konur. Hastalar başlangıçta diğer romatolojik hastalıkların tanısını alıp uzun süreli takiple MKDH tanısını alabilmektedir. Çocukluk döneminde çok nadir görülen ve bazen uzun yıllar takip sonucu tanı konulabilen bu hastalık bir olgu nedeniyle literatür eşliğinde sunuldu.

OLGU

3 yıldır kliniğimizde önce RF (+) sistemik bulgularla seyreden RA, ardından lupus olarak takip ettiğimiz, lenfoma ile ayırıcı

tanısını yaptığımız, 12 yaşındaki erkek hasta; yüksek ateş, döküntü, yürüyememe, yaygın kas ve eklem ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde 39°C (A) ateş, gövdede makülopapüler kaşıntısız döküntü, göz kapakları üzerinde heliotropik raş, ellerde ödem ve Reynoud fenomeni mevcuttu. Bilateral el ve ayak bileklerinde, dizlerde şişlik, ısı artışı ve hareket kısıtlılığı vardı. Laboratuvar tetkiklerinde; tam idrar tahlilinde mikroskopik hematüri ve proteinüri, hemogramında Hb 9.4 g/dl, Hct % 28.3, BK 5400/mm³, MCV 94, trombosit 285.000/mm³ olarak bulundu, biyokimyasında CPK 685 İÜ ve LDH 1250 İÜ olması dışında normaldi. Romatolojik belirteçlerden AMA (+), anti SM (-), anti ds DNA (-) ve serum RNP antikor (+) bulundu. Deri biyopsisinde kompleman birikimi ve SLE'nin kütanöz tutulumu ile uyumlu bulguları vardı. Yapılan renal biyopside mezenkimde matriks ve hücre artışı gözlemlendi. Solunum fonksiyon testlerinde FVC % 61, FVC:1 % 85 olarak tespit edildiği için istenilen pulmoner sintigrafide düşük perfüzyon saptandı. Klinik ve laboratuvar bulguları ile MKDH tanısı konan hasta halen düşük doz steroid ile 5 yıldır sorunsuz olarak takip edilmektedir.

TARTIŞMA

MKDH, tüm kollajen doku hastalıklarının klinik ve laboratuvar bulgularıyla karşımıza çıkabilen nedeni bilinmeyen, çocukluk çağında çok nadir görülen multisistemik, otoimmün bir hastalıktır. Bu hastaların çoğu ilk tanı olarak bu konnektif doku hastalıklarından birisini almış, devam eden takipleri sonucu eklenen bulgularla mikst konnektif doku hastalığı tanısı konulabilmiştir. Japonya'dan Takei ve ark.'nın bildirdiği 3 yaşında poliartiküler 3 RA tanısı ile izlenen kız çocuğu aspirin tedavisine cevap vermiş ve 1 sene sonunda herhangi bir şikayet kalmamıştı. Ancak, 10 sene sonra hastada diz ve kalça eklemde ağrı ve Reynoud fenomeni gelişti. Laboratuvar tetkiklerinde hipergamaglobulinemi, AMA (+)'liği, anti-DMA antikor (+)'liği ve anti RNP antikor (+)'liği, yüksek CPK ve EMG'de polimiyozit bulgularıyla MKDH tanısı aldı. Bu olgu ile JRA tanısı konulan hastaların düzenli ve periyodik takiplerinin uzun senelerce yapılması gerektiği vurgulandı (2). Tayvan-

'dan Yang ve ark.'nın bildirdiği 2 olgu ilk başta JRA ve SLE tanılarıyla izlendi. İlk olgu olan 10 yaşındaki kız hasta geçici eklem ağrıları nedeniyle JRA tanısı almış, ancak takipteki 3 sene zarfında kas zayıflığı ile beraber karaciğer enzimleri ve CPK yüksekliği göstermiş; sklerodaktili, Reynoud fenomeni, heliotropik raş ve yüksek AMA ve RNP antikor titresini bulguları ile MKDH tanısı almıştır. Diğer olgu 13 yaşında yine kız hasta; 9 yaşından beri alevlenen-sönen LAP, artralji, perikardiyal effüzyon ve parolitik ileus atakları nedeniyle SLE tanısı ile izlenmekteyken Reynoud fenomeni, sklerodaktili, proteinüri, hipertansiyon ve yüksek AMA ve RNP antikorları tespit edilerek MKDH tanısı almıştır. Bu 2 olgu nedeniyle MKTH'nın aslında pediatrik yaş grubunda nadir bir hastalık olduğu, ancak tanıda dikkatli takibin önemi vurgulanmıştır (3).

MKDH diğer konnektif doku hastalıklarının klasik özelliklerini göstermekle beraber Reynoud fenomeni, elde ödem, artrit, miyozit ve sklerodaktili gibi bulguların olması bu hastalık için aranması gereken özelliklerdir. Hastalarda anti-RNP bulunmasa dahi, bu klinik bulguların varlığı MCTP tanısını yüksek oranda düşündürür. Japonya'dan Yokota ve ark.'nın MKDH tanısı almış 66 olguda ön planda vurgulanan Reynoud fenomeni ve anti RNP antikor (+)'liği dışında parmaklarda şişlik, yüzde ödem, poliartralji gibi klinik bulgular ve RF (+)'liği, hipergamaglobulinemi, kas enzimlerinde yükseklik gibi laboratuvar bulgularının bulunduğu bildirilmiş ve MKDH'nın diğer konnektif doku hastalıkları gibi kendine özgü bulguları ile başlı başına farklı bir hastalık olduğu belirtilmiştir (4).

Romatoid artrit sonra en şiddetli eklem tutulumu MKDH'da bulunur, simetrik ve poliartiküler tiptedir. Hastaların % 5'inde SLE'nin dejeneratif artropatisine benzeyen artrit görülür. Hastamız üst ve alt ekstremitelerde simetrik artrit bulgusu olduğundan, ilk 3 yıl RF (+) poliartiküler RA ve ardından sistemik RA tanısı ile izlendi ve ekstremitelerde dejeneratif değişiklikler gözlenmedi. Ellerdeki ödem hastalığın karakteristik bir bulgusu olup, nedeni tam olarak bilinmemekle beraber steroid tedavisine iyi cevap vermektedir. Fizik muayenede parmağın 2. falanksına bastırıldığında gode bırakması tipiktir. Şiddetli olgularda sosis parmak görünümü vardır. Bu bulgu, hastalığın aktivitesiyle ilişkili değildir. Hastamızın 3 yıllık takibinin ardından ellerinde ödem ortaya çıktı, ancak hiçbir zaman sosis parmak görünümü yoktu. Reynoud fenomeni hastalığın ilk belirtir

lerinden biri olarak karşımıza çıkar. Ellerin soğuktan korunması, kış aylarında eldiven giyilmesi tedavide en önemli faktör olup, gerekirse steroidler kullanılmaktadır. Hastamızda da Reynoud fenomeni mevcuttu ve soğuktan koruma ve düşük doz steroidle kontrol altına alınmıştı. MKDH'da kas tutulumu sıklıkla mevcuttur. Hafif olguların gözden kaçmaması açısından dikkatli bir fizik muayene yapılmalı, serum kas enzimlerine bakılarak seçilen olgularda EMG ve kas biyopsisi düşünülmelidir (1,6). Olgumuzdaki yaygın kas ağrısı nedeniyle istenen CPK ve LDH değerleri oldukça yüksek olarak tespit edildi. Genellikle göz kapaklarındaki heliotropik raş miyopatiye eşlik etmektedir.

Bu özelliklerin dışında hastalığı diğer konnektif doku hastalıklarından ayıran şikayet ve bulgular da vardır. Nefrotik sendrom olmaksızın alna bastırıldığında gode bırakan yüz ödemi hastalığa özgü bir bulgudur. MKDH en sık trigeminal nöralji bulunan konnektif doku hastalığıdır. Ayrıca, lineer ve periartiküler yerleşimli kalsinosis, nazal septum perforasyonu ve el sırtında bulunan multipl romatoid nodüller hastalığa eşlik edebilir.

MKDH hastalığı multisistemik bir hastalık olup hastalar semptomsuz dahi olsalar, gastrointestinal, kardiyopulmoner ve renal tutulum açısından tetkik edilmelidir. Bu hastalarda pulmoner hipertansiyon, interstisyel pnömoni, pulmoner nodül ve restriktif akciğer hastalığı olabilir (1). Bu yüzden, gerekli olgularda solunum fonksiyon testleri uygulanmalıdır. Olgumuzda yapılan solunum fonksiyon testleri sonucunda restriktif tipte akciğer tutulumu ortaya çıkarken, pulmoner sintigrafide düşük perfüzyon değeri saptandı. Renal tutulum ciddi seyrettiğinden, hastaların laboratuvar ve klinik incelemelerinde normal bulgular elde edilse bile, periyodik takipler yapılmalı ve gerekirse biyopsi planlanmalıdır. Hastamızın takipleri esnasında hematürisi devam ettiğinden renal fonksiyonları bozulmamasına rağmen biyopsi planlandı. Renal biyopsi sonucunda mezengial matris ve hücre artışı tespit edildi. Nükleik asitleri kırdığı bilinen RNP'nin yüksek titrelerde tespit edilmesi, bu hastalığa özgüdür. Olgumuzda da anti RNP antikorları yüksek tespit edilmiştir. Bir hastada başlangıçta anti RNP antikor (-), diğer bulgularla MKDH tanısı konulmasa da steroid tedavisi başlanmalıdır. Çünkü, bu tip olguların sonraki takiplerinde anti RNP antikor (+) bulunabilmektedir (1).

Tedavide ilk şikayetler için non-steroid antiinflatuar

(NSAİİ)'lar kullanılabilir. Ancak, prednison öncelikle seçilmesi gereken ilaçtır. Çoğu hastada bulgular prednison tedavisi ile düzelmekte, nadiren 15 mg'ı geçen dozlara ihtiyaç duyulmaktadır. Klinik ve laboratuvar olarak 3-4 haftada düzelme başlar. Tedavi başladıktan sonra semptomsuz seyrettikleri en düşük doz olan 6-7.5 mg/güne inilmeli ve hatta tamamen kesilmelidir. Bu durum, daha çok hastalığın sessiz seyrettiği yaz dönemlerinde olabilmektedir. Sistemik bulguların yanında miyozit, artrit, elde ödem gibi şikayetler de prednison tedavisi ile geçmektedir. Bu hastalar nadiren akut alevlenmeler gösterir ve geçici yüksek doz prednison nadiren gerekir. Ancak, böbrek veya akciğer tutulumunda, dirençli olgularda immunsupresif tedavi gerekebilir. Reynoud fenomeni MCTD'nin ortaya çıkan ilk bulgularındandır ve nedeni bilinmeyen yollarla prednisona iyi cevap verir. Aynı zamanda eller sıcak tutulmalıdır. Bazı hastalarda kış aylarında eldiven kullanılmasıyla yüksek doz prednisona veya diğer ilaçlara gereksinim ortadan kalkmış olur. Reynoud fenomeninde kalsiyum kanal blokeri gibi vazodilatörler iskemik atakların sıklığını, şiddetini ve süresini kısaltmada yararlıdır. Miyozit, eğer varsa, düşük doz prednison'a çabuk cevap verir. Klorakin, D-penisilamin, hidrolazin veya danazol gibi ilaçlar inatçı olgularda dikkatle kullanılmalıdır. Çünkü, bu ajanların kendileri miyopatiye neden olabilmektedir. Eğer artrit öne çıkan bulguysa, sadece NSAİİ yeterli olabilir. Bu gruptan sulin-

lak, böbrekte prostaglandin inhibisyonu etkeni olmadığından tercih edilmektedir. Ancak, ileri safha poliartrit olgularında prednison neredeyse tek seçenek olmaktadır. İnatçı olgularda methotreksat (5-15 mg/hafta) iyi sonuçlar vermektedir. Eldeki ödem prednisona cevabı çok değişkendir. Ancak, glukokortikoidlerin tendon kılıf içine enjeksiyonu uzun süreli tedavi sağlamaktadır. Hastamız, yatışında başlanan yüksek doz steroide kısa zamanda cevap vermiş ve semptomların görülmediği en düşük dozla takip edilmekte ve 3 aylık periyodlarla klinik ve laboratuvar tetkikli kontrol edilmektedir.

MKDH ilk olarak 25 yıl önce tanımlanmıştır. Hastaların prognozu hastalığın çok nadir görünmesi nedeniyle çok iyi açıklanamamıştır.

KAYNAKLAR

1. **Stuart JM, Townes AS, Kang AH:** Collogen autoimmune arthritis. *Annu Rev Immunol* 2:199-218, 1984.
2. **Takei D:** The molecular genetics of systemic lupus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheum* 722-730, 1991.
3. **Yang HM, Russel JK, Pontzer CH:** Superantigens in human disease. *Scientific Amer Apr;* 266:92-95, 98-101, 1992.
4. **Yokota JJ:** The autoimmune diseases. *JAMA* 268:2882-2892, 1992.
5. **Callen JP:** Malignancy in polymyositis. *Clin Dermatol* 2:55-63, 1988.
6. **Briggs DC:** Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet* 338:661-62, 1991.