

Ayırdedilemeyen Bağ Dokusu Hastalığı

Özlem ERÇİN (*), Mümtaz TAKIR (*), Yavuz YALÇIN (*), Süleyman ŞEKER (**), Aytekin OĞUZ (***)

SUMMARY

Undifferentiated Connective Tissue Disease

According to current wisdom, there are five diffuse connective tissue diseases (DCTDs): Systemic lupus erythematosus (SLE), scleroderma (SCL), polymyositis (PM), dermatomyositis (DM) and rheumatoid arthritis (RA). All five classic DCTDs are descriptive syndromes without a "gold standard" for diagnosis and clinical symptoms are not apper altogether. Usually, it takes long time to get well established in. In such cases, the diagnosis is not always so obvious but patient needs to a diagnosis. This is often referred to as undifferentiated connective tissue disease. In some instances, one DCTD evolves into another DCTD over time, or continues same diagnosis, or situation of disease gets lost completely.

Key words: Connective tissue diseases

Anahtar kelimeler: Bağ dokusu hastalıkları

(-), Brusella (-), CRP (+), RF (-) idi.

Ön tanılar arasında; infeksiyon hastalığı (Brusella, tifo, subakut bakteriyel endokardit) bağ dokusu hastalığı (SLE, JRA), sistemik vaskülitler, viral infeksiyonlar (EBV, CMV, HBV, HCV) düşünülen hastadan bunlara yönelik aşağıdaki tetkikler istendi: Monotest, *S.Typhi*, brusella ve viral antikor testleri negatif kaldı. CRP, C3, T3-T4-TSH, RF normal sınırlardaydı. CPK iki katı artmış, SGOT=132 U/L, SGPT=27 U/L, sedimentasyon =130 mm/sa idi.Yapılan tüm batın US'de difüz splenomegali dışında özellik yoktu. Ekokardiografide; minimal perikardiyal efüzyon (1.5 cm) tespit edildi. Akciğer grafisinde sağ sinüs minimal kapalı, parankim normaldi. Yatışta ve 3 gün sonra oluşan yüksek ateş sırasında alınan iki kan kültürü steril kaldı. Bu tetkikler yapılırken hastaya spesifik bir tedavi uygulanmadı. Ateş sabahları 37-37.5°C arasında seyretti, zaman zaman akşamları 39°C'e varan ateş kaydedildi. Oral ağrılı lezyonları olması üzerine kültür alındı, Candida cinsi mantar üremesi üzerine flukanazol flk 200 mg (1x2) başlandı. Periferik yaymada; atipik hücre yok, trombositler yeterli, anizotroz-poikilositoz mevcuttu. ANA (-), p-ANCA ve c-ANCA (-) idi. Parmak ucundaki lezyonlardan biyopsi yapıldı. Yüzdeki lezyonların ilerleyip kurutlu hale gelmesi sonucu istenen dermatoloji konsültasyonunda, vücuttaki döküntülerin herpangina, ilaç erüpsiyonu ve viral infeksiyona benzediği, ama avuç içi ve ayak tabanındakilerin daha çok vaskülit lehine olduğu düşünüldü. Yatışının 2. haftasında genel durumu bozulan ve yüksek ateşi olan hastaya immünsupresif tedavi başlanmasına karar verildi. Sistemik steroid tedavisi başlandı. Bu arada karanlık görme yakınmasının olması üzerine istenen göz konsültasyonunda, göz dibinde yumuşak eksüdatlar, bilateral maküla ödemi, solda japon bayrağı görünümü, keratokonjonktivit tespit edilmesi üzerine önerilen lokal tedavi başlandı. Genel durumu ve döküntüleri hızla düzelen hastanın steroide iyi cevabı, göz bulguları ve cilt biyopsisinin büllöz lupus eritematozus gelmesi, öncelikle SLE ve erişkin Still hastalığı başta olmak üzere, bir bağ dokusu hastalığı düşündürdü. Hastadaki ağız kuruluşu ve konjonktival kuruluk eklenen sekonder bir Sjögren sendromunu düşündürdü. Cilt biyopsisinin immünfloresan incelemesinde; dermo-epidermal bölgede IgM, IgG, IgA ve C3'ün fibrogranüler birikimi tespit edildi.

Flukanazol tedavisi 21 gün sürdürüldü. Hastanın tedavi sürecinde ateşi olmadı, cilt lezyonları ve göz şikayetleri geriledi. Hasta yardımsız yürüyebilmeye başladı. Tedavinin 3. haftasında sedimentasyon 74 mm/saate geriledi. Metilprednisolon 32 mg/gün ile romatoloji polikliniğinde kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

OLGU

Onsekiz yaşında bayan hasta, kliniğimize yüzde diffüz eritem, tüm vücutta makülopapüler döküntü, vücut ağrıları, kilo kaybı ve ateş nedeniyle başvurdu. Bu yakınmaları yaklaşık iki ay önce başlamış ve kızıl geçirmekte olduğu söylenmiş. Onbeş gün önce tekrar doktora başvurduğunda, ampisilin 500 mg ve demir preparatı başlanmış. Döküntüleri devam eden ve şikayetleri şiddetlenen hasta Hastanemize sevk edilmiş. Öz ve soy geçmişi bir özellik yok.

Yapılan fizik muayenede; TA=100/60 mmHg, NDS=92/dk ve ritmik, ateş 37°C ödem, ikter ve lenfadenomegali yok. Solunum ve kardiyovasküler sistem muayeneleri doğal. Hepatomegali yok. Traube kapalı, dalak 3 cm ele geliyor. Yüzde; nasolabial sulkusu, alın ve çeneyi içine alan diffüz eritem, vücutta özellikle gövde üst kısmında ve üst ekstremitelerde belirgin makülopapüler döküntü mevcuttu. Döküntü ayrıca avuç içi, parmak uçları ve ayak tabanında eritemli papüller tarzındaydı. Hasta huzursuz görünümde, yakınlarının yardımı olmaksızın yürümekte ve oturmakta güçlük çekiyordu.

Elden getirilen laboratuvar tetkiklerinde; SGOT=82 U/L, Hb=7.5 gr, HCT= % 19.7, MCV=72, ferritin =1438 ng/ml (N:10-160 ng/ml), sedimentasyon 100 mm/sa, Gruber-Widal

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi 2. Dahiliye kliniği Asist. Dr.*; Uz. Dr.**; klinik Şefi Prof. Dr.***

TARTIŞMA

SLE, multipl organ tutulumlarıyla seyredabilen inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Daha sık olarak genç kadınlarda gözlenir (% 85). Klinik manifestasyonu, antijen-antikör komplekslerinin kapillerlerde birikmesi veya konak hücrenin otoantikör aracılı destrüksiyonu ile ortaya çıkar. Klinik, remisyon ve relapslarla seyredir. Hastalık tanısını koymada 11 kriterden yararlanılır

Tablo 1. Diffüz bağ dokusu hastalıkları.

1. Romatoid artrit
2. Juvenil artrit
 - Sistemik
 - Poliartirik
 - Oligoartrit
3. Sistemik lupus eritematosus
4. Skleroderma
 - Lokalize
 - Sistemik
5. Polimiyozit&Dermatomyozit
6. Vaskülitler
 - Poliarteritis nodosa
 - Allerjik granüloamatöz
 - Hipersensitivite anjitis
 - Granüloamatöz anjitis
 - Behçet hastalığı
 - Kawasaki hastalığı
7. Sjögren hastalığı
8. Difüz fasiit
9. Overlap sendromlar
 - Mikst bağ dokusu hastalığı
 - Belirlenemeyen bağ dokusu hastalığı

Tablo 2. SLE sınıflandırma kriterleri (1982'de gözden geçirilmiştir).

- Malar döküntü
- Diskoid döküntü
- Fotosensitivite
- Artrit
- Böbrek hastalığı (proteinüri...)
- Hematolojik hastalık (Lenfopeni, trombositopeni...)
- ANA pozitifliği
- Oral ülserler
- Serozit
- Nörolojik hastalık (Depresyon, konvülsiyon...)
- İmmünolojik hastalık

(Tablo 2). Serolojik olarak % 95-100 ANA, % 60 ds DNA, % 30 Sm antikoru pozitifdir, ancak bunlar duyarlı değildir (11). Erişkin Still hastalığı ise daha nadir bir hastalık olup, 3/4 olguda yaş 16-35 arasındadır. Klinik bulguları çoğu zaman infeksiyon hastalıkları ile karışır. Klinik triadı; yüksek ateş, deri döküntüleri ve artritir. Bunların yanında boğaz ağrısı, lenfadenomegali, splenomegali, miyalji, perikardit-plörit, saç dökülmesi de nispeten sık semptomlarıdır. Ateş quotidian özelliğindedir; günde 1-2 kez 39-40°C'e yükselir ve en az bir kez normale, hatta altına iner. Deri döküntüsü, özellikle ateş

anında ortaya çıkar ve makülopapüler tarzdadır. Ateş düşünce kaybolur ve ertesi gün başka bir yerde çıkar. % 5 olguda artrit olmayabilir. Laboratuvar olarak tanı koydurucu bir testi yoktur. Sedimentasyon >100mm/saat, lökositöz, AST-ALT-ALP yüksekliği olabilir. Ferritin>1000 ng/ml, ANA ve RF negatiftir (6). Bu olguda, yüzdeki diffüz eritem, malar raş ile uyumsuzdu. Döküntülerin dağılımı, Still hastalığındakine benzer olarak üst gövde ve üst ekstremitelerde daha yoğundu, ancak ateşle uyumlu özellikte değildi. Bu döküntülerden alınan cilt biyopsisi ayırıcı tanıda yardımcı olmadı. Çünkü SLE ve Still hastalığında Ig ve C birikimi olabilirdi. Aynı şekilde saç dökülmesi, proksimal kas güçsüzlüğü, miyalji, splenomegali ve serozit ortak bulgularıdır. Ateş, gün içinde 39°C'a kadar yükselerek birkaç saat içinde normale iniyordu, ki bu quotidian özelliğe uyuyordu. İki kez saptanan lökopeni ve lenfopeni SLE ile uysa da, ferritin yüksekliği ve seronegatifliği Still lehine şüpheleri artırmaktaydı. Steroidden fayda gören, klinik ve laboratuvar bulguları bağ dokusu hastalığını kuvvetle düşündüren hasta, romatoloji polikliniğinden takibe alındı.

Romatizmal hastalıklarının büyük bir kısmı kronik seyirlidir. Zaman zaman akut ataklar ve remisyonlar gelişebilir. Yapısal özellikleri fizyopatoloji ve immünolojik yönden çok karmaşıktır. Hastanın yakınmasının şiddeti ile klinik ve laboratuvar bulguları her zaman uyumlu değildir. Romatizmal hastalıklarda tanı her zaman kesin konulamadığından, patogenezin iyi belirlenmesi, uygun tedavinin seçiminde çok etkilidir. Laboratuvar bulguları çoğunlukla tanı koydurucu nitelikte değildir. Belirli bir bağ dokusu hastalığı denildiği zaman; romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, skleroderma, polimiyozit, dermatomyozit anlaşılır (3). Herbiri ayrı bir hastalıktır, ama klinik ve laboratuvar özelliklerinde büyük oranda çakışmalar vardır. Raynaud fenomeni, artrit, anemi, plöroperikardit, vaskülit bu hastalıklara değişen ağırlıkta katkıda bulunur (4,6). Benzer şekilde ANA, RF ve diğer seroimmünolojik göstergeler de ortaktır. Ancak, hastanın bir tanıya ihtiyacı vardır. Bu gereksinimden "ayırdedilemeyen bağ dokusu hastalığı" tanısı doğmuştur. Pratikte bu tanı, sistemik bir romatizmal hastalığı olan ancak kesin tanı koymak için yeterli semptom ve belirtilere sahip olmayan olguları tanımlamak için kullanılır (6). Bu şekilde değerlendirmek hastaya zarar getirmez. En sık klinik bulguları; artrit, artralji, Raynaud fenomeni, kserostomi, kseroftalmi ve lökopenidir (8). Zaman içinde belirgin bir BDH gelişebilir, stabil kalabilir ya da tamamen ortadan kalkabilir. Mosca ve

ark.'nın 1998'de yaptıkları ve 91 ayırdedilemeyen BDH hastasının en az bir yıl takip ettikleri çalışmada; 79 hasta stabil kalmış, 12 hastada SLE tablosu yerleştiği tespit edilmiş⁽⁹⁾. Ayırdedilemeyen BDH, mikst tip bağ doku hastalığı (MBDH) ve overlap sendromundan farklı bir tanıdır. Hastada birden fazla bağ dokusu hastalığının major bulgularının kombinasyonu ve sıklıkla spesifik serolojik testin varlığı ile karakterize olan klinik tablo overlap sendromu olarak bilinir⁽³⁻⁵⁾. En sık tipleri; RA+SLE ve RA+SCL'nin birlikte bulunduğu durumlardır. MBDH; SLE, skleroderma ve polimiyozitin klinik bulguları ile birlikte U1-RNP antikorunun varlığı ile karakterize bir overlap sendromudur. RF pozitifliği % 70'dir^(1,5).

Ayırdedilemeyen BDH'nin tedavisi, spesifik BDH'ndeki kurallar çerçevesinde başarı ile yapılabilir. Tedavi, ilke olarak SLE ile aynıdır^(6,10). Öte yandan, hasta ileride gelişebilecek daha ciddi durumlar açısından yakın takibe alınıp gereğinde erken tedavi şansı yakalanabilir. Bu tanı, kliniği açıklayan ve hekime yol gösteren geçici bir tanıdır. Prognoz tek tek hastalar bazında, progresyon hızına ve organ sistemlerinin tutulum, şiddet ve doğasına bağlı olarak belirlenir^(2,6).

KAYNAKLAR

- 1. Maddison PJ:** Overlap syndromes. Mixed connective tissue disease and eosinophilic fasciitis. *Curr Opin Rheumatology* 1:523-8, 1989.
- 2. Venobles PJW:** Overlap syndromes. Klippel JH, Dieppe PA (eds): *In Rheumatology*. Mosby Year Book Europe Limited 6:28-1, 1994.
- 3. Benett RM:** Mixed CTD and other overlap syndromes. Kelley WN, Harris, Ruddy S, Sledge CB (eds). *Textbook of Rheumatology*. 6th ed. 1241-43, 2001.
- 4. Kallenberg CGM:** Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease and other fibrosing conditions. *Curr Opin Rheumatology* 5:809-815, 1993.
- 5. Reichlin M:** Undifferentiated connective tissue diseases, overlap syndromes, and mixed connective tissue diseases. *Arthritis and allied conditions* (Ed:Koop-man WJ) 13th ed. Williams and Wilkins Comp. Baltimore p:1309-1318, 1997.
- 6. Klinik Romatoloji.** G. Gümüüşdiş, E. Doğanavşargil. Ege Üniv. İzmir 1999.
- 7. Alarcon GS:** Unclassified or undifferentiated connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 4(1):125-37, 2000.
- 8. Mosca M:** Undifferentiated connective tissue disease (UCTD): A review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol* 17(5):615-20, 1999.
- 9. Mosca M, Tavoni A, Neri R, Bencivelli W, Bombardieri S:** UCTD: The clinical and serological profiles of 91 patients followed for at least 1 year. *Lupus* 7:95-100, 1998.
- 10. Danieli MG, Fraticelli P, Salvi A, Gabrieli A:** UCTD: Natural history and evolution into define CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD. *Clin Rheumatol* 17:195-201, 1998.
- 11. David B:** Hellmann&John H. Stone. *Arthritis&musculoskeletal disorders*. Systemic lupus erythematosus. *Curr Med Diag&Treat* 39th Ed p:833-836, 2000.