

Çocukluk Döneminde Skleroderma

Müferet ERGÜVEN (*), Yasemin AKARLAR KATIÖZ (**), Meltem PELİT (**), Sevil ÖZÇAY (***)

SUMMARY

Skleroderma in Childhood Period

Scleroderma is an autoimmune disease that is characterized by excessive collagen collection in various internal organs like skin, lung, heart and gastrointestinal system. There are two forms of the disease, that's; the systemic one manifested by multiorgan failure due to fibrosis of the internal body systems, and the localized one presented with only the cutaneous, subcutaneous and muscular tissue involment. In this report, three children presenting with various clinical manifestations involving both forms of the disease are evaluated according to their laboratory parameters and prognostic factors through last seven years. Cases are reported as this disease is diagnosed very rarely in the childhood period. The first case is an example of localized scleroderma, the second and third ones are examples of systemic sclerosis.

Key words: Scleroderma, childhood

Anahtar kelimeler: Skleroderma, çocukluk dönemi

Skleroderma, cilt, akciğer, kalp, gastrointestinal sistem gibi iç organların pek çoğunda aşırı kollajen birikimi ile karakterize, otoimmün bir hastalıktır. Tutulan organlardaki fibroze bağlı gelişen fonksiyon bozuklukları veya organ yetersizlikleri klinik tabloyu oluşturur. Fibrotik olayın yaygınlığı ve fibrozis gelişme hızı klinik tablonun seyrini ve prognozunu belirler. Skleroderma (SK), cilt tutulumu, organ tutulumu ve yaygınlık derecesine göre subtiplere ayrılmıştır. Genel anlamda SK, iki ana grupta incelenir. Visseral tutulum yapmayan, sadece cilt ve cilt altı dokusunu ve bazen de kasları ilgilendiren tipine lokalize skleroderma (LS) denirken, damar hasarı ve visseral tutulum yapan tipine jeneralize veya sistemik sklerozis (SSK) denir. Genellikle LS, sistemik forma dönüşmez. Ancak, iki formun bir arada bulunduğu olgular da görülebilmektedir. LS'da morfea, jeneralize morfea ve linear skleroderma olarak üç ayrı alt

gruba ayrılır. SSK ise, sınırlı diffüz, overlop ve sklerodermasız sistemik skleroderma olarak alt gruplara ayrılır.

Bu makalede, kliniğimize farklı klinik tablolarla başvuran, nadir görülen üç SK olgusu gözden geçirilerek hastalığın klinik tipleri, laboratuvar ve prognoz özellikleri tartışılmak istendi.

OLGULAR

Olgu 1: On yaşında kız hasta, her iki bacağın dış yüzünde esmerleşme ve sertleşme şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde, sağ uyluğun 1/2 dış yüzünde sol uyluğunda 2/3 dış yüzünde ve sağ iliak anteriorda ortası parlak, balmumu renginde, gergin altttaki dokuya yapışık, etrafı koyu kahverengi keskin olmayan hale ile çevrili lezyon tespit edildi. Diğer sistem muayeneleri doğal olan hastanın persantilleri normal sınırlardaydı. Laboratuvar tetkiklerinde hemogram, akut faz reaktanları, biyokimya ve tam idrar tahlili normal iken, ANA (+), RF (-), antisentromer antikorları negatif, Scl-70 zayıf pozitif ve C3 düzeyinde artış saptandı. Akciğer grafisi, ekokardiyografi, baryumlu ösofagus ve mide bağırsak grafisi, mide endoskopisi normal sınırlarda bulundu. Cilt biyopsisi skleroderma ile uyumlu bulunan ve sistemik tutulumu olmayan hasta LS tanısı aldı. Düşük doz steroid tedavisi başlanarak, hasta uzun süreli takip altına alındı.

Olgu 2: Onüç yaşında erkek hasta, kliniğimize tüm gövdesindeki cilt renginde koyulaşma ve sertleşme şikayetiyle başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde, tüm gövdenin ön ve arka yüzünde hiperpigmente, dokunmakla farkedilen sert alanların varlığı ve ilave olarak Raynaud fenomeni mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde bir özellik yoktu. Persantilleri normal sınırlardaydı. Yapılan tetkiklerinde, hemogram, akut faz reaktanları, tam idrar tahlili, biyokimya sonuçları normaldi. RF, ANA ve Scl-70 negatifti. Yapılan cilt biyopsisinde SK ile uyumlu bulgular tespit edildi. Sistemlere yönelik tetkiklerinde gerek endoskopik, gerekse 24 saatlik pH moniterizasyonu ile gastroözofageal reflü tespit edilerek, gastrointestinal sistem tutulumu saptandı ve hastaya SSK tanısı konuldu. Hastaya tedavi olarak 150 mg/kg/gün D-penisilamin başlandı ve hastalığın olağan seyri ve muhtemel komplikasyonları açısından takibe alındı.

Olgu 3: Oniki yaşında kız hasta, kliniğimize sağ bacakta ağrı, sertleşme, sağ dizinde hareket kısıtlılığı ve göğsünde yanma şikayeti ile baş vurdu. Hastanın fizik muayenesinde, sağ uylukta hipopigmentasyon, cilt altı dokularına yapışık sertleşme, sağ dizde hareket kısıtlılığı ve ilave olarak Raynaud fenomeni dışında bir özellik saptanmadı. Persantilleri normal sınırlarda olan hastanın laboratuvar tetkiklerinde hemogram, akut faz reaktanları, biyokimya, tam idrar tahlili ve EMG'si doğaldı. RF (-), ANA (+), Scl-70 (-), akciğer fonksiyon sintigrafisi ve akciğer fonksiyon testleri normaldi. Retrosternal ağrı nedeniyle yapılan özofagus endoskopisinde evre 3 özofajit tespit edildi. Sağ uyluktan yapılan cilt ve kas biyopsisi, SK ile uyumlu bulundu. Hastaya SSK tanısı konularak (6 mg/kg/gün aşırı) deflazakort ve 150/kg/gün D-penisilamin başlandı ve hasta fizik tedavi programına alındı.

TARTIŞMA

SK, multisistem tutulumlu fibrozise bağlı multiorgan disfonksiyonu ile giden SSK tipi ve yalnız cilt, cilt altı ve bazen de kasları tutabilen LS olarak iki ayrı alt gruba ayrılır. SK nadir bir hastalıktır. Çocukluk çağında sklerozise çok daha ender rastlanır. Tüm SK olgularının % 3'ü 16 yaş altında görülür. Çocuklarda sistemik form, lokalize formdan daha azdır. SK'lı çocukların 1/15'i SSK'lıdır. Erişkinlerde 20/1.000.000 olan oran çocuklarda çok daha düşüktür (1,2). Çocuklardaki LS sıklığı hakkında yeterli bilgi olmamakla birlikte, romatolojik hastalığı olan çocukların % 2 kadarı LS'dir. Bunun % 10'u morfea, % 87'si linear SK, % 3'ü jeneralize morfea formundadır. SK'lı birinci olgumuz lokalize forma, ikinci ve üçüncü olgumuz sistemik forma örnek teşkil etmektedir. Kadın/Erkek oranı 1,5-4/1'dir. Literatüre uygun olarak iki olgumuz kız çocuğuydu. Hastalığın pik yaptığı ortalama yaşlar 6 ve 8 yaş olmasına rağmen, bizim olgularımızın başvuru yaşları 10-13 arasında değişmekteydi. Ancak, anamnez derinleştirildiğinde, olguların şikayetlerinin başlama yaşlarının 7-8 yaşlara kadar indiği tespit edildi.

SK'nın etyolojisi bilinmemektedir. HLA antijenleri ile SSK ve alt grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Nadiren aynı ailede birden fazla olgu görülebilmektedir. Erişkinlerinkine benzer şekilde, immobilizasyon, lokal travma, infeksiyon gibi birçok etyolojik ajan LS nedeni olabilir. Fakat, kesin belirlenen bir neden yoktur. Olgularımızın hiçbirinde şüpheli etyolojik ajan ve aile hikayesinde özellik tespit edilemedi. Raynaud fenomeni SSK'lı hastaların % 70'inde ilk semptomlardan birini oluşturur ve hastaların % 90'ından fazlasında bulunur (3). SSK tanısı alan iki olgumuzda Raynaud fenomeni gözlenirken, LS'li olgumuzda ise mevcut

değildi. LS, SSK'dan yapısal vasküler lezyon, iç organların hastalığa katılmaması ve ciltteki lezyonların dağılım farklılığı ile ayrılır. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde ellerde ve yüzde değişiklikler görülür. Çocuklarda sistemik formun nadir olması nedeniyle çocukların çoğunluğunun prognozu, ciltteki lezyonların yaygınlığına bağlıdır. Cilt lezyonları, kas, kemik atrofileri, büyüme defektleri ve değişik derecelerdeki deformiteler morbiditeyi etkiler. LS'nun morfea ve linear olarak iki tipi mevcuttur. Morfea tipinde cilt değişik derecelerde hipo-hiperpigmentasyon gösterir (4). Erken dönemlerde en büyük problem kaşıntıdır. Zamanla lezyon beyazlaşır, mumsu bir görünüm ve atrofi gelişir. Lezyonların genişliği 1 ile 12 cm arasında değişebilir. Bazen, lezyon 3-5 yıl gibi uzun bir süre büyümeden aynı kalabilir. Yıllar sonra yeni lezyonlar gelişebilir. Jeneralize morfeada, gövde ve bacaklar genellikle etkilenir. Lezyonlar yaygın ve şekilsiz olup, kontraktürler gelişebilir. Hastanın hareketi kısıtlanmıştır. Endürasyon döneminde dermis kalınlaşırken, epidermis incelik, ciltteki çizgiler, kıllar, yağ ve ter bezlerinin kaybolduğu gözlenir. En son ciltte hipo ve hiperpigmente alanlar gözlenir. Kaşıntı, kalsinozis, ödem, telenjiyektazi ve sklerodaktili olabilir. Sabah tutukluğu, artralji, ödeme eşlik edebilir. Haftalar veya aylar sonra, önce el ve parmaklardan başlamak üzere ciltte sertleşme ve gerginlik ortaya çıkar. Cilt sertliği el parmakları, el, yüz ve boyun gibi ekstremitelerde olabileceği gibi gövde ve karın gibi yaygın olarak da gözlenebilir. Cilt gittikçe parlak, gergin, kalın ve cilt altı dokuya yapışık olarak gözlenir. Bu yapışıklıklara bağlı olarak eklem, kas ve tendonların hareketleri kısıtlanır. Tutulan bölgeye yakın eklemlerde fleksiyon kontraktürleri gelişebilir (5-6).

Visseral tutulumlar uzun süre asemptomatik olabilir. Hastada disfaji, ishal, miyalji, solunum sıkıntısı semptomları her kontrolde tekrardan sorgulanmalıdır. SSK'lı hastaların % 90'ında, değişik derecelerde gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttur. Bu hastaların % 50'si asemptomatiktir. En sık özofagal tutulum mevcuttur ve gastrointestinal bulgular en erken görülen visseral bulgulardır (7). Diğer tüm gastrointestinal sistem organlarında da tutulum değişik oranlarda görülebilir. SSK'lı hastaların % 70'inde akciğer tutulumu görülür. İnterstitiyel tutulumla bağlı pulmoner fibrozis ve pulmoner hipertansiyona bağlı kuru öksürük, efor dispnesi ve solunum güçlüğü gözlenir (8).

SSK'lı hastaların % 50'sinde ilk üç yılda renal bulgular

gözlenebilir ⁽⁹⁾. Kardiyak tutulumu bağlı perikarditis, perikardiyal efüzyon, miyokardiyal fibrozis, konjestif kalp yetersizliği, miyokardit ve aritmiler görülebilir ⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Bu bulgular kötü prognozun habercisidirler.

SK'nın laboratuvar bulgusu olarak, sedimantasyon hızı genellikle normaldir. Gastrointestinal sistem kanaması, malabsorbsiyon, malnütrisyon, kronik hastalık anemisi veya hemolitik anemiye bağlı anemi bu hastalarda görülebilirken, bu komplikasyonların yokluğunda çoğu zaman anemi yoktur ⁽¹²⁾. Bu hastalarda, hipergamaglobülinemi, % 25 olguda RF pozitifliği, % 90 olguda ANA pozitifliği saptanır. Hastalığın aktivitesini belirlemede kullanılan özel bir test yoktur. SK'da zengin klinik ve laboratuvar özellikler olduğundan ve tipik cilt tutulumlarının mevcudiyeti nedeniyle, tanı koyma diğer kollajen hastalıklardan daha kolaydır. Fakat, cilt tutulumu öncesi tanı koymak zor olabilir. Cilt biyopsisi tanı için yardımcı bir yöntemken, dokunuş ile elde edilen izlenim de tanı için yeterli olabilmektedir. Tanıda ayrıca ösofagus ve mide, cilt, kas biyopsisi, mide ösofagus endoskopisi, ANA, RF, Scl-70, anti-sentromer antikorları yardımcı olabilir ⁽¹³⁾.

Tedavi, tutulan organa bağlı olarak seçilmelidir. Tedavide D-penisilamin, interferon, kolşisin, kalsitriol gibi antifibrotikler, kortikosteroidler, kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri, cerrahi tedavi ve fizik tedavi yöntemleri uygulanmaktadır ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Uzun süre takip gerektiren bu hastalıkta, yeni visseral organ tutulumu açısından, sadece sistemik form değil, lokalize formun da takibe alınması gerekir. Nadir de olsa, lokalize form sistemik forma dönüşebilmektedir. Çocukluk çağında prognozu, subtipler ve organ tutulumunun genişliği belirler. Bu hastalıkta genellikle limitli ve lokalize form iyi seyirlidir. Ayrıca kardiyak, renal ve pulmoner hastalığın varlığı ve otoantikör ilişkileri gibi bir çok faktör, hastalığın gidişini etkileyebilmektedir. LS'da pulmoner arter hipertansiyonu varlığı, kötü bir prognostik faktördür. Hastalıkta öncelikle hızlı ya da yavaş ilerleyen bir aktif başlangıç fazı mevcuttur ve bir pik değere ulaşır. Ardından uzun süreli cildin yumuşamasıyla da giden bir remisyon dönemine girer. Çok uzun bir sürenin ardından tekrar alevlenmeler gözlenebilir. Bazı hastalarda spontan iyileşmeler görülebildiği içindir ki, eski progresif sistemik skleroz terimi yerine, sistemik skleroz teriminin

kullanılması uygun bulunmuştur. Fakat, genel olan görüş çocukluk çağı SK olgularında prognozun ve sağkalımının iyi olduğu lehindedir. En sık ölüm nedenleri kardiyak hastalık, renal yetersizlik ve pulmoner arter hipertansiyonudur. Ciltte hızlı tutulum olması, proksimal uçlarda hızlı ilerleme, tendon kopmaları, Scl-70 varlığı kötü prognostik bulgulardır.

Çocuklarda SK'nın çok nadir görülmesi nedeni ile, önceden mortalite ve prognozu belirlemek güçtür. Çocukluk çağında çok nadir rastlanan bu hastalık, gelişebilecek ek organ tutulumları açısından, multidisipliner bir yaklaşım ile uzun süreli takip edilmelidir. Çok nadir de olsa bazı hastalarda spontan iyileşmenin olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Coleman WP, Derbes VJ, Jolly HW Jr, et al: Collagen disease in children: A review of 71 cases. JAMA 237:1095-1100, 1977.
2. Denardo BA, Tucker LB, Miller LC, et al: Demography of a regional pediatric rheumatology patient population. J Rheumatol 21:1553-1561, 1994.
3. Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO: Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (Scleroderma) and Raynaud phenomenon. Medicine 59(6):393-408, 1980.
4. Jawitz JC, Albert MK, Nigra TP, et al: A new Skin Manifestation of progressive systemic sclerosis. J Am Acad Dermatol 11(2 pt 1):265-268, 1984.
5. Shanks MJ, Blance CE, Adler DD, et al: Radiographic findings of scleroderma in childhood. Am J Roentgenol 141:657-660, 1983.
6. Clements PJ: Clinical aspects of localized and systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 4:843-850, 1992.
7. Cassidy JT, Sullivan DB, Dabich L, et al: Scleroderma in children. Arthritis Rheum 20(2 Suppl):351-354, 1977.
8. Stupi AM, Steen VD, Owens G'R, et al: Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. Arthritis Rheum 29:515-524, 1986.
9. Steen VD, Medsger TA Jr, Osial TA Jr, et al: Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. Am J Med 76:779-786, 1984.
10. Follansbee WP: The cardiovascular manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). Curr Probl Cardiol 11:241-298, 1986.
11. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA Jr, et al: Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. N Engl J Med 310:142-148, 1984.
12. Frayha, RA, Shulman LE, Stevens MB: Hematological abnormalities in scleroderma: A study of 180 cases. Acta Haematol 64:25-30, 1980.
13. Duffy CM, Laxer RM, Lee P, et al: Raynaud syndrome in childhood. J Pediatr 14:73-78, 1989.
14. Freundlich B, Jimenez SA, Steen VD, et al: Treatment of systemic sclerosis with recombinant interferon-gamma: A phase I/II clinical trial. Arthritis Rheum 35:1134-1142, 1992.
15. Hein R, Behr J, Hundgen M, et al: Treatment of systemic sclerosis with gammainterferon. Br J Dermatol 126:496-501, 1992.