

Yaygın Lenfadenopati ile Seyreden Mikst Kollajen Doku Hastalığı

Nail BAMBUL (*), Nilüfer SONER (**), Erdal AKYER (**)

SUMMARY

Mixt Connective Tissue Disease Presenting Common Lymphadenitis

Mixt connective tissue disease is a distinct rheumatic disease. Mixt connective tissue disease should be considered as an important syndrome in any patient who presents with heterogeneous clinical presentation and who do not fit into any definite criteria of systemic connective tissue disorders. The characteristic features of mixt connective tissue disease are: 1) the presence of anti-U1 snRNP (small nuclear ribonucleoprotein) antibody with high titers in sera, 2) an increased frequency of HLA-DR 4 in the leukocytes, and 3) death due to pulmonary hypertension (1). The disease is primarily localized on joints, muscles and skin; however there are not widely used diagnostic criteria. We wish to point out the importance of immunologic approach to the aetiology of lymphadenitis in a middle-aged patient, as well as the therapeutical dilemmas in the treatment of the disease.

Key words: *Mixt connective tissue disease, lymphadenitis*

Anahtar kelimeler: *Mixt kollajen doku hastalığı, lenfadeniti*

Mikst kollajen doku hastalığı (MKDH), sistemik lupus eritematosus (SLE), progresif sistemik skleroz (PSS) ve romatoid artrit (RA) klinik özelliklerinin kombinasyonu ile karakterize bir overlap (çakışma) sendromudur ve nükleer ribonükleoproteinlere (RNP) karşı oluşan spesifik antikorlarla tanısı konur (2). İlk kez 1972'de Sharp ve ark. tarafından tanımlanmıştır (2). Dünya genelinde ve her ırkta eşit sıklıkta görülür. Başlangıç piki 2. ve 3. dekatlardadır, fakat çocuk ve yaşlılarda da görülebilir. Kadın/erkek oranı 15:1'dir. Patogenezinde self antijenler ve/veya infeksiyöz ajanlar rol oynar (3). Tanıda serolojik kriter (1/1600 üzerinde anti RNP) ve en az 3 klinik kriter gerekmektedir. Bunlar ellerde ödem, Raynaud fenomeni, sinovit ve miyozittir. Klinik olarak anti-snRNP hastalığın bütün belirtileri ile değil yalnızca Raynaud fenomeni ile ilgilidir.

OLGU

46 yaşında bayan hasta boyunda, her iki koltuk altı ve kasıkta ağrılı şişlikler, halsizlik, vücutta yaygın ağrı, karın ve bacaklarda şişme, yutma güçlüğü ve öksürük yakınmalarıyla geldi. Şikayetleri bir yıl önce başlamış ve son 6 ayda artmıştı. Özgeçmiş ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. Fizik muayenede; bacaklarda gode bırakmayan minimal ödem bulundu. Her iki submandibuler bölgede 1x1 cm, sağ servikal bölgede 1x2 cm, sağ kulak arkasında 1x1 cm, sol aksiller bölgede 2x2 cm ve 1x2 cm, sağ aksiller bölgede 2x3 cm, her iki inguinal bölgede 2x3 cm ve 2x2 cm çaplarında multipl, ağrılı ve hareketli lenf bezleri saptandı. Tiroid bezi sol lobunda 1x1 cm çapında nodül ele geliyordu. Ağız içi mukozasında aft görüldü. Solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem muayeneleri doğaldı. Batın alt kadranda cilt altı ödemi vardı, karaciğer kot kenarını 2 cm geçiyordu ve traube kapalıydı. Lokomotor sistem ve sinir sistemi muayenesinde bir özellik yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde: Hb 11.9 g/dL, Hct % 36, MCV 87 fl, lökosit 6780/mm³, granülosit 3220/mm³, lenfosit 2660/mm³, eozinofil 130/mm³, bazofil 50/mm³, monosit 720/mm³, trombosit 178.000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 4 mm/saat, glukoz 120 mg/dL, BUN 10 mg/dL, kreatinin 0.4 mg/dL, sodyum 139 mEq/L, potasyum 4.1 mEq/L, klorür 103 mEq/L, kalsiyum 7.9 mg/dL, fosfor 2,6 mg/dL, SGPT 30 IU/L, SGOT 32 IU/L, LDH 209 IU/L, ALP 137 IU/L, GGT 27 IU/L, CPK 14 IU/L, total bilirubin 0.36 mg/dL, direkt bilirubin 0.16 mg/dL, trigliserit 199 mg/dL, total kolesterol 112 mg/dL, demir 71 mikrog/dL, demir bağlama kapasitesi 202 mikrog/dL, total protein 5.7 g/dL, albumin 3 g/dL, immunglobulin G 2150 mg/dL, C3 18.7 mg/dL, ASO (-), RF (-), VDRL (-), TPHA (-), tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda, PPD (-), 24 saatlik idrarda protein (-) ve kalsiyum normal, plazma ACE düzeyi 23 IU/L, monotest (-), rose bengal (-), anti-HBs (+), HBs Ag (-), anti-HCV (-), anti-HIV (-), rubella IgG (+), CMV IgG (+), CMV IgM (-), HSV Ig M (-), toxoplazma IgM (-), ANA (+) (1/320 titrede, speckled (benekli) nükleer boyanma pater-ninde), anti-ds DNA (-), ENA (anti-Sm ve anti-Sm/RNP antikorları (+) olarak bulundu. EKG, normal sinüs ritminde. Eko'da minimal perikardiyal efüzyon saptandı. Toraks ve batın tomografisinde; bilateral aksiller bölgede multipl ve patolojik boyutta lenf nodülleri, anterior mediastende paratrakeal alanda, infrarenal seviyede retroperitoneal alanda ve pelviste multipl ve milimetrik lenf nodülleri, hepatomegali saptandı. Aksiller ve inguinal bölgeden yapılan eksizyonel lenf bezi biyopsileri sonucu atipik kortikal ve parakortikal lenfoid

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi III. Dahiliye Kliniği, Şef Yardımcısı*; Asist. Dr.**; Başasistan***

hiperplazi, kronik lenfadenit olarak geldi. Hastada mevcut klinik bulgular ile birlikte ANA ve anti-Sm/RNP antikollarının pozitif bulunmasına dayanarak MK DH tanısı kondu. 1 mg/kg kortikosteroid tedavisi başlandı. Tedavinin 1. haftasında lenf bezlerinde belirgin küçülme meydana geldi, ödemler azaldı, klinik durum hızla düzeldi. Kortikosteroid tedavi tedricen azaltılarak, idame dozuna inildi. Hasta poliklinik kontrolüne alındı.

TARTIŞMA

Hastamızda, anti-Sm/RNP antikollarının pozitifliği ile tanı doğrulandı. Hastada yutma güçlüğünün bulunması özofageal tutulumu düşündürmekteydi. Fakat, buna ilişkin radyolojik görüntüleme yapılamadı. Hastanın en belirgin klinik özelliğinin yaygın lenfadenopati olması, diğer semptomlardan sadece miyoziti düşündüren yaygın kas ağrılarının olması olguyu ilginç kılmaktadır. MKDH olanların yaklaşık % 85'inde pulmoner tutulum vardır ve sıklıkla asemptomatiktir. Bazı hastalarda interstisyel akciğer hastalığı gelişebilir. Pulmoner hipertansiyon gelişenlerde mortalite yüksektir (4). Hastaların % 25'inde renal tutulum görülür. Membranöz glomerulonefrit en yaygın tutulum şeklidir. % 25 olguda hipokomplementemi görülür, % 70'inde gastrointestinal sistem tutulumu olur. En sık bulgu özofagus dismotilitesidir. Alt özofagus sfinkteri gevşer ve reflü meydana gelir. Yutma güçlüğü ve sklerodaktili sklerodermanın da klinik bulgusu olduğundan MKDH ile çakışma gösterir. Fakat, olgumuzda sklerodaktili görülmemesi, ANA'un sentromerik veya nükleolar boyanma paterinde olmaması, diğer klinik bulgular ve yüksek spesifik antikor titresi nedeniyle skleroderma düşünülmedi. Hastaların % 30'unda görülen perikardit olgumuzda hafif idi. MK DH'da miyokardit, aritmi, ileti bozuklukları da gelişebilir. Trigeminal nevralji, periferik nöropati, aseptik menenjit, lenfadenopati, Sjögren sendromu diğer klinik özelliklerdir. MKDH'da tutulan lenf bezlerinin tek histolojik bulgusu, lenfoid hiperplazidir (5). Olgumuzdaki bir diğer ilginç özellik de, MKDH'da sedimantasyonun genellikle yüksek olması beklenirken oldukça düşük bulunmasıdır. Tanıda otoimmün belirteçler önemlidir. Anti-Sm/RNP antikolları hastalık başlamadan uzun yıllar önce kanda bulunabilir (6), patogenezdaki kesin rolleri bilinmemektedir. Geç başlangıçlı renal hastalıkla ilgili olabilir (7). Genel popülasyondaki sıklığı % 0-10 arasında bildirilmiştir (8). Bu antikollar spliceosome antikolları olarak da bilinir. Heterojen nükleer ribonükleoproteinler (hnRNP) ve küçük nükleer RNP (snRNP) spliceosomun önemli komponentleridir. RA, SLE, MKDH olan kişilerin immün sistemleri bu

fonksiyonel komplekse reaktif cevap verir. Bu cevap, SLE ve MKDH olanlarda daha belirgindir (8). Sn RNP'ye antikor yanıtında başlıca hedef proteinler; U1-70k, U1-A, U1-C'dir. En belirgin cevap, U1-70k proteinine karşı gelişir (9). U1-70k antikor sıklığı SLE'luların % 30-40'ında (10), MKDH olanların % 90-100'ünde bildirilmiştir. SnRNP tanısasal bir kriterdir (10).

Tedavi, tutulan organlara ve hastalığın şiddetine göre- dir. Ciddi olgularda kortikosteroid ve sitostatik kombinasyonu önerilir (11). Kortikosteroid tedavisine cevap iyidir. 10 yıllık sağkalım % 80'dir. Multipl organ yetersizliği olan hastalarda plazmaferezle immün komplekslerin uzaklaştırılması (12) ve tedaviye dirençli seçilmiş olgularda iv. immünglobulin verilmesi (13) alternatif tedavi önerileridir. Sonuç olarak; klinik olarak yaygın lenfadenopatinin ön plana geçtiği ve sedimantasyonun yükselmediği, miyozitisi düşündüren yaygın kas ağrılarının olduğu bir bayan hastada el ödemi, Raynaud fenomeni ve sklerodaktili gibi erken klinik semptomlar olmasa da mikst kollajen doku hastalığını düşünmek uygundur.

KAYNAKLAR

1. Kasukawa R: Mixt connective tissue disease. Intern Med 38(5):386-93, 1999.
2. Zdrojewicz Z, Budzyn-Kozioł E, Pulawska J: Mixed connective tissue disease-etiology, pathogenesis, clinical significance, treatment. Postepy Hig Med Dosw 53(5):751-66, 1999.
3. Hoffman RW, Greidinger EL: Mixt connective tissue disease. Curr Opin Rheumatol 12(5):386-90, 2000.
4. Tanimoto K: Mixt connective tissue disease. Nippon Rinsho 52(8):2120-2, 1994.
5. Shiokawa S, Yasuda M, Kikuchi M, et al: Mixt connective tissue disease associated with lupus lymphadenitis. J Rheumatol 20(1):147-50, 1993.
6. Arbuckle MR, Dennis GL, Neas BR, et al: Autoantibodies are commonly present years before the onset of clinical illness in Lupus (abstract). Arthritis Rheum 42(suppl 9):383, 1999.
7. Homma M, Mimori T, Takeda Y, et al: Autoantibodies to the Sm antigen: Immunological approach to clinical aspects of systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 14(suppl 13):188-193, 1987.
8. Hassfeld W, Steiner G, Studnicka-Benke A, et al: Autoimmune response to the spliceosome. An immunologic link between rheumatoid arthritis, mixt connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 38(6):777-85, 1995.
9. Klein Gunnewiek JMT, van de Putte LBA, van Venrooij WJ: The U1 snRNP complex: an autoantigen in connective tissue diseases. An update. Clin Exp Rheumatol 15:546-560, 1997.
10. Price P, Olver SD, Gibbons AE, et al: B-cell activation following murine cytomegalovirus infection: implications for autoimmunity. Immunology 78:14-21, 1993.
11. Proven A: Mixt connective tissue disease. Tidsskr Nor Laegeforen 112(4):479-82, 1992.
12. Seguchi M, Soejima Y, Tateishi A, et al: Mixt connective tissue disease with multipl organ damage: successful treatment with plasmapheresis. Intern Med 39(12):1119-22, 2000.
13. Ulmer A, Kotter I, Pfaff A, et al: Efficacy of pulsed intravenous immunoglobulin therapy in mixed connective tissue disease. J Am Acad Dermatol 46(1):123-7, 2002.