



Bağ Dokusu Hastalıklarına Genel Bakış

Uz. Dr. Emire Seyahi

Bu konu altında başlıca sistemik lupus eritematozus, skleroderma ve inflamatuvar miyozitler anlatılacaktır.

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Sistemik lupus eritematozus (SLE) patojenik otoantikorlar ve immün-komplekslerin doku yıkımına yol açtığı etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. SLE özellikle genç kadınların hastalığıdır. En yüksek insidans 15 ila 40 yaşları arasında çocuk doğurma çağındaki kadınlarda görülür. Kadın erkek oranı 5/1'dir. SLE güçlü bir ailevi birikim göstermesine rağmen çoğu hastada sporadik olarak ortaya çıkar.

İmmünopatoloji

Patojenik otoantikorlar ve immün kompleksler doku yıkımına yol açar. Anormal immün yanıtın temelinde poliklonal ve antijene spesifik T ve B hücre reaktivitesi ve bu reaktivitenin yetersiz regülasyonu yer alır.

SLE'nin patolojik bulguları tüm vücutta gözükür. Hem immün kompleks birikimi hem de vaskülitte yol açar. Deri lezyonlarında başlıca dermo-epidermal bileşkede inflamasyon, dejenerasyon ve immün kompleks birikimi görülür. En iyi bilinen örnek böbrek tutulumudur. Mezangial hücre ve mezangial matriks artışı, inflamasyon ve hücreli proliferasyon ile birlikte bazal membran defektleri ve immün kompleks (Ig M, Ig G, Ig A ve kompleman komponentleri) birikimi görülür.

Diğer organlarda non-spesifik olarak inflamasyon belirtileri ve damar değişiklikleri gözlenir. Örneğin merkezi sinir sisteminde kortikal mikroinfarktlar ile dejeneratif ve proliferatif değişikliklerin eşlik ettiği vaskülopati vardır. Vaskülit gösteren inflamasyon ve nekroz genellikle nadirdir. Perikard, miyokard, ve endokard tutulabilir. Ayrıca Libman-Sacks endokarditi olarak bilinen ver-

rüköz endokardit SLE'nin bir diğer klasik patolojik bulgusudur. En sık mitral kapakta vejetasyonlar gözükür. SLE'de de görülebilen küçük ve orta çaplı arterlerin nekrotizan vaskülitisi oklüziv vaskülopatiye yol açarak hem venöz hem arteriyel sistemde trombozlara sebep olur. Trombozlar SLE' de başka sebeplerle de ortaya çıkabilir; koagülasyon bozukluğu, bizzat inflamasyon veya pıhtılaşma sistemi komponentlerine karşı gelişen otoantikörler tromboza sebep olabilir.

Klinik Bulgular

Bir çok SLE hastasında halsizlik, yorgunluk, ateş, kilo kaybı gibi nonspesifik yakınmalar bulunur. Bunlardan başka daha birçok organ tutulumuna ait özel belirtiler vardır.

Ciltte kelebek raş, yaygın eritem, güneş hassasiyeti, subakut kütanöz lupus eritematozus, diskoid lezyonlar, alopesi, ağız yaraları, eritema nodozum, vaskülitik lezyonlar ve Raynaud görülebilir. Artralji, artrit, miyalji, güçsüzlük, fibromiyalji gibi kas-iskelet sistemine ait bulgular da sıklıkla gözükür. SLE'de serozit çok sıktır. Plörezi, perikardit veya peritonit olarak ortaya çıkar. Plevral effüzyonlar genellikle bilateral ve az miktarda olur; nadiren masif olur. Klinik olarak perikardit %20-30 oranında olur ancak otopsi serilerinde %60'lara varan oranlarda perikardiyal effüzyon bulunur. Hastaların bir kısmında splenomegali ve patolojik incelemede reaktif hiperplazi gösteren lenfadenopatiler görülür.

Nefrotik sendrom ya da kronik böbrek yetmezliği gelişmedikçe hastaların böbrekle ilgili yakınmaları olmaz. SLE'de böbrek tutulumu olduğuna dair göstergeler şöyle sayılabilir: proteinürinin günde 500 mg'ın üstünde olması, idrar tahlilinde 3+'den fazla protein çıkması, idrar sedimentinde her türlü silendir (eritrosit, granüler, tübüler veya mikst tip) bulunması ve idrar yolu enfeksiyonu dışlanırsa hematüri ve piyüri varlığı ve en son olarak kreatinin yüksekliği.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre SLE'de nefritler şöyle sınıflanabilir:

- 1) Normal
- 2) Mezanjial değişiklikler
- 3) A) Fokal segmental glomerülonefrit
B) Fokal proliferatif glomerülonefrit
- 4) Diffüz glomerülonefrit
- 5) Diffüz membranöz glomerülonefrit
- 6) Sklerozan glomerülonefrit

SLE'de nöropsikiyatrik yakınmalar çok geniş bir spektrum içinde izlenir. Hastalarda sıklıkla baş ağrısı, epileptik nöbet, serebro-vasküler olay, kranyal nöropati, periferik nöropati, organik beyin sendromu, ağır depresyon veya psikoz görülebilir.

Karın ağrısı, anoreksi, bulantı kusma en sık rastlanan gastrointestinal yakınmalardır.

Sıklıkla hepatomegali olur ancak belirgin bir hastalığa yol açmaz. Ayrıca nadir olarak mezenterik vaskülit ve pankreatit gibi prognozu daha ciddi olan tutulumlar da görülebilmektedir.

Kalp tutulumu olarak en sık perikardit gözüktür. Aritmi, ileti bozuklukları, açıklanamayan kardiyomegali, taşikardi ve/veya konjestif kalp yetmezliği bulguları olduğunda miyokardit düşünülmelidir.

SLE'de klinik spektrumun bir parçası olarak veya SLE'nin klinik özelliklerinden bağımsız olarak gelişebilen antifosfolipid sendromunda hem arteryel hem de venöz trombozlar, tekrarlayan düşükler, immün trombositopeni ve hücrelerin fosfolipid komponentlerine yönelik çeşitli antikorlar görülür.

Laboratuvar Bulguları

Hematolojik bulgular

Anemi; kronik hastalık anemisi, akut otoimmün hemolitik anemi, kayıplara, ilaçlara ya da böbrek yetmezliğine bağlı olarak gelişebilir.

Lökopeni ($2500-4000/mm^3$), lenfopeni ($<1500/mm^3$), trombositopeni ($<150.000/mm^3$), pıhtılaşma bozuklukları, lupus antikoagülanı, uzamış PTT, antikardiyolipin antikorları, yalancı pozitif VDRL testi gibi bulgular izlenir. Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle yüksek olur ancak lupus aktivitesiyle paralellik göstermez, uzamış remisyonlarda da yüksek seyredebilir. C-reaktif protein lupus alevlenmelerinde genellikle düşük bulunur. SLE'e eşlik eden infeksiyon varsa veya SLE'e bağlı plörezi veya artritlerde yükselebilir.

Serolojik bulgular

C3 ve C4 komplemen komponentleri SLE aktivasyonlarında düşük bulunur. Çift sarmal DNA'ya karşı gelişen otoantikorlar (anti-ds DNA) ve Anti-Sm gibi antikorlar teşhiste yardımcı olurlar. Böbrek tutulumunun takibinde anti-ds DNA titresindeki değişiklik aktiviteyi göstermesi bakımından anlamlıdır.

Tedavi

Öncelikle hasta eğitimi gereklidir. Birçok hasta güneşe hassas olacağı için güneşten korunma uyarısı yapılmalıdır. SLE'de infeksiyonlar sıklıkla özellikle

kortikosteroid ve sitotoksik tedavi yapılan ve böbrek yetmezliği olan hastalarda görülür. Sebebi belli olmayan ateş varlığında infeksiyonlar mutlaka araştırılmalıdır ve hastalar bu konuda uyarılmalıdır. Aktif SLE'li kadın hastalarda özellikle nefriti olanlarda, anti-malaryal ilaçlarla veya sitotoksik tedavi yapılan hastalarda doğum kontrolü önemlidir. Hamilelik hem anne için SLE alevlenmesi riski açısından hem de fetus için birçok risk taşır. Hamile bir SLE'li hastanın normalde olduğundan daha sık kontrolü ve titiz bir şekilde hastalık aktivasyonu açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Anti-Ro (anti-SSA) antikoru yüksek olan annelerde antikoru bebeğe geçerek neonatal lupus tablosu oluşturabilir. Döküntü, kardiyak aritmi ve pace-maker'a cevap vermeyen tam bloklar görülebilir. Bu nedenle gebe SLE'lilerin anti-Ro titrelerine bakılıp yüksek bulunması halinde steroid tedavisi yapılması gerekir.

İlaç tedavileri: Tedavi planını basitleştirmek için ampirik olarak hastalığı hafif ve ağır olarak ikiye ayırmak mümkündür.

1) *Hafif hastalıkta* ateş, artrit, az miktarda perikard ve/veya plevral effüzyon, döküntü, baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk mevcuttur. Bu durumda öncelikle aspirin veya diğer non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlardan (NSAİD) yararlanır. Ancak NSAİD'lerin böbrek ve karaciğer toksisite yaptıkları ve nöropsikiyatrik semptomlara yolaçabilecekleri de unutulmamalıdır. Cilt döküntüsü ve mukoz membran tutulumunda tedaviye anti-malaryal ilaçlar: hidroklorokin sülfat 200 mg bid, klorokin fosfat 250 mg bid ve/veya topikal veya intra-lezyonel kortikosteroidler eklenebilir. Eğer bu tedavi ile poliartrit, miyalji, yorgunluk ve veya serozit semptomları hala devam ediyorsa tedaviye sistemik 0.5 mg/kg/gün prednizolon eklenebilir.

2) *Ağır hastalık:* Masif plevral ve/veya perikard effüzyonları, böbrek tutulumu, hemolitik anemi, trombositopenik purpura, merkezi sinir sistemi tutulumu, vaskülit, miyokardit, lupus pnömonisi ve akciğer hemorajisi olarak tanımlanabilir. Sistemik kortikosteroid tedavisi başlıca seçilmesi gereken tedavidir. Klinik yanıtı göre 1 mg/kg/gün dozunda ya da bolus olarak (1000 mg/günaşırı) uygulanabilir. Bu tedavi hastalığın şiddetine göre 4 ya da 6 haftaya uzatılır. Yüksek doz intravenöz bolus siklofosfamid (0.5-1 mg/m³) major organ tutulumunda sıklıkla uygulanır. Aylık siklofosfamid infüzyonlarının diffüz proliferatif glomerülonefritte böbrek fonksiyon kaybını önlediği gösterilmiştir ve bu nedenle bu tedavinin en az 6 ay ayda bir ve sonrasında 2-3 ayda bir olarak 2 ya da 3 yıla tamamlanması gereklidir. Lupus nefritinde siklofosfamide alternatif olarak daha az toksik, daha az etkili bir ajan olan azatioprin de (1-3 mg/kg/gün) kullanılabilir.

SİSTEMİK SKLEROZ

Sebebi bilinmemekle birlikte hastalığın ortaya çıkmasında çevresel ve genetik faktörlerin etkileşiminde bulunduğu düşünülmektedir. Hastalık en sık 30-50 yaşlarındaki kadınlarda görülür; kadın erkek oranı 7-12/1'dir.

Başlıca patoloji yaygın bir şekilde bulunan küçük damar vaskülit ve fibrozistir. Her ikisi de deride ve iç organlarda görülür. Özellikle küçük arterler, arteriyol ve kapillerlerin tutulduğu proliferatif, tıkaçıcı bir vaskülopati görülür. Olay öncelikli olarak endotel hücresinin aktivasyonu ve tahrip olması ile başlar. Aktive olmuş fibroblastlardan salgılanan kollajen, fibronektin, ve glukozaminoglikanların artmış birikimi fibrozise yolaçar. Deride fibrozis subkutan dokuda ve dermisin alt tabakasında yer alır. Sistemik sklerozda erken dönemde immün sistem aktivasyonu görülür. Başlangıçta anti nükleer antikorlar hastaların %95'inde pozitifdir. Bazı otoantikorlar sistemik skleroz için özellikle spesifiktir. Bunlar: anti-topoizomeraz-1, anti-sentromer, anti-RNA polimeraz III, anti-U3 RNP olarak sınıflanabilir.

Klinik Özellikler

Hastalığın ilk semptomları tipik olarak nonspesifiktir. Başlıca Raynaud fenomeni, halsizlik, yorgunluk ve kas-iskelet sistemine ait yakınmalardır. Bu yakınmalar haftalar hatta aylar boyunca devam edebilir. İlk spesifik bulgu el ve parmaklara ait ciltte şişme ile başlayan sertleşmedir. Bu aşamadan sonraki klinik seyir oldukça değişkendir. Cildin tutulumuna göre diffüz ve sınırlı olarak ayrılabilir.

a) *Sınırlı tutulumda* gövde tutulumu olmadan ekstremitelerin distal kesimleri tutulur. Hastaların çoğunun Raynaud süresi 5-10 yıl gibi uzundur. Organ tutulumu hiç görülmeyebilir ya da geç dönemde ortaya çıkar. CREST sendromu (kalsinozis, Raynaud, özofagus dismotilitesi, sklerodaktili, telanjektazi) bu sınıfta yer alır. Pulmoner fibroz olmadan gelişen pulmoner hipertansiyon sınırlı tipin önemli bir komplikasyonudur. Ayrıca büyük arterlerin tıkanıdığı da görülür; bu da dijital iskemi ya da gangren ya da otoampütasyonlara yolaçar. Anti-sentromer antikor genellikle pozitifdir. Sınırlı tutulum diffüz tipe oranla daha iyi prognoza sahiptir.

b) *Diffüz tutulumda* cilt kalınlaşması ekstremitelerin proksimal ve distal kesimlerinde ayrıca gövdede de mevcuttur. Raynaud fenomeni başladıktan kısa süre sonra hastalık başlar. Antisentromer antikoru negatiftir, anti nükleoler antikor pozitifliği görülür. İç organ: akciğer, kalp, böbrek ve gastrointestinal sistem tutulumu görülür ve prognozu daha ağırdır. Akciğer tutulumu başlangıçta efor dispnesi ve non-produktif öksürük ile kendini gösterir. Alveollerde fibrozla giden iltihap ve beraberinde interstisyel fibrozis ortaya çıkar ve morta-

litesi yüksektir. Kalpte en sık perikardit gözüktür ancak hastalarda belirgin perikardit semptomları izlenmeyebilir. Miyokard tutulduğunda efor dispnesi, çarpıntı ve göğüs ağrısı olur. Gastrointestinal sisteme ait en sık yutma güçlüğü, pirozis, özofageal reflü ve özofajit gözlenir. İnce barsak tutulumu olduğunda obstrüksiyon, distansiyon, karın ağrısı, ishal ve malnütrisyon ortaya çıkar.

Diffüz veya sınırlı skleroderma bir veya daha fazla bağ dokusu hastalığı ile birlikte görülebilir. Ya da mikis bağ dokusu hastalığı adı altında sistemik lupus eritematozus, polimiyozit, romatoid artrit ile birlikte ortaya çıkabilir.

Tedavide birçok ilaç denenmiştir ancak hiçbirinin etkinliği ispat edilememiştir. Raynaud fenomeni ve dijital ülserler için bir prostasiklin analogu olan İloprost umut vaatmektedir. Metotreksatın yararlı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Daha birçok deneysel aşamada ajan bulunmaktadır. Sklerodermanın tedavisinde organ tutulumlarına yönelik semptomatik tedaviden de yararlanır.

İNFLAMATUAR KAS HASTALIKLARI

Diğer bağ dokusu hastalıklarına göre daha nadir görülürler. Başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir. 10-15 yaşlarında ve 45-60 yaşlarında olmak üzere iki zirve yapar. Elli yaş sonrası sıklıkla maligniteler ile birlikte gözlenir. Kadın:erkek oranı 2/1'dir.

Polimiyozit tanısı a) proksimal kas güçsüzlüğü, b) kas enzimlerinin yüksek olması, c) elektromiyografi (EMG) ile miyopatik değişikliklerin gösterilmesi, d) kas biyopsisi ile inflamasyonun gösterilmesi ile konur. Ek bir kriter olan döküntü dermatomiyozit tanısı koymaya yeter.

Klinik Özellikler

Polimiyozit

Başlıca semptom simetrik, proksimal kas güçsüzlüğüdür. Beraberinde yorgunluk, sabah sertliği ve iştahsızlık bulunur. Genellikle sinsisi olarak 3-6 ay içerisinde başlar. Omuz ve kalça kavşağı başlıca tutulan yerlerdir. Hastaların yarısında boyun fleksör kasları tutulur. Ancak oküler ve fasyal kaslar hiçbir zaman tutulmaz. Özofagus proksimal kaslarının tutulumuna bağlı olarak disfaji; farengeal kas tutulumuna bağlı olarak ses kısıklığı ve yutma güçlüğü gözüktür. Miyalji ve artralji görülür ancak kural olarak sinozit ve kasların hassasiyeti nadirdir. Periorbital ödem ve Raynaud fenomeni de gözüktür. Akciğerde interstisyel fibrozis veya interstisyel pnömoni ve daha ağır vakalarda aspirasyon pnömonileri sık görülür. Kas enzimlerinden özellikle kreatin kinaz (CPK), aldolaz, laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat transaminaz (AST),

alanin transaminaz (ALT) yüksektir. EMG'de 1) artmış insersiyonel aktivite, fibrilasyon ve keskin pozitif dalgalar, spontan garip yüksek frekans çıkışları ve düşük amplitüdü ve kısa süreli polifazik motor ünite potansiyelleri tipiktir. Kas biyopsisinde değişik evrelerde nekroz ve rejenerasyon evresinde kas lifleri görülür. İnflamatuar hücreler genellikle fokal ve endomisyal yerleşim gösterirler. İltihap başlıca T hücrelerinden ve az miktarda makrofajlardan oluşur.

Dermatomyozit

Polimiyozi için tanımlanan tüm klinik bulgular bulunur ek olarak deri döküntüleri gözükür. Döküntüler kas güçsüzlüğünden bir yıl kadar önce başlayabilir. Gottron papül ya da plak olarak tabir edilen simetrik yerleşimli eklemlerin (interfalangeal, dirsek, diz ve malleol) dorsal yüzünde mor, yüzeiden hafif kabarık döküntüler tipiktir. Yine karakteristik olarak periorbital ödem ile beraber göz kapaklarında heliotrop raş gözlenir. Ayrıca omuzlarda, boyunda, göğüs ön yüzünde bazen V şeklini alan maküler eritem bulunur. Kas biyopsisinin histopatolojisinde klasik olarak perivasküler yerleşimli B ve Helper T lenfositlerinden oluşan inflammatuar hücreler gözlenir.

Malignite ve Miyozit

Malignite kas güçsüzlüğünün öncesinde veya takipte gelişir. Dermatomyozitle birlikte daha sık olduğu bildirilmekle birlikte tamamen kişiye özel olarak da ortaya çıkabilir. Kural olarak inflammatuar miyozitlerde tedaviye yanıt alınmadığında maligniteler düşünülmelidir.

Tedavi

Tedavide rehabilitasyonun yeri önemlidir. Başlangıçta 1 mg/kg/gün dozunda prednizolon başlanır. Tedaviye yanıt ilk haftalarda veya 3-6 ayda giderek artarak elde edilir. Kortikosteroidlere yanıt elde etmekte güçlük çekilirse azatioprin ya da metotreksat gibi başka bir immünsüpresif de tedaviye eklenir.

KAYNAKLAR

1. Gladman DD, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus. In Klippel J H (ed): Primer on the Rheumatic Diseases. Arthritis Foundation, 1997, s: 246-257.
2. Steen VD. Systemic sclerosis and related syndromes. In Klippel J H (ed): Primer on the Rheumatic Diseases. Arthritis Foundation, 1997, s: 263-275.
3. Olsen N J, Wortmann RL. Inflammatory and metabolic diseases. In Klippel J H (ed): Primer on the Rheumatic Diseases. Arthritis Foundation, 1997, s: 276-282.
4. Quismorio FP Jr. Systemic corticosteroid treatment in SLE. In Wallace D J, Hahn B H (ed): Dubois' Lupus Erythematosus, 1997, s: 1141-1157.