

Bosentan Miks Konnektif Doku Hastalığı Seyrinde Gelişen Dijital Ülserlerde İyi Bir Seçenek Olabilir mi?

Can Bosentan be A Good Option for the Digital Ulcers in Mixed Connective Tissue Disease?: Case Report

Mehtap TINAZLI,^a
Aslı Feride KAPTANOĞLU,^b
Servet AKAR^c

^aİç Hastalıkları AD,
^bDeri ve Zührevi Hastalıkları AD,
Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Lefkoşa, KKTC
^cRomatoloji AD,
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 26.03.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 14.01.2015

Bu çalışma, XIV. Ulusal Romatoloji Kongresi (11-15 Eylül 2013, Çeşme, İzmir)'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mehtap TINAZLI
Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Lefkoşa,
KKTC/TRNC
mehtap.canbaz@hotmail.com

ÖZET Miks konnektif doku hastalığı sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz, polimiyozit/dermatomyozit ve romatoid artrit klinik bulgularının karışımı ile birlikte yüksek titrede anti-U1 küçük nükleer ribonükleoprotein (anti-RNP) antikorlarının varlığı ile karakterize bir klinik tablodur. Zamanla sklerodaktili, kalsinozis ve dijital ülserler gibi limitli sistemik skleroz bulguları gelişir. Sık tekrarlayan bu dijital ülserler hastanın günlük fonksiyonlarını ve hayat kalitesini bozabilir. Bu çalışmada, 32 yaşındaki kadın olguda miks konnektif doku hastalığı nedeni ile sık tekrarlayan dijital ülserlerde etkili olan bosentan tedavisi sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Miks bağ doku hastalığı; ülser; tedavi; bosentan

ABSTRACT Mixed connective tissue disease is a clinical condition that is characterized by combination of clinical findings of systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, polymyositis/dermatomyositis and rheumatoid arthritis with the presence a high-titer anti-U1 small nuclear ribonucleoprotein (anti-RNP) antibodies. After a while, sclerodactily, calcinosis and digital ulcers develop similar to the limited systemic sclerosis. In these patients with recurrent digital ulcers can disrupt daily function and quality of life. Here, a 32 year-old female patient with recurrent digital ulcers due to mixed connective tissue disease who is successfully treated by bosentan is presented.

Key Words: Mixed connective tissue disease; ulcer; therapy; bosentan

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2015;25(2):55-7

Miks konnektif doku hastalığı (MKDH); sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz (SSc), polimiyozit/dermatomyozit (PM/DM) ve romatoid artrit (RA) klinik bulgularının karışımı ile birlikte yüksek titrede anti-U1 küçük nükleer ribonükleoprotein (anti-RNP) antikorlarının varlığı ile karakterize bir klinik tablodur. Kontrollü klinik çalışmalar olmaması nedeni ile tedavi genelde diğer hastalıklarda görülen benzer klinik bulguların tedavisine benzer şekilde bireyselleştirilmektedir. Daha önce pulmoner hipertansiyon veya tromboembolik lezyonlar nedeni ile MKDH'de bosentan kullanımını bildirilmiş olmasına rağmen dijital ülserlerle ilgili bir bildiri bulunmamıştır.¹ Bu çalışmada, MKDH seyrinde tekrarlayan dijital ülserleri ile komplike bir olguda bosentan kullanımına ait tecrübemiz sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuş iki yaşındaki kadın hasta, ellerde şişlik ve parmak uçlarında yaralar nedeni ile başvurdu. Öyküsünden 7,5 yıl önce gebeliği esnasında hipertansiyon ve Raynaud fenomeni olduğu, zaman içerisinde hâlsizlik, fotosensitivite, alopesi, yüzde kızarıklık ve proksimal kaslarda güçsüzlük ve ağrı yakınmalarının geliştiği öğrenildi. Başvuru esnasında SLE ve/veya skleroderma ön tanıları ile düzensiz kortikosteroid, azotioprin, metotreksat ve hidroksiklorokin kullanmakta idi. Olgu sigara ve alkol kullanmıyordu. Fizik muayenesinde bilateral ellerde Raynaud fenomeni, sklerodaktili, el bileği distalinde difüz şişlik, el parmak uçlarında pitting skarlar, sağ el 1. parmak pulpasında dijital 2-3 mm ülser vardı. Rodnan skoru 10/72 olarak tespit edildi. Diğer sistem bakıları olağandı. Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre 2.800/µL, hemoglobin 11 g/dL, trombosit 286.000/µL, eritrosit sedimentasyon (ESR): 73 mm/saat, C-reaktif protein (CRP): 4,05 mg/dL (0-0,5) idi. Kreatinin kinaz 819 IU/L, laktik dehidrogenaz 302 IU/L, tam idrar tetkikinde protein negatif olarak saptandı. Antinükleer antikor (ANA) yüksek titrede pozitif (2,8 indeks <1,1) ve anti U1-RNP (+++) bulundu. Antisentromer, anti-scl70 ve anti-dsDNA negatif ve komplemanları normal sınırlarda idi. Ekokardiyografide pulmoner arter basıncı 35 mmHg, EF %60, hafif perikardiyal efüzyon ve solunum fonksiyon testleri hafif kısıtlı (restrüktif paternde) idi. Elektromiyografi (EMG) primer kas lifi tutuluşu lehine bulgular gösteriyordu. Olguya bu bulgularla MKDH tanısı ile metotreksat 15 mg/hafta, asetilsalisilikasit 100 mg/gün, nifedipin 30 mg/gün, hidroksiklorokin 200 mg/gün, azotioprin 50 mg (ardından kontrolde 150 mg/gün) tedavisi başlandı. Başvurusunda prednizolon 5 mg/gün almakta idi. PM komponenti ağırlıklı olduğu için 0,5 mg/kg dozunda metilprednizolona geçildi. Tedavi başlangıcından üç ay sonra kas enzimleri ve tam kan sayımı normaldi. Fakat antiagregan ve vazodilatör ajanlara rağmen devam eden dijital ülserleri nedeni ile tedaviye bosentan 62,5 mg/gün ilave edildi ve ardından 125 mg/gün'e çıkıldı. Bosentan tedavisinin dördüncü haftasından sonra olgunun ellerindeki

şişlikler ve sertlik azaldı ve 12. hafta kontrolünde yeni dijital ülseri yoktu. İdame tedavisine devam eden olgunun 12 aylık izleminde nüks dijital ülser izlenmedi.

TARTIŞMA

MKDH ilk kez 1972 yılında Sharp ve ark. tarafından tanımlanmıştır.¹ Bu sendromda tipik olarak, SLE, SSc, PM/DM ve RA'ya ait bazı klinik bulguların kombinasyonları görülmekle birlikte, bireysel olarak hastalık tanısına izin verecek tüm manifestasyonlar saptanamaz.^{2,3} Hastalık yüksek titrelerde U1-RNP otoantikörlerinin varlığı ile karakterizedir. Karakteristik başlangıç bulgusu şiş parmaklar ve miyalji ile birlikte Raynaud fenomenidir. Yavaş yavaş sklerodaktili, kalsinozis ve kutanöz telenjiektazi gibi limitli SSc'nin bulguları gelişebilir.⁴ MKDH'nin gerçekten farklı bir hastalık veya daha çok SLE ya da SSc'nin bir alt tipi olup olmadığı ise hâlen tartışmalıdır.⁴ Sharp, MKDH'nin farklı bir romatizmal hastalık olduğunu, karakteristik olarak kortikosteroidle daha iyi yanıt verdiğini ve daha iyi prognoza sahip olduğunu belirtmiştir.¹

Bizim olgumuzda başlangıç bulguları Raynaud fenomeni, şiş parmaklar ve yaygın kas ağrıları ile hâlsizlik idi. Bize başvurusu öncesi SLE ön tanısı ile izlenmekte olup, mevcut tedavisine rağmen Raynaud, sklerodaktili, parmak uçlarında yaralar ve aşırı hâlsizlik, kas güçsüzlüğü ve kas ağrıları devam etmekte idi. Kas enzim yüksekliği, UI-RNP yüksek titrede pozitifliği, Raynaud fenomeni, sklerodaktili ve artralji ve EMG'de kas tutuluşuna ait bulguları mevcuttu. Bu bulgular ile olguya MKDH tanısı konuldu. Bosentanın hem Raynaud fenomeni hem de dijital ülserlerin önlenmesi bakımından iyi bir tedavi seçeneği olabileceği gözönüne alınarak, olguya mevcut tedavisine ek olarak 62,5 mg/gün dozda bosentan tedavisi başlandı. Ülserlerde 12. haftada, Raynaud yakınmalarında ise dördüncü haftada klinik iyileşme izlendi. Launay ve ark., SSc'li dokuz olguda kullandıkları bosentan tedavisi ile dijital ülserlerde dört-sekiz haftada iyileşme tespit ettiklerini bildirirken, Funauchi ve ark. bosentan tedavisi ile yaklaşık 14. haftada Raynaud'un ve 20. haftada dijital ülserlerin düzeldiğini belirtmek-

tedirler.^{5,6} Olgumuzdaki süre ise bu sürelerin arasında olup, literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Son dönemde dijital ülser tedavisinde bosentan kullanımı da önerilmektedir.⁷ MKDH'de diğer önemli problemlerden biri, sklerodermada olduğu gibi dijital ülserlerdir. Vaskülopati ve kapilleroskopik anormallikler öncül bulgulardandır ve preklirik dönemde bile saptanabilmektedir. Vaskülopati, endotelial hasar sonucu, inflamatuvar hücrelerin adezyonuna, migrasyonuna neden olmaktadır ve fibrointimal proliferasyon ile epizodik vazospazmlarla karakterizedir.⁸ Bu proliferasyonun nedeni net olarak bilinmemekte olup, dokularda iskemi ile sonuçlanmaktadır.⁹ Bosentan, nonselektif, oral kullanılan endotelin-1'in reseptör antagonistidir. Endotelin-1, güçlü bir vazokonstriktör olup, etkilerini ETA ve ETB olarak bilinen iki reseptör üzerinden gerçekleştirmektedir.¹⁰ Dijital ülserlerde bosentan kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda yayın vardır. İki büyük çok-merkezli kontrollü çalışmada, bosentan kullanımı ile yeni dijital ülser gelişiminin plaseboya göre azaldığı gösterilmiştir.¹¹ Bosentanın aktif dijital ülseri tedavi edici etkisi gösterilememiş, ancak difüz SSC'li multipl dijital ülseri olan hastalarda yeni ülser oluşumunu önlediği doğrulanmıştır.⁹ Bosentan, çoklu parmak ucu ülserlerinin önlenmesinde ya da diğer tedavilerin yetersizliğinde düşünülmelidir. Bizim olgumuzda da diğer tedaviler denenmiş ve yeni dijital ülser gelişimini önleme noktasında başarılı olunamamıştır. Bu nedenle bosentan tedavisinden fayda görebileceği düşünülmüştür.

Bosentan tedavisinde, en sık gözlenen yan etki hepatotoksisite olarak bildirilmektedir. Yaklaşık olarak %5-10 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde normalin üç katı veya daha fazla artışa neden olabilir.¹² Olgumuzda tedavi süresince veya sonrasında karaciğer fonksiyon testi izlemlerinde takiplerinde anlamlı bir yükselme saptanmamıştır. Endotelin-1 reseptör antagonistlerinin etkileri yavaş ortaya çıktığından, ileri evrelerdeki ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda ilk tercih olmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Bizim olgumuz ise hemodinamik açıdan stabil ve ileri evre olmayan bir olgu idi. Ayrıca, olgumuz banka çalışanı olup, bilgisayar klavyesi kullanma nedeni ile sürekli mikrotravmaya maruz kalması bakımından çoklu parmak ucu ülserleri gelişimi açısından yüksek riskli idi. Bosentanın yeni ülser gelişimini önleyici etkisinden olgumuzun fayda görebileceği düşünülerek tedaviye başlandı. Hastanın 12 aylık izleminde yeni dijital ülser gelişimi de olmadı.

Sonuç olarak, bu olgunun tedavisindeki etkinliği, bosentanın yeni ülser gelişimini önlemede iyi bir tedavi seçeneği olabileceğini desteklemektedir. Bir dual endotelin reseptör antagonisti olan bosentan, sistemik skleroz seyrinde görülen dijital ülserlerin tedavisinde olduğu gibi MKDH'de görülen lezyonlar için de etkin kabul edilmektedir. Özellikle, hastaya ait özellikler ve klinik bulgular birlikte değerlendirildiğinde yüksek riskli hastalar için bosentanın iyi bir tercih olabileceğini düşünmekteyiz. Bu gözlemimizin daha uzun süreli ve daha fazla olgu içeren çalışmalarla desteklenmesi gerektiği açıktır.

KAYNAKLAR

- Black C, Isenberg DA. Mixed connective tissue disease--goodbye to all that. *Br J Rheumatol* 1992;31(10):695-700.
- Jury EC, D'Cruz D, Morrow WJ. Autoantibodies and overlap syndromes in autoimmune rheumatic disease. *J Clin Pathol* 2001;54(5):340-7.
- Mosca M, Tani C, Neri C, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev* 2006;6(1):1-4.
- Varga J. [Systemic sclerosis and related diseases]. In: Fauci AS, ed. Tan AA, Ataman Ş, çeviri editörleri. *Harrison Romatoloji*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p.107-22.
- Launay D, Diot E, Pasquier E, Mouthon L, Boulanger N, Fain O, et al. [Bosentan for treatment of active digital ulcers in patients with systemic sclerosis]. *Presse Med* 2006;35(4 Pt 1):587-92.
- Funauchi M, Kishimoto K, Shimazu H, Nagare Y, Hino S, Yano T, et al. Effects of Bosentan on skin the lesions: an observational study from a single center in Japan. *Rheumatol Int* 2009;29(7):769-75.
- Onat MA. [Systemic sclerosis]. *Romatoloji Vaka Derlemeleri-II*. 1. Baskı. İstanbul: RAED (Romatoloji Araştırma Eğitim Derneği); 2012. p.145-8.
- LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22(4): 675-94.
- Özgen M, Koca SS. [Etiopathogenesis and current treatment of scleroderma]. *F.Ü. Sağlık Bil. Tıp Derg.* 2010;24(1):69-76.
- Maya H, James R. Systemic sclerosis treatment and assessment. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, eds. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th ed. New York: Springer; 2008. p.359-61.
- Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis-prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):3985-93.
- Dhillon S. Bosentan: a review of its use in the management of digital ulcers associated with systemic sclerosis. *Drugs* 2009;69(14):2005-24.