

# Lupus Çakışma Sendromu

## Lupus Overlap Syndrome: Medical Education

Dr. Deniz SEÇKİN,<sup>a</sup>  
Dr. Deren ÖZCAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji AD, Başkent Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 24.05.2007  
Kabul Tarihi/Accepted: 28.08.2007

*Lupus çakışma sendromu başlıklı konu Prof.Dr. Deniz Seçkin'in konuşmacı olarak katıldığı 1-4/06/2005 tarihleri arasında İstanbul'da düzenlenen 6. Dermatolojide Gelişmeler Simpozyum'unda sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Deniz SEÇKİN  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Dermatoloji AD, Ankara  
TÜRKİYE/TURKEY  
denizs@baskent-ank.edu.tr

**ÖZET** Otoimmün bağ dokusu hastalıklarının tanı ve sınıflamasında her hastalık için karakteristik olan klinik özelliklerin yanı sıra, o hastalığa özgü otoantikörlerinde arasında yer aldığı laboratuvar bulgularını içeren uluslararası tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte hastaların pek çoğu özellikle erken dönemde otoimmün bir bağ dokusu hastalığının klinik ve laboratuvar bulgularını taşımakla beraber, tanımlanmış bağ dokusu hastalıklarının kabul edilmiş tanimsal kriterlerini tamamlamadıkları için tek bir hastalık kategorisine sokulamazlar. Bazı yazarlar bu olguları iyi tanımlanmış otoimmün bağ dokusu hastalıklarına ilerleyen veya ilerlemeyen, ayırt edilemeyen hastalıklar olarak tanımlamaktadırlar. Aynı zamanda, birçok otoimmün bağ dokusu hastalığı özgül tanıyı güçleştiren ortak klinik ve laboratuvar özelliklerine sahiptir. Bir bağ dokusu hastalığına çakışma gösteren bağ dokusu hastalığı diyebilmek için 2 veya fazla sayıda farklı otoimmün bağ dokusu hastalığı için tanı kriterlerinin bulunması gereklidir. Bu grup hastalıklara doğru tanı koyabilmek, hastalıkların prognozunu ve etkin tedavisini belirlemek açısından oldukça önemlidir. Bu yazıda otoimmün bağ dokusu hastalıklarının kısa bir tanımından sonra çakışma gösteren bağ dokusu hastalıkları, miks bağ dokusu hastalıkları, diğer lupus çakışma sendromları, lupus eritematozus ile birliktelik gösteren hastalıklar ve lupus çakışma sendromlarının tedavisi derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Bağ dokusu hastalıkları; miks bağ dokusu hastalığı; sistemik lupus eritematozus, sistemik

**ABSTRACT** Autoimmune connective tissue diseases are classified according to international diagnostic criteria involving clinical features as well as laboratory findings including specific autoantibodies. However, the majority of patients, especially at early stages cannot be assigned to a single disease category since they have clinical and laboratory findings suggestive of an autoimmune connective tissue disease but not fulfilling the accepted diagnostic criteria for any of the defined connective tissue diseases. Some authors define these cases as undifferentiated disorders that may or may not develop into one of the well-defined autoimmune connective tissue diseases. Moreover, many autoimmune connective tissue diseases share common clinical and laboratory features, which make the specific diagnosis difficult. To define a connective tissue disease as overlapping connective tissue disease, the diagnostic criteria of two or more different autoimmune connective tissue diseases should be present. The prompt diagnosis of this group of diseases is very important for determining the prognosis and the effective treatment. In this article, after a short definition of autoimmune connective tissue diseases, overlapping connective tissue diseases, mixed connective tissue diseases, other lupus overlap syndromes, the associated diseases with lupus erythematosus and the treatment of lupus overlap syndromes will be reviewed.

**Key Words:** Connective tissue diseases; mixed connective tissue disease; lupus erythematosus, systemic

**Turkiye Klinikleri J Med Sci 2008, 28:562-568**

**S**istemik lupus eritematozus (SLE), günümüzde sifilizden daha büyük bir taklitçi olarak karşımıza çıkmaktadır. Dolayısıyla Sir William Osler'in zamanında sifiliz için söylediği şu cümlelerin bugün SLE için de geçerli olduğu söylenebilir.<sup>1</sup>

*"Sifiliz her hastalığı taklit eder. Bilinmesi gereken yegane hastalık budur. Bu hastalık bilinirse usta bir dermatolog, laringolog, oftalmolog olunur ve hastalıklara ustaca tanı konulabilir."*

SLE'nin diğer hastalıkları taklit etmesi Dr. Harvey tarafından da rapor edilmiş, araştırmacı kendi hastalarına hastalığın erken evrelerinde 24 farklı tanı konulduğunu bildirmiştir.<sup>2</sup>

Genellikle en sık olarak SLE'yi diğer otoimmün bağ dokusu hastalıkları (OBDH)'ndan ayırt etmekte güçlük yaşanmaktadır. Bu yazıda çok kısa olarak OBDH'nin özelliklerine değinildikten sonra 'çakışma gösteren' bağ dokusu hastalıklarının tanımı yapılarak, 'miks' bağ dokusu hastalıkları (MBDH), diğer lupus 'çakışma' sendromları ve lupus eritematozus ile birliktelik gösteren hastalıklar anlatılacak, ayrıca lupus çakışma sendromlarının tedavisinden bahsedilecektir.

## OTOİMMÜN BAĞ DOKUSU HASTALIKLARI

Bu grup hastalıkların tanı ve sınıflamasında uluslararası tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler içinde her hastalık için karakteristik olan klinik özelliklerin yanı sıra, o hastalığa özgü otoantikörlerin de arasında yer aldığı laboratuvar bulguları bulunmaktadır (Tablo 1).<sup>3</sup>

Bununla birlikte, OBDH olan hastaların pek çoğunda erken dönemde klinik ve laboratuvar bulgular kesin tanı için yetersiz kalmaktadır.<sup>3,4</sup> Bu dönemdeki OBDH'yi 'ayırt edilemeyen' (undifferentiated) bağ dokusu hastalığı veya bağ dokusu hastalığının gelişim dönemi olarak adlandıran araştırmacılar bulunmaktadır.<sup>3,5</sup> Bu dönemde hastalarda sıklıkla otoimmün hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura, Raynoud fenomeni ve Sjögren sendromu saptanabilmekte, kesin tanı ancak haftalar bazen de yıllar sonra konabilmektedir.<sup>3,5</sup>

OBDH'de gözlenen farklı klinik ve laboratuvar bulguların bir kısmı görece özgül iken diğerleri

**TABLO 1: Bağ dokusu hastalıklarının karakteristik özellikleri.<sup>3</sup>**

<b>Romatoid artrit</b>
Romatoid faktör (+)
Sabah sertliği
Simetrik eroziv artrit
Kemik çıkıntılar üzeri subkütan nodüller
<b>SLE</b>
Malar rash
Fotosensitivite
Serozit
Böbrek tutulumu
Hematolojik bozukluklar
Nörolojik bozukluklar
ANA (+)
Anti-DNA (+)
Anti-Sm (+)
<b>Sjögren sendromu</b>
Kuru göz
Ağız kuruluğu
Anormal Schirmer testi
Anti-SSA ve anti-SSB (+)
<b>Skleroderma</b>
Raynoud fenomeni
Skleroz (distal akral veya proksimal akral, göğüs, karın)
ANA (+) (nükleolar)
Anti-SCI 70 (+)
Anti-sentromer (+)
Anormal tırnak kıvrımı kapilleroskopi bulguları
<b>Polimiyozit/Dermatomyozit</b>
Heliotrope rash
Proksimal kas güçsüzlüğü
Kas enzimlerinde artış
Kas biyopsisinde inflamasyon
Anormal EMG bulguları
Anti-Pm-1 (+)
Anti-Jo-1 (+)

görece özgül değildir (Tablo 2 ve 3).<sup>3</sup> Bu nedenle bazen hastalarda benzer klinik ve serolojik bulgular izlenebilmektedir. Bir bağ dokusu hastalığına 'çakışma' gösteren bağ dokusu hastalığı diyebilmek için iki veya fazla sayıda farklı OBDH için tanı kriterlerinin bulunması gereklidir.<sup>3,6</sup> Çok sayıda hastayı kapsayan 2 klinik çalışmada OBDH olan hastaların %25-33'ünde 'çakışma' saptanmıştır.<sup>7,8</sup> Bununla birlikte 'çakışma' gösteren bağ dokusu hastalıklarının; bu durumun saptandığı hastalarda zaman içinde bir OBDH'nin diğerine dönüşümünün sık olması nedeniyle, 'klasik' OBDH'nin tam

**TABLO 2:** OBDH'de saptanan görece özgül klinik ve laboratuvar bulgular.<sup>3</sup>**Görece özgül klinik bulgular**

Artrit  
Miyozit  
Raynoud fenomeni ve dijital ülserasyon  
Ekstremitelerde ve gövde derisinde sertleşme  
Malar rash  
Sabah sertliği

**Görece özgül laboratuvar bulguları**

ANA (+) (periferel tipte)  
ANA (+) (nükleolar tipte)  
Anti-ds-DNA (+)  
Anti-Sm (+)  
Anti-SCI 70 (+)  
Anti-sentromer (+)  
Anti-PM-1 (+)  
Kas enzimlerinde yükselme (kas güçsüzlüğüne eşlik eden)

**TABLO 3:** OBDH'de saptanan görece özgül olmayan klinik ve laboratuvar bulgular.<sup>3</sup>**Görece özgül olmayan klinik bulgular**

Artralji  
Miyalji  
Ekstremitelerde benekli görünüm  
Kaslarda duyarlılık  
Fotosensitivite  
Halsizlik  
Hafif Raynoud fenomeni (ülseriz)

**Görece özgül olmayan laboratuvar bulguları**

ANA (+) (homojen tipte)  
ANA (+) (benekli tipte)  
Anti-ss-DNA (+)  
Anti-SSA ve SSB (+)  
Romatoid faktör (+)  
ESH'de yükselme

gelişmemiş şekli olarak kabul etme eğiliminde olan araştırmacılar da bulunmaktadır.<sup>9</sup> Yine de bu grup hastalıklara doğru tanı koyabilmek, hastalıkların prognozunu bilebilmek ve etkin tedavi için 'çakışma' gösteren hastalıkları bilmenin önemli olduğu vurgulanmaktadır.<sup>10</sup>

**SLE VE 'OVERLAP' SENDROMLARI**

SLE'nin diğer OBDH'den ayrımında zaman zaman güçlükler yaşanabilmektedir. Genellikle iyi bir öykü, ayrıntılı fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri (tam kan sayımı, ESH, ANA, RF, C3, biyokimya, protrombin zamanı, idrar tetkiki, akciğer grafisi, EKG, lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikorları, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, protein elektroforezi) ile klinik bulguları yerleşmiş bir SLE hastasına tanı koymak kolay iken, 'çakışma' sendromlarında hastalığa diğer OBDH'ye ait bulgular eşlik eder.

**'MİKS' BAĞ DOKUSU HASTALIĞI**

Geçerliliği hala tartışmalı olan MBDH, ilk kez 1972 yılında Sharp ve ark. tarafından tanımlanmıştır.<sup>11</sup> Bu sendromda tipik olarak SLE, sistemik skleroz, polimiyozit/dermatomiyozit veya romatoid artrit bulguları birarada gözlenir.<sup>3,4,10</sup> Sharp, MBDH'nin farklı bir romatizmal hastalık olduğunu ve karakteristik olarak iyi bir prognoz gösterdiğini belirt-

miştir. Ayrıca hastalarda yüksek titrede benekli tipte ANA ve üridinden zengin küçük nükleer ribonükleoprotein (snRNP)'e karşı antikor saptanmasının MBDH'yi diğer OBDH'den ayırttığına öne sürmüştür.<sup>11</sup> Ancak diğer araştırmacılar, MBDH olan hastalarda diğer OBDH (SLE, romatoid artrit, sistemik skleroz) ve ait kriterlerin bulunması, özellikle steroid tedavisi alan hastalarda klinik seyir sırasında sendromu oluşturan hastalıklardan birinin diğerine dönüşümünün gözlenebilmesi, anti-U<sub>1</sub>snRNP antikorunun diğer OBDH'de (örneğin SLE) da saptanabilmesi ve hastalarda her zaman iyi bir prognozun izlenmemesi nedeniyle; MBDH'nin farklı bir romatizmal hastalık olmadığını, muhtemelen SLE'nin veya sistemik sklerozun bir alt grubu olabileceğini düşünmektedirler.<sup>12,13</sup>

Ancak MBDH'de sıklıkla farklı OBDH'nin hafif semptomları birarada bulunur ve genellikle MBDH'nin bileşenlerinin özgül semptomları (santal sinir sistemine ait bulgular, böbrek tutulumu ve proksimal skleroz gibi) gözlenmez. Ayrıca HLA-DR4 pozitifliğine sık rastlanır. Bu özellikler ise MBDH'nin gerçekten de farklı bir antite olduğuna işaret etmektedir.

MBDH'nin tanısı için farklı tanı kriterleri önerilmiştir. Bunlardan bir tanesi; Alarcón-Segovia ve Villareal'in 1987 yılında geliştirdiği kriterler diğeri ise Sharp'ın güncelleştirdiği kriterlerdir.(Tablo

**TABLO 4:** MBDH tanı kriterleri-1 (Alarcón-Segovia ve Villareal).<sup>14</sup>**Serolojik kriter**

1. Anti-RNP (>1:1600)

**Klinik kriterler**

1. Ellerde ödem
2. Sinovit
3. Miyozit
4. Raynoud fenomeni
5. Akroskleroz

Tanı için serolojik kriterin yanı sıra sinovit veya miyoziti içerecek şekilde en az 3 klinik kriter gereklidir.

4).<sup>14,15</sup> MBDH için 3. tanı kriterleri ise Japonya Sağlık Bakanlığı'nın önerileri doğrultusunda geliştirilmiştir.<sup>16</sup> Önerilen bu tanı kriterlerinin hepsinin de duyarlılık ve özgüllükleri yüksektir. Ancak, Sharp'ın geliştirdiği kriterler çok karmaşıktır ve bu kriterlerin kullanımı zordur.<sup>15</sup> Japonya Sağlık Bakanlığı'nın önerdiği tanı kriterleri ile ayrıntılı olarak semptom ve bulgu incelemesi yapmak mümkündür.<sup>16</sup> Bu tanı kriterleri arasında kullanımı en basit olan Alarcón-Segovia ve Villareal'in geliştirdiği kriterlerdir.<sup>14</sup>

MBDH'nin patogeneğinde hastanın değişikliğe uğramış kendi antijenlerine karşı gelişen antikörlerin veya bu antijenler ile moleküler benzerlik gösteren değişik enfeksiyöz ajanların (CMV, EBV, retrovirüs, *Escherichia coli* gibi) rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>17</sup> Hastaların %100'ünde ANA'nın pozitif olduğu saptanmıştır. MBDH'de karakteristik olarak saptanan anti-RNP antikörünün bu hastalığa özgül olmadığı gösterilmiştir.<sup>18</sup> Hastaların %80'inin kadın ve ortalama 37 yaşında olduğu bildirilmiştir.<sup>10</sup> Miyozit ve RF pozitifliği insidansı yüksektir. Çocuklarda daha sık nefrit, deformasyon yapan artrit, perikardit, miyokardit, pulmoner hipertansiyon ve santral sinir sistemi tutulumu gelişmesine bağlı olarak prognoz daha kötüdür.<sup>19</sup>

Deri bulguları MBDH'de sık olarak izlenir. Hastaların %85'inde saptanan Raynoud fenomeni hastalığın en belirgin özellikleri arasında yer alır. Ellerde bileği geçmeyen sklerodermatoz sık görülür. Kütanöz lupus eritematozus benzeri değişiklikler hastaların %50'sinde saptanabilir. Alopesi,

pigment değişiklikleri, telenjiektazi, kütanöz vas-külit, lupus-bant testi pozitifliği ve tırnak kıvrımının kapilleroskopik incelemesinde kapillerlerde dilatasyon da izlenebilir.<sup>3,10</sup>

MBDH'nin kas ve eklem bulguları arasında; inflamatuvar artrit (hastaların büyük çoğunluğunda), eroziv artrit (%25-60), ellerde ödem (%45-88), 'sosis parmak' görünümü, kas enzimlerinde yükselme (%50), EMG ve kas biyopsisinde SLE veya polimiyozit benzeri değişiklikler yer alır.<sup>3,10</sup>

Perikardit hastaların 1/3'ünde izlenir; hem perikardit hem de miyokardit çocuklarda daha sık ortaya çıkar. Akciğer tutulumu ise hastaların %80'inde saptanır; ancak çoğunlukla asemptomatiktir. Bununla birlikte, interstisyel fibrozis, plörezi, dispne, difüzyon kapasitesinde azalma da görülebilir. Akciğer tutulumunda sistemik sklerozun aksine steroid tedavisine iyi yanıt alınır. Akciğer tutulumu, MBDH olan hastalarda pulmoner hipertansiyona yol açabilir; pulmoner hipertansiyon MBDH'ye bağlı ölüm nedenlerinin başında yer alır.<sup>3,10,20</sup>

Özofagusta hipomotilite sıklıkla, ancak disfaji her zaman görülmez. Hastalarda mezenterik vaskülitte birlikte sistemik sklerozdakine benzer bağırsak değişiklikleri izlenebilir.

Nörolojik değişiklikler hastaların %10-15'inde saptanır. Trigeminal nöropati en sık bulgudur. SLE'dekine benzer santral sistemi bulguları nadirdir; hastalarda vasküler baş ağrısı ve aseptik menenjit de tanımlanmıştır.<sup>3,10</sup>

Anemi ve lökopeni sık, trombositopeni nadir olarak izlenir. Antifosfolipid antikörler hastaların sadece 2'sinde saptanmıştır.<sup>10</sup>

İmmün kompleks aracılı nefrit erişkin hastaların %10-40'ında, çocuk hastaların %40'ında tanımlanmıştır. Nefrit erişkinlerde genellikle asemptomatik seyredir.<sup>10</sup>

SLE'ye benzer şekilde ölü doğum ve hastalıkta doğum sonrası alevlenme de bildirilmiştir.<sup>10</sup>

Hastaların hemen hepsinde benekli tipte ANA ve anti-RNP antikoru pozitifdir. Anti-Sm antikörünün da pozitif olması durumunda olası tanı MBDH yerine SLE'dir. Hastalarda romatoid faktör ve anti-

nDNA pozitifliği ile serum kompleman düzeylerinde düşme de saptanabilir.<sup>3,10</sup>

Pulmoner hipertansiyonun gelişmemesi durumunda prognoz iyidir.<sup>20</sup> MBDH'nin yıllar içinde SLE, sistemik skleroz veya romatoid artrite dönüştüğü bildirilmiştir.<sup>21,22</sup> Pulmoner hipertansiyon, solunum ve kalp yetmezliğine bağlı olarak hastaların %8-15'inde mortalite izlenmiştir.

## 2. ROMATOİD ARTRİT VE SLE (RHUPUS)

Romatoid artrit ve SLE'nin pek çok klinik ve serolojik özelliği ortaktır; bu durum 1950 ve 1960'lı yıllarda 'lupus eritematozus hücrelerinin izlendiği romatoid artritli yüzlerce olgunun yayınlanmasıyla fark edilmiştir. Romatoid artrit, özellikle ANA'nın pozitif olması ve eroziv artrit varlığında SLE'den kolaylıkla ayırt edilebilir. Ancak, ANA pozitif saptandığında ve eklem dışı tutulum olduğunda (serözit, Sjögren sendromu, subkütan nodüller, kütanöz vaskülit ve anemi gibi) bu hastalığın SLE'den ayrımı güçtür.<sup>10</sup> Romatoid artritte genellikle böbrek tutulumunun olmaması ayırıcı tanıda yardımcıdır. Klinik 'çakışma' sık görülmekle birlikte, romatoid artrit ve SLE'nin gerçek birlikteliği çok nadir bir durumdur.<sup>10,23,24</sup> Sıklıkla karşılaşılan tablo; SLE'li hastalarda menopoza sonrası dönemde subkütan nodüllerle birlikte deformasyonlu, eroziv romatoid artrit ortaya çıkmasıdır. Romatoid artrite genellikle subakut kütanöz lupus eritematozus eşlik eder.<sup>25</sup> Juvenil romatoid artrit ve SLE birlikteliğinin varlığı; juvenil romatoid artritte ANA pozitifliği ve romatoid faktör negatifliğinin sık görülmesi nedeniyle tartışmalıdır.<sup>26</sup>

## 3. SİSTEMİK SKLEROZ VE SLE

Sistemik sklerozlu hastalarda sık ANA pozitifliğinin yanı sıra, nadir de olsa lupus eritematozus hücreleri, fosfolipid ve diğer nükleer antijenlere karşı gelişmiş antikolar saptanabilir.<sup>27-29</sup> Antisentromer antikolar genellikle CREST sendromuna eşlik eder, ancak SLE'li hastaların %5'inde de saptanabilir.<sup>30</sup> Sklerodermalı hastalarda otoimmün hemolitik anemi, yüksek titrede anti-nDNA pozitifliği, lupus nefriti ve diskoid lupus eritematozus gözlenmiştir.<sup>10</sup> Her iki hastalığın da klinik seyir sırasında birbirine dönüşüm gösterdiği bildirilmiştir.<sup>31</sup> Mor-

fea ve lineer skleroderma da SLE'ye eşlik edebilir.<sup>32,33</sup> İki hastalığın birlikteliği sklerodermalı hastaların %1'inden azında görülen bir durumdur.

## 4. POLİMİYOZİT/DERMATOMİYOZİT VE SLE

SLE'li hastaların %4-16'sında hastalığa polimiyozit eşlik eder. Bu 'çakışma' sendromunun iyi bir klinik seyir gösterdiği belirtilse de bu durum tartışmalıdır.<sup>34</sup> Bu hastalarda anti-Jo-1 prevalansı azalmıştır, ancak anti-56 kDa nRNP antikolarının pozitifliği sıktır ve kas tutulumunun göstergesidir.<sup>35</sup>

## 5. SJÖGREN SENDROMU VE SLE

Sjögren sendromu; gözyaşı ve tükürük bezleri ile vücuttaki diğer ekzokrin organları etkileyen kronik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Ağız ve göz kuruluğu, kronik halsizlik ve artralji hastalığın en sık görülen bulgularıdır; bu bulgular tek başına ortaya çıkabilirdiği gibi (primer Sjögren sendromu), başka bir romatizmal hastalığa da eşlik edebilir (sekonder Sjögren sendromu). Sendromun diğer bağ dokusu hastalıklarına çok sık eşlik etmesi nedeniyle; bu birlikteliğin sekonder Sjögren sendromu olarak değil, 'çakışma' sendromu olarak adlandırılması gerektiği belirtilmiştir.<sup>4</sup>

Sicca sendromu ise Sjögren sendromunun sadece ağız ve göz kuruluğu ile karakterli 'kısıtlı' formuna verilen isimdir, başta romatoid artrit ve SLE olmak üzere diğer otoimmün hastalıklara sık olarak eşlik eder.<sup>4</sup>

Lupus 'çakışma' sendromlarının yanında, lupus eritematozus ile 'birliktelik' gösterdiği düşünülen hastalıkların başında otoimmün tiroid hastalıkları, otoimmün hepatit (Lupoid hepatit), primer biliyer siroz, pernisiyöz anemi, multipl skleroz, myastenia gravis, insüline bağımlı DM ve pemfigus eritematozus (Senear-Usher sendromu) gelir. Dev hücreli arterit, porfiri, Takayasu arteriti, sekonder fibromiyalji, dermatitis herpetiformis, glutene duyarlı enteropati, sarkoidoz, amiloidoz, psoriasis, ankilozan spondilit, Reiter sendromu, kronik granülamatöz hastalık, lepra, tüberküloz, parvovirus B19 enfeksiyonu, AIDS ve Hunter sendromu gibi birçok hastalık ise lupus eritematozus ile 'rastlantısal birliktelik' gösterdiği düşünülen hastalıklardır.

## TEDAVİ

Lupus 'çakışma' sendromu düşünülen hastalarda tanı ve tedavi aşamalarında multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir. Bu hastalıkların dinamik bir özellik gösterdiği unutulmamalı, hastalar periyodik olarak izlenmelidir.

Tedavide SLE ve skleroderma tedavisinde uygulanan ajanlar genellikle etkilidir. Standart bir tedavi yönteminden bahsetmek mümkün değildir; tutulan organın tipine ve hastalığın şiddetine göre kullanılan ajanlar değişir. Nadir görülmeleri nedeniyle bu grup hastalıkların tedavisinde kullanılan değişik ilaçların etkinliği kesin olarak bilinmemektedir.

Aspirin, steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar, penisilamin ve kalsiyum kanal inhibitörleri sık olarak kullanılır; sistemik tutulumda oral kortikosteroidler ve sitotoksik ajanlar seçilir. Organ hasarı art-

tıkça tedavinin başarısı düşer. Skleroderma benzeri tutulum olduğunda kortikosteroid tedavisine genellikle iyi yanıt alınmaz. İntravenöz gamaglobulin, fotoferez, plazmaferez, olog kemik iliği transplantasyonu, interferon, sistemik antibiyotikler ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan prostasiklin henüz deneme aşamasında olan tedavi seçenekleridir.

Özetle, ana prensip olarak bu grup hastalıklarda tedavi organ tutulumlarına ve prognostik faktörlere göre belirlenmelidir. Örneğin, bağ dokusu hastalıklarının seyrinde inflamatuvar miyozit bulgusu var ise, tedavi yüksek doz steroid ve immünesüpresif ajanlar olmalıdır. Eğer yutma kasları da tutulmuş ise siklofosamid verilmelidir. Bu ağır tutulum saptanır ise, altta yatan hastalık ister tek başına polimiyozit, ister SLE veya sklerodermaya eşlik eden miyozit olsun, tedavi değişmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ben RB, Bean WB. Aphorisms from his bedside teachings and writings. In: Bean WB, ed. Sir William Osler. 1st ed. New York: Henry Schuman; 1950.p.34
2. Mukerji B, Hardin JG. Undifferentiated, overlapping, and mixed connective tissue diseases. Am J Med Sci 1993;305:114-9.
3. Jury EC, D'Cruz D, Morrow WJ. Autoantibodies and overlap syndromes in autoimmune rheumatic disease. J Clin Pathol 2001;54:340-7.
4. Mosca M, Tani C, Neri C, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). Autoimmun Rev 2006;6:1-4.
5. Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. Autoimmunity 2005;38:219-23.
6. Bencze G. Relationship of systemic lupus erythematosus (SLE) to rheumatoid arthritis (RA), discoid lupus erythematosus (DLE) and Sjögren's syndrome. A clinical study. Acta Rheumatol Scand 1970;16:191-6.
7. Wallace DJ, Dubois EL. Differential diagnosis. In: Wallace DJ, Dubois EL, eds. Dubois' Lupus Erythematosus. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987.p. 470-87.
8. Talbott JH, Ferrandis RM. Collagen diseases, including systemic lupus erythematosus, polyarteritis, dermatomyositis, systemic scleroderma, and thrombotic thrombocytopenic purpura. In: Talbott JH, Ferrandis RM, eds. Collagen Diseases. 1<sup>st</sup> ed. New York: Grune & Stratton; 1956.p.117.
9. Wallace DJ. Differential diagnosis and disease associations. In: Wallace DJ, Harn BH, eds. Dubois' Lupus Erythematosus. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 943-65.
10. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am J Med 1972;52:148-59.
11. Black C, Isenberg DA. Mixed connective tissue disease--goodbye to all that. Br J Rheumatol 1992;31:695-700.
12. Nimelstein SH, Brody S, McShane D, Holman HR. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. Medicine (Baltimore) 1980;59:239-48.
13. Alarcón-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue diseases. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. Mixed Connective Tissue Diseases and Anti-Nuclear Antibodies. 1<sup>st</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 1987.p. 33-40.
14. Sharp GC. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. Mixed Connective Tissue Diseases and Anti-nuclear Antibodies. 1<sup>st</sup> ed. Amsterdam: Elsevier, 1987.p. 23-32.
15. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. 1<sup>st</sup> ed. Mixed Connective Tissue Diseases and Anti-nuclear Antibodies. Amsterdam: Elsevier; 1987.p.41-7.
16. Kallenberg CG. Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease, and other fibrosing conditions. Curr Opin Rheumatol 1995;7:568-73.
17. Keith MP, Moratz C, Tsokos GC. Anti-RNP immunity: implications for tissue injury and the pathogenesis of connective tissue disease. Autoimmun Rev 2007;6:232-6.
18. Singen BH, Kornreich HK, Koster-King K, Brink SJ, Bernstein BH, Hanson V, et al. Mixed connective tissue disease in children. Arthritis Rheum 1977;20(2Suppl): 355-60.

19. Lundberg IE. The prognosis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:535-47.
20. Nimelstein SH, Brody S, McShane D, Holman HR. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:239-48.
21. De Clerck LS, Meijers KA, Cats A. Is MCTD a distinct entity? Comparison of clinical and laboratory findings in MCTD, SLE, PSS, and RA patients. *Clin Rheumatol* 1989;8:29-36.
22. Satoh M, Yamagata H, Watanabe F, Matsushita Y, Sakamoto K, Yoshida K, et al. A case of long-standing classical rheumatoid arthritis complicated by serological and clinical characteristics of SLE. *Scand J Rheumatol* 1993;22:138-40.
23. Jawad AS, Habib S. The definition for coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4:166-8.
24. Cohen S, Stastny P, Sontheimer RD. Concurrency of subacute cutaneous lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:421-5.
25. Rosenberg AM. The clinical associations of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;49:19-27.
26. Dubois EL, Chandor S, Friou GJ, Bischel M. Progressive systemic sclerosis (PSS) and localized scleroderma (morphea) with positive LE cell test and unusual systemic manifestations compatible with systemic lupus erythematosus (SLE): presentation of 14 cases including one set of identical twins, one with scleroderma and the other with SLE. Review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1971;50:199-222.
27. Rowell NR, Tate GM. The lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1987;117(Suppl 32):13-4.
28. Bennett RM. Scleroderma overlap syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:185-98.
29. Wade JP, Sack B, Schur PH. Anticentromere antibodies--clinical correlates. *J Rheumatol* 1988;15:1759-63.
30. Roddi R, Riggio E, Gilbert PM, Vaandrager JM, van der Meulen JC. Progressive hemifacial atrophy in a patient with lupus erythematosus. *Plast Reconstr Surg* 1994;93:1067-72.
31. Umberto P, Winkelmann RK. Concurrent localized scleroderma and discoid lupus erythematosus. Cutaneous 'mixed' or 'overlap' syndrome. *Arch Dermatol* 1978;114:1473-8.
32. Goldenstein-Schainberg C, Pereira RM, Cossermelli W. Linear scleroderma and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990;17:1427-8.
33. Garton MJ, Isenberg DA. Clinical features of lupus myositis versus idiopathic myositis: a review of 30 cases. *Br J Rheumatol* 1997;36:1067-74.
34. Ioannou Y, Sultan S, Isenberg DA. Myositis overlap syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:468-74.