

İç Hastalıkları

Mikst Kollajen Doku Hastalığı

SERVET ARIOĞUL *

Sharp ve arkadaşları 1972'de Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), jeneralize skleroderma ve polimiyozitis belirtilerinin bir arada bulunduğu bir sendromu, "Mikst Kollajen Doku Hastalığı" (MKDH) olarak tanımladılar¹. Bu hastalığın esas özelliği RNAase duyarlı ekstraktıbl nükleer antijen (ENA)'e karşı oluşan antikörlerin varlığı idi. Daha sonra Mattioli ve Reichlin, ENA'nın iki kısımdan ibaret olduğunu gösterdiler: Solubl ribonükleoprotein (RNP) ve bir glikoprotein olan Sm antijeni². RNP antikörlerinin varlığı MKDH tanısı için gereklidir. Ancak spesifik olmadıklarını, bu arada klasik skleroderma ve sistemik lupus eritematosus (SLE)'lu hastaların küzi bir kısmında bulunabileceğini burada belirtelim.

Yaş: Hastaların yaş ortalaması 36'dır 1,3,4.

Cins: Hastaların büyük çoğunluğu kadındır. Değişin incelemelerde bu oran 18-22,1'dir L 3,4.

KLİNİK BELİRTİLER:

Kas - İskelet sistemi:

MKDH'nin en sık görülen semptomu atraljidir. Değişik çalışmalarda bu oran % 96-100 arasında değişmektedir^{1,3,5}. Bu vakaların en az yarısında artrit bulunmaktadır. Değişik bir belirti olarak el şişliği de sık görülen bir belirti olup görülme sıklığı % 68-88 arasında değişmektedir¹. Artritli hastalarda tutulma büyük çoğunlukla simetrik olmakla birlikte, % 10-15 kadar vakada tutulma migratuvar poliartrit şeklindedir. En sıklıkla tutulan eklemler el bileği, metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve diz eklemleridir. El-ayak deformiteleri ve kontraktürleri de seyrek olmayan komplikasyonlardır. Bazı MKDH serilerinde bu hastalık başlangıçta romatoid artrit tanısını almıştır.

Kas ağrılarının da semptomatolojideki yeri büyüktür. Myositis, vakaların % 35'i ile % 72'sinde görülmüştür 1,3.

Raynaud fenomeni:

MKDH'nin en sık görülen belirtilerindendir. Görülme sıklığı % 75 ila 94 arasında değişmektedir 1,3,4.

Deri:

Ellerde şişlik, sklerodaktili, saç dökülmesi SIK görülen bulgulardır. Daha az sıklıkla eritema nodosum, cilt altı nodülleri, döküntüler, diskoid lupus, periorbital ödem görülebilir.

Akciğer:

SIK tutulan organlardandır. İnterstisyel fibrozis, arteritis, pulmoner infarkt bulguları seyrek olmayarak saptanır. Plörezi gelişebilir. Restriktif tipte fonksiyon bozukluğu sıktır. Göğüs Kaslarının myositin, özofageal disfonksiyona sekonder aspirasyonların da akciğer bulgularının gelişmesinde payı vardır. Bir çalışmaya göre MKDH'da akciğerler, vakaların % 68 inde tutulmaktadır³.

Kalb:

Vakaların ancak 1,3'ünde tutulmuştur¹. Myokardial fibrozis, pulmoner hipertansiyon, perikardit, kor pulmonale gelişebilir.

Sinir sistemi:

İki ayrı inceleme dizisinde de sinir sistemi tutulma oranı % 55 olarak bulunmuştur 3,». En SIK görülen tablo aseptik menenjit tablosudur. Bu vakalarda yüksek ateş, şiddetli baş ağrısı, ense sertliği bulunmaktadır. Likörün incelenmesi ile tanı konmaktadır. Daha az sıklıkla, psikozlar (özellikle paranoid tipte), konvülsiyonlar, periferik nöropati, trigeminal nöropati, serebellar ataksi, febril baş ağrıları ve bilinç değişiklikleri görülebilmektedir. Aseptik menenjit ve trigeminal nöropati SLE'da ancak seyrek olarak rastlanan bulgulardır. MKDH'daki sinir sistemi tutulmasından ölen hasta şimdiye kadar bildirilmemiştir.

Gastrointestinal sistem:

Özofageal motilite bozukluğu vakaların % 45 ila 77'sinde saptanmıştır 1,3,6. Malabsorbsiyon, gastrointestinal sistem kanaması seyrek olarak gözlenmiştir^{7,8}. Gastrointestinal sistem değişiklikleri genellikle radyolojik inceleme ile tanınmaktadır.

Böbrekler:

Sharp'ın orijinal serisinde 25 MKDH'lı vakanın ancak 1'inde böbreklerin tutulduğu bildirilmiştir (%4)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi

Türkiye Klinikleri - Cilt: 3, Sayı: 3, Eylül 1983

Diğer İKİ çalışmada bu oranlar % 20 olarak saptanmıştır¹⁹. Bennett ve arkadaşlarının serisinde 20 MKDH'lı vakanın 4'üne böbrek biyopsisi yapılma gereği duyulmuş ve 4'ünde de immün kompleks nefropatisi saptanmıştır²⁰. Tutulumlar IgG ve/veya IgM ve C3, C4'e aittir. Ayrıca bu 4 vakanın 3'ünde membranöz glomerulonefrit mevcuttur. SLE'da böbrek hastalığı oranı % 53 olup en sık ölüm nedenlerindedir ve ekseriya diffüz glomerulonefrit şeklinde görülür²¹. Buna karşılık MKDH'da böbrek hastalığının seyri çok yavaştır. Yaklaşık 10 senelik bir takipte 22 hastanın 2'si böbrek hastalığından ölmüştür²². J.MKDH'da böbrek hastalığının seyrekliği anti RNP antikorlarının DNA-anti DNA immün kompleks oluşumunu inhibe etmesi şeklinde açıklanmak istenmiştir²³.

Retikuloendotelial sistem:

MKDH'da hepatomegali % 28, splenomegali % 20-21 oranlarında bulunmuştur²⁴. Lenfadenopati bulunma oranları ise % 50 ve 68'dir²⁵.

Diğer belirtiler:

Vakaların % 32 ila 45'inde ateş vardır²⁶. Ateş sıklıkla aseptik menenjit tablosunun bir elemanını oluşturmakta ve steroid tedavisine başladıktan hemen sonra düşmektedir. Yukarıda bahsedilmeyen değişiklikler olarak Sjogren sendromu (%20)²⁷, Hashimoto tiroititi (%5)²⁸ görülebilir.

LABORATUVAR DEĞİŞİKLİKLERİ

MKDH'daki laboratuvar değişikliklerini serolojik, hematolojik, radyolojik ve diğer olmak üzere 4 kısımda inceleyeceğiz. Tanıda önceliği alan serolojik değişikliklerdir.

Serolojik değişiklikler:

MKDH'daki serolojik değişiklikler aynı zamanda bu hastalığın laboratuvar tanı kriterlerini de teşkil eder²⁹. Bu maddeler şunlardır:

- 1- 1/480 veya yukarıda titrasyonda benekli tipte (speckled) antinükleer immünofluoresans,
- 2- RNAase'a duyarlı ekstraktıbl nükleer antijen (ENA)'e karşı 1/6400 veya yukarıda titrasyonda antikor varlığı,
- 3- dsDNA ve Sm'e karşı antikorların devamlı yokluğu.

Bir incelemede RNAase duyarlı ENA'a karşı antikorların saptandığı vakaların % 74'ünde MKDH, % 12'sinde SLE, % 8'inde skleroderma bulunmuştur³⁰.

Kompleman düzeyleri normaldir. Hipergammaglobulinemi (özellikle IgG'e ait olmak üzere) vakaların % 75-80'inde mevcuttur³¹. 20 vakalık bir seride % 25 vakada Latex reaksiyonu pozitif, % 10 vakada yalnız pozitif VDRL reaksiyonu bulunur³².

MKDH'da Lupus "Band" testi bir seride % 50 pozitif bulunmuştur³³. Ancak diğer çalışmalar bu gözlemi desteklememektedir. 20 vakalık bir serinin hiçbir vakasında pozitif sonuç alınmamış³⁴, diğer 20 vakalık bir seriden ancak 1 vakada pozitif sonuç alınmıştır³⁵.

Hematolojik değişiklikler:

Aneminin % 48-75 vakada, lökopeninin % 52-75 vakada, trombositopeninin % 10 vakada olduğu bildirilmiştir³⁶. MKDH % 11 vakada Coombs pozitif hemolitik anemi ile beraber seyretmektedir³⁷. Sedimentasyon bildirilen tüm vanalarda yüksektir.

Radyolojik değişiklikler:

Radyolojik değişiklikleri gastrointestinal sistem, akciğer ve eklem-kemik sistemi olarak incelemek uygun olur:

Gastrointestinal sistem:

En sık görülen değişiklikler özefagustadır. özefagus alt kısmında peristaltizmin azalması veya kaybı, dolayısıyla özefagus dilatasyonuna sık rastlanır³⁸. özefagusta motilite bozukluğuna vakaların % 45 ila 77'sinde rastlanmaktadır³⁹. İnce bağırsaklarda dilatasyon, pnömatosis sistoides intestinalis, kolonda ise psödo divertiküllere rastlanabilir⁴⁰.

Akciğer:

En sık görülen değişiklikler akciğer kaidelerinde bilateral retikülonodüler gölgelerdir⁴¹. Plörezi de seyrek olmayarak görülebilir.

Kemik - eklem:

Ellerde ve ayaklarda periartiküler kortikal erozyonlar en sık görülen değişikliklerdir (% 47)⁴². Erozyonlar ufak, asimetrik, zımba ile delinmiş gibi lezyonlardır. Daha az sıklıkla osteoporoz, eklem mesafesinde daralma, deformiteler, kalsinosis, osteolizis görülür⁴³, s. 15.

Diğer laboratuvar değişiklikleri:

Aldolaz, kreatin fosfokinaz, SGOT enzimlerinde yükselme ekseriya myositis ile paraleldir. Antitiroid antikorlar seyrek olarak saptanmıştır⁴⁴.

HASTALIĞIN ETYOLOJİSİ:

RNP a karşı çok yüksek titrajdaki antikorlar, romatoid faktör, yanlış pozitif VDRL, pozitif Coombs testi, 1 Hashimoto tiroiditi vakası⁴⁵ MKDH'da immüno-regülasyon mekanizmasındaki bir bozukluğa işaret etmektedir. Alarcon-Seqovia ve arkadaşları MKDH'da T supresör fonksiyonunda bir azalma olduğunu saptamışlardır⁴⁶.

TEDAVİ

Organ (major) tutulum alan hastalarda günde 1mg/kg dozda kortikosteroidlerle tedaviye başlamak uygundur. El şişliği, myosit, serozit, artrit, lenfadenopati, hepatosplenomegali, aseptik menenjit, ateş, anemi ve lökopeni tedaviye genellikle hemen cevap veren bulgulardır. Vakaların 3/4 u sadece 1 kez yüksek steroid tedavisine gereksinim göstermekte ve diğer kollajen doku hastalıkları ile karşılaştırıldığında daha küçük dozlarda idame tedavisi ile kontrol edilebildikleri görülmektedir⁴⁷.

Pfnoz:

Sharp'ın 1972 yılındaki orijinal yazısına kaynak

teşkil eden 25 hastanın 22'sinin 1980 yılındaKi durumları bildirilmiştir'. Yazıya göre 22 hastanın 8'i ölmüştür. AncaK bu 8 hastanın ölüm nedenleri incelendiğinde sadece 2'sinin MKDH'a bağlı komplikasyonlardan öldüğü anlaşılmaktadır (ikisi de böbrek hastalığından). Hastalarda ateş, artrit, myosit, serozit gibi inflamatuvar hastalık belirtileri daha seyrekleşmiş ve daha az şiddetli olmuştur. Sklerodactili ve özefa-

geal hastalık gibi sklerodermatöz değişiklikler ekseriya steroidlere cevap vermemiş ve devam etmiştir. Böbrek hastalığı bu sürede de seyrekliğini korumuştur. Sonuç olarak, MKDH'ğı olan hastalar morbidite ve mortaüte yönünden diğer kolfajen doku hastalığı olan hastalar ile KarşılaştırıldıKıarmda çok daha şanslı oldukları görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sharp, G.C. Irwin, W.S. Tan, E.M., Gould R.G. Hoi man. H.R.: Mixed connective tissue disease. An apparentlydistinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 52: 148 1972,
2. Mattioli, M., Reichlin, M.: Physical association of two nuclear antigens and the mutual occurrence of their antibodies: The relationship of the Sm and RNA protein (Mo) systems in SLE sera. *J Immunol* 110: 1318 1977.
3. Bennett R.M. O'Connell, D. Mixed connective tissue disease: A clinicopathologic study of 20 cases *Sem Arthritis Rheum* 10:25 1980
4. Halla, J.T. Hardin J.G.: Clinical features of the arthritis of mixed connective tissue disease *Arthritis Rheum* 21:497 1978.
5. Ramos Niembro F. Alarcon-Seqovia D. Hernandez Ortiz J.: Articular manifestations of mixed connective tissue disease *Arthritis Rheum* 22: 43, 1979
6. Bennett R.M. Bong D.M. Spargo, B.H.: Neuropsychiatric problems in mixed connective tissue disease *Am J Med* 65:955 1978
7. Cooke, C L. Lurie H.I.: Case report: Fatal gastrointestinal hemorrhage in mixed connective tissue disease *Arthritis Rheum* 20: 1421 1977
8. Norman, D.A. Fleischmann R.M.: Gastrointestinal systemic sclerosis in serologic mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 21: 811 1978
9. Bennett, R.M., Spargo B.H.: Immune complex nephropathy in mixed connective tissue disease *Am J Med* 63:534 1977
10. Mannik, M. Gilliland, B.C.: Systemic Lupus Erythematosus *Harrisons Principles Of Internal Medicine*. Eight edition Ed. G.W. Thorn . R.D. Adams. E. Braunwald. K.J. Isselbacher., R.G. Petersdorf. McGraw-Hill Kogakusha Ltd Tokyo, 1977 sayfa426.
11. Nimelstein S.H., Brody, S., McShane D. Holman.H.R.. Mixed connective tissue disease: A subsequent evaluation of the original 25 patients *Medicine* 59: 239, 1980.
12. Hamburger M. Friedlander, L., Borland P.: Interactions of extractable nuclear antigen (ENA) and double stranded DNA. *Arthritis Rheum* 17: 469 1974.
13. Sharp G.C: Associations of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective tissue disease systemic lupus erythematosus and rheumatic diseases *N Eng J Med* 295: 1149 1976.
14. Levitin P.M. Weary, P.E. Giuliano V.J.. immunofluorescent ' Band'' test in mixed connective tissue disease *AnnIntMed* 83:53, 1975
15. O'connell D J. Bennett R.M.: Mixed connective tissue disease - Clinical and radiological aspects of 20 cases *Brit J Radiol* 50:620 1977
16. Alarcon Seqovia, D. Ruiz-Arquelles A. Suppressor cell loss and dysfunction in mixed connective tissue disease *Arthritis Rheum* 23: 314, 1980
17. Clinicopathologic conference. Mixed connective tissue disease *Am J Med* 65: 833, 1978.
18. Reichlin M.: Problems in differentiating SLE and mixed connective tissue disease. *N Eng J Med* 295: 1194, 1976.