

Çocuklarda Nadir Bir Olgu: Juvenil Sistemik Skleroderma

A RARE CASE IN CHILDREN: JUVENIL SYSTEMIC SCLERODERMA

Dr. Özmert M.A. ÖZDEMİR,^a Dr. Aziz POLAT,^{a,b} Dr. Şeniz ERGİN,^c Dr. Funda KURT,^a
Dr. Nida KAÇAR,^c Dr. Veli ÇOBANKARA^d

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ^bHematoloji BD, ^cDermatoloji AD, ^dRomatoloji BD, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, DENİZLİ

Özet

Skleroderma primer olarak deri ve deri altı dokuları tutan, çocuklarda oldukça nadir görülen bir kollajen doku hastalığıdır. Prevalansı 1/100.000 olan skleroderma lokalize ve generalize olmak üzere iki tipe ayrılır. Çocuklarda daha çok lokalize tipi görülmektedir. Burada juvenil sistemik skleroderma tanısı alan olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroderma, çocuk

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15:172-176

Abstract

Scleroderma is a very rare connective tissue disease in children involving primarily the skin and subcutaneous tissue. The prevalence is 1/100.000. Of the two major types of scleroderma, localized and generalized, the localized variety is more common in children. In this article, we report a patient with juvenil systemic scleroderma because of the rarity of the disease.

Key Words: Scleroderma, systemic, child

Etiyolojisi ve patogenezi bilinmemekle birlikte, otoimmün yanıt sonucu geliştiği sanılan skleroderma, primer olarak deri ve derialtı dokuları tutan, çocuklarda oldukça nadir görülen bir kollajen doku hastalığıdır. En dikkat çekici patolojik özelliği etkilenen dokularda fibroze yol açan aşırı kollajen birikimidir. Lokalize ve generalize olmak üzere iki tipe ayrılan sklerodermanın, çocuklarda daha çok lokalize tipi görülmektedir.¹⁻⁷ Raynaud fenomeni saptanan 12 yaşındaki kız çocuğa sklerodermatöz cilt bulguları, Antinükleer antikor (ANA) ve Scl-70 antikor pozitifliği nedeniyle juvenil sistemik skleroderma (jSSc) tanısı konuldu. Takip ve tedavi altına alınan olgu, nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Olgu Sunumu

12 yaşında kız çocuk el ve ayaklarda morarma şikayetiyle polikliniğimize getirildi. Yaklaşık 2 yıldır el ve ayaklarında, özellikle soğuk havalarda morarma, ısındığında ise kızarıklık ve karıncalanma hissi oluyormuş (Resim 1). Her iki el parmaklarında da özellikle sabahları katılık olduğu, ancak ağrı hissetmediği öğrenildi. Yaklaşık 1 ay önce sağ el 4. parmak ucunda kendiliğinden bir yara oluşmuş, yarada pürülan akıntı ve daha sonra parmak ucunda siyah renk değişimi olmuş. Başka bir şikayeti olmayan hastada, ailevi hastalık ve akrabalık öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde; boy 141 cm (3-10 p), ağırlık 30 kg (3p), tansiyon arteryel 100/70 mmHg ve vital bulguları stabildi. Ağız etrafında deride gerginlik, dudaklarda tapir ağız görünümü, el ve ayaklarda basmakla solan yaygın eritem, parmak derisinde gerginlik ve sertlik, sağ el 4. parmak ucunda 2x2 mm'lik nekrotik lezyonu olan olgunun, periferik arteryel nabızları alınyordu ve diğer sistem muayene bulguları evre 2 guatr hariç normal değerlendirildi (Resim 2). Laboratuvar incelemesinde, hemogram; lökosit sayısı 7500/mm³,

Geliş Tarihi/Received: 25.01.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 09.05.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Özmert M.A. ÖZDEMİR
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, DENİZLİ
ozmertmali@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri



Resim 1. Ellerde özellikle soğuk havalarda renk değişikliği ve ödem.



Resim 2. Ağız etrafında deride gerginlik, dudaklarda tapir ağız görünümü.

hemoglobin 14.2 gr/dl, hematokrit %43, MCV 87.3 fL, RBC 4.92, RDW %12.1, trombosit sayısı 390.000/mm³, periferik yaymada: %54 lenfosit, %40 PNL, %4 monosit, %2 eozinofil vardı, atipik hücre yoktu. Kan biyokimyasal incelemesinde; glukoz: 107 mg/dl, üre: 24 mg/dl, kreatinin: 0.7 mg/dl, AST:30 IU/L, ALT:20 IU/L, elektrolitleri normaldi. CRP:0.6 mg/dl, sedimentasyon: 15 mm/saat, TT4:7.6 µgr/dl (4.2-13), TT3:1.47 ng/dl (0.5-1.7), FT4: 1.36 ng/dl (0.8-2.2), TSH:1.29 µIU/ml (0.5-4.8) olup normal değerlendirildi. 24 saatlik idrar incelemesinde proteinüri saptanmadı. İdrar sediment incelemesinde hematüri yoktu. RF

(-), ANA (+), ds-Anti-DNA aktivitesi: 1.6 IU/ml (0-5), SS -A (anti Ro) antikorları 0.4 (<2 U/ml), SS - B (anti La) antikorları 0.6 (<2 U/ml), Scl-70 antikorları pozitif, anti centromer antikoru negatif bulundu. Raynaud Fenomeni pozitifliği, el ve ayak parmaklarında gerginlik, sertlik ve parlak cilt görünümü (sklerodaktili), sağ el 4. parmak ucunda nekrotik lezyonu olması nedeniyle hasta juvenil sistemik skleroderma (jSSc) tanısı aldı. Tanı kriterlerinden 2 majör ve 1 minör bulgusu mevcuttu. Hastamızda organ tutulumu açısından; 24 saatlik idrar incelemesi, akciğer yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT), ekokardiyografi (EKO) yapıldı ve normal değerlendirildi. Dermatoloji ve romatoloji bölümlerine konsülte edilen olgu nifedipin, asetilsalisilik asit ve kolşisin tedavileri ile el ve ayaklarını soğuktan koruması önerilerek poliklinik takibine alındı.

Tartışma

Çocukluk çağında oldukça nadir görülen skleroderma, lokalize ve sistemik olmak üzere iki tiptir. Çocuklarda sistemik tipe göre daha sık gözükken lokalize tip; iç organların hastalığa katılmaması, cildin değişik derecelerde sklerozu ve kalınlaşması ile karakterize olup; morphea (lokalize, generalize, profunda ve pansklerotik) ya da linear skleroderma olarak gruplandırılır.^{1,2,4,6,7} Lokalize tipin sistemik tipe dönüşü oldukça nadirdir.⁸ Tüm sklerodermalı olguların yaklaşık %10'u 20 yaşından önce bulgu verirken, sadece %1-2'si 10 yaşından önce başlar.⁵ Olgumuzda semptomların öyküden yaklaşık 10 yaşında başladığı öğrenildi. Skleroderma patofizyolojisinde vasküler hasarlanma, mononükleer hücre infiltrasyonu, kollajen birikimi, sitokin cevabı, otoimmünite ve fibrozisin rol aldığı kompleks bir hastalıktır.⁹ jSSc tanı kriterleri, İtalya 2001 yılı "First International Workshop on Juvenil Scleroderma" uzlaşısı toplantısı ile belirlenmiştir. Buna göre: Major kriterler; sklerodermatöz deri değişiklikleri ve Raynaud fenomeni, minör kriterler; mikroskopik kapiller anormallikler, vasküler değişiklikler, gastrointestinal, renal, kardiyak, pulmoner, kas ve eklem (tendon) tutulumu ve serolojik bulgu-

lardır. jSSc tanısı için iki major bulguya ilaveten en az bir minör bulgu gerekmektedir.⁵ Olgumuza Raynaud fenomeni, sklerodermatöz cilt bulguları ve seroloji pozitifliği ile jSSc tanısı konulmuştur.

Raynaud fenomeni; bilateral, episodik olarak el veya ayak parmaklarında, kulak veya burunda vasküler olaya bağlı meydana gelen solukluk, siyanoz ve kızarıklık şeklindeki cilt değişiklikleridir. Soğuğa maruziyetle bu değişiklikler daha da belirginleşir.^{4,5,8,10} Raynaud fenomeni sistemik sklerodermal olguların yaklaşık %70'inde başlangıç bulgusudur, ancak lokalize tipte daha sık görülmektedir.^{3,11} Hastamızda da öyküden iki yıldır Raynaud fenomeni olduğu ve özellikle soğuk havalarda çok daha belirginleştiği öğrenildi.

Sklerodermatöz deri değişiklikleri erken dönemde ciltte eritematöz değişiklikler ve ödem şeklindedir. Bu dönemde hastalar sıklıkla karpal tunnel sendromu gibi yanlış tanı alabilir. Cilt yüzeyinde düzleşme, renk değişikliği, sertleşme, incelme meydana gelir. Pruritis, kalsinozis, telenjektazi ve sklerodaktili görülebilir.^{1,2} Olgumuzda, deride düzleşme, incelme, renk değişikliği ve sklerodaktili vardı. Bizim olgumuzda da olduğu gibi, yüz cildinin tutulumuna bağlı ağızın zor açılması, dudak derisinde gerginlik ve incelme olabilmektedir.²

Vasküler tutulum sonucu başta Raynaud fenomeni olmak üzere, fibrotik arteriosklerotik değişikliklere bağlı pulmoner hipertansiyon ve renal kriz gibi durumlar görülebilir.^{1,3} Özellikle turnak yatağında daha belirgin olmak üzere mikrovasküler değişiklikler olabilir.³ Olgumuzun Raynaud fenomeni yanında, sağ el 4. parmak ucunda 2x2 mm'lik digital arter tutulumuna bağlı nekrotik alanı mevcuttu. Sklerodermal renal kriz ani başlayan malign hipertansiyon, hızlı ilerleyen renal yetmezlik, hiperreninemi ve mikroanjiyopatik hemolizis şeklinde görülebilir.³ Sistemik sklerodermal olguların %50'sinden fazlasında ilk 3 yıl içinde renal tutulum görülebilir.¹ Laboratuvar bulgularında normal veya yüksek kreatinin düzeyleri, proteinüri ve/veya mikroskopik hematüri saptanır.¹¹ Olgumuzun böbrek fonksiyonları normaldi. İdrar incelemesinde proteinüri ve hematüri saptanmadı.

Sklerodermal cilt bulguları ve Raynaud fenomeninden sonra en sık tutulum gastrointestinal sistemdir. Özellikle özofagial dismotilite başta olmak üzere ağızdan anüse kadar her yer tutulabilir.^{1,3,4,8,11} Olgumuzda sıvı ya da katı yiyecekleri yutma güçlüğü, yutma esnasında ağrı, retrosternal yanma, karın ağrısı, ishal ya da kabızlık gibi şikayetlerinin bulunmaması nedeniyle gastrointestinal sistem tutulumuna yönelik tetkik yapılmadı, ancak yakın klinik takibe alındı.

Sklerodermal kalp tutulum semptomları egzersiz dispnesi, çarpıntı ve nadiren göğüs ağrısıdır.¹¹ Perikardit, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve aritmiler görülebilmekle birlikte sıklıkla miyokardiyal tutulum olur.^{3,11} Olgumuzun EKO ve EKG'si normal değerlendirildi.

Pulmoner tutulum sklerodermal hastaların morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde etkilemektedir.³ Progresif dispne, egzersiz intoleransı ve nonproduktif öksürük tipik bulguları olup, bazen göğüs ağrısı ve plörezi semptomları görülebilir. Sistemik sklerodermal hastalar, progresif intertisyel fibrotik akciğer hastalığı için risk altındadır. HRCT akciğer tutulumu tespitinde en iyi yöntemdir.^{3,5,11} Olgumuzun akciğer HRCT'si normaldi.

Kas-iskelet tutulumuna bağlı sklerodermanın en erken semptomlarından biri de artralji ve myaljidir.¹¹ Tipik bulgusu artralji ve sabah katılığı olup, sıklıkla romatolojik hastalıklar ile karışabilir.³ Kas tendonunun fibröz ve inflamatuvar tutulumu artriti taklit edebilir. Uzun dönem takiplerinde, lokalize sklerodermada %40 oranında subkutanöz kalsifikasyon görülebilir.³ Olgumuzda, öyküden her iki el parmaklarında, özellikle sabahları katılık olduğu ve gün içinde açıldığı, ancak ağrı olmadığı öğrenildi.

ANA pozitifliği, skleroderma hastalarının her iki tipinde de %90 oranında görülmektedir.^{2,4,11} Hastalığın aktivitesi ile bir korelasyonu yoktur.⁷ Anti Scl-70 antikoru genellikle sistemik skleroderma ile ilişkilidir.⁹ Sistemik tipte %20-40 oranında görülürken;^{3,7,9,11} lokalize tipte %10-15 görülür.¹¹ Raynaud hastalığında anti Scl-70 negatiftir.⁸ Antisentromer antikoru lokalize tipte %50-96 oranında pozitifken, sistemik tipte %10'dan azdır.^{3,11} Olgumuzda ANA

ve anti Scl-70 antikoru pozitif olup, antisentromer antikoru negatiftir. Ayırıcı tanı açısından; anti DNA antikoru, SS-A (anti Ro), SS-B (anti La) negatif olan olgumuzda, SLE ve diğer kollajen doku hastalıkları dışlanmıştır. RF'ün %25 olguda düşük titrede pozitif saptanabileceği belirtilirken, olgumuzda RF negatiftir.¹

Lokalize skleroderma kolay tanınmasına rağmen; Liken sklerozis, Lupus pannikulitis, Lipodistrofi, Morfea benzeri lezyonlar (fenilketonüri, GVHD), Porfiriya kutanea tarda ve Borrelia infeksiyonları ile karışabilir. Eozinofilik myalji sendromu, çocuklarda nadiren görülür; Raynaud fenomeni yokluğu, iç organ tutulumu, fasyal kalınlaşma, periferik eozinofili, IgG ve sedimentasyon yüksekliği ile ayırıcı tanısı kolaydır. Bazı ilaç ve kimyasal maddelere (bleomisin, izoniasid, pentazosin, valproat sodyum, bromokriptin, trikloretilen, vinil klorür, nitrofurantoin, hidantoin gibi) maruziyet sklerodermal cilt değişiklikleri yapabilir. Sistemik skleroderma juvenil poliarteritis ve diğer kollajen doku hastalıkları (SLE, polimiyosit, dermatomiyosit, miks kollajen doku hastalıkları) ile karışabilir.^{1-4,11} Olgumuzda öykü, klinik ve laboratuvar bulguları ile şüpheli durumlar dışlanmıştır.

Çocukluk çağında skleroderma, özellikle lokalize tipte spontan düzelmeler gösterebilmektedir. Juvenil skleroderma tedavi modellerine yönelik yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, hastalığın nadiren de olsa kendi kendini sınırlaması nedeniyle bazı zorluklar yaşanmaktadır ve bu sebeple çocuklarda skleroderma tedavisi, yetişkin hastalardaki tedavi modellerinden esinlenerek oluşturulmuştur. Sistemik skleroderma tedavisinde antifibrotikler, antiinflamatuvarlar ve vazodilatatörler kullanılırken, lokalize tipte antiinflamatuvarlar, vit-D analogları ve UV gibi tedavi modelleri vardır. Klinik açıdan maksimum faydayı sağlayabilmek için bu hastalarda geri dönüşümsüz fibrotik doku hasarı gelişmeden, mümkün olduğunca erken dönemde tedaviye başlamak çok önemlidir.^{2,4,12,13} Raynaud fenomeninde soğuk gibi provoke eden unsurlardan kaçınmak ve vazospazm çözücü nifedipin, prazosin, losartan, nitrogliserin ve prostosiklin analogları gibi ajanlar kullanılabilir.¹⁻⁵ Vazodilatatör ajanlara aspirin ve dipiridamol gibi ajanlar eklenerek klinik etkinlik

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15

arttırılabilir. Pentoksifilin mikrovasküler perfüzyonu güçlendirmek için eklenebilir.³ Reflü özefajit için uygun pozisyon ve diyet yanısıra, omeprazol, H2 reseptör blokerleri ve mukoza koruyucuları (sukralfat) verilebilir.^{3,4} Hipertansif renal kriz tedavisinde anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (kaptopril ve enalapril) veya diğer antihipertansifler kullanılabilir.^{2,3} Antiinflamatuvar tedavi için immüno-supresifler (methotreksat, siklosporin, azotiyoprin, siklofosfamid ve D-penisilamin) ve kortikosteroidler kullanılabilir.¹⁻⁵ Kolşisinin skleroderma tedavisinde yeri olup, özellikle deri tutulumunda lokal inflamasyonun gerilemesi ve deri ülserlerinin iyileşmesinde etkili olduğu belirtilmektedir.^{2,14-16} Lokalize sklerodermada "imiquimod" %5 krem formunun lokal kullanımıyla sitokin aracılıklı deri fibrozisinde faydalı sonuçlar alındığı bildirilmiştir.¹⁷ Otolog "stem cell" transplantasyonu ve sitokin kullanımını gibi yeni tedavi modelleri de deneme aşamasındadır.¹² Olgumuza kolşisin yanında nifedipin ve asetilsalisilik asit tedavileri başlanmış ve poliklinik takibine alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kök F, Topaloğlu R. Skleroderma. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999;20:767-89.
2. Callen JP. Connective tissue diseases. In: Odom RB, James WD, Berger TG, eds. *Andrews' Diseases of the Skin*. WB. 9th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2000. p.191-200.
3. Seibold JR. Scleroderma and mixed connective tissue diseases. In: Ruddy S, Haris ED, Sledge CB, Budd RC, Sargent JS, eds. *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: WB.Saunders Company; 2001. p.1211-39.
4. Murray KJ, Laxer RM. Scleroderma in children and adolescent. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28:603-24.
5. Athreya BH. Juvenil scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:553-61.
6. Foeldvari I. Scleroderma in children. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:699-703.
7. Marzano AV, Menni S, Parodi A, et al. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol* 2003;13:171-6.
8. Miller ML. Scleroderma. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.816-9.
9. Sapadin AN, Esser AC, Fleischmajer R. Immunopathogenesis of scleroderma-evolving concepts. *Mount Sinai J Med* 2001;68:233-42.

10. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573-6.
11. Wigley FM. Systemic sclerosis. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby; 2000. p.901-15.
12. Rosenkranz ME, Agle LM, Efthimiou P, Lehman TJ. Systemic and localized scleroderma in children: current and future treatment options. *Paediatr Drugs*. 2006;8:85-97.
13. Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:440-7.
14. Rieger C, Trunckenbrodt H. Rheumatische und allergische Erkrankungen. In: Niessen KH, editor. *Paediatric*. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1999. p.393-417.
15. Steen VD. Treatment of systemic sclerosis. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:315-25.
16. Fuchs D, Fruchter L, Fishel B, Holtzman M, Yaron M. Colchicine suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1986;5:527-30.
17. Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L. First case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol* 2005;153:815-20.