

KOLLAJEN DOKU HASTALIKLARI

Konnektif doku hastalıkları klinik spektrumu oldukça geniş, etyolojisi bilinmeyen, çeşitli organ ve dokulardaki bağ dokusunu tutan bir grup hastalıktır. Sellüler komponentlere karşı antikorlar oluşur.

LUPUS ERİTEMATOZUS

Lupus eritematozus (LE) deriyi ve tüm iç organları tutabilen, en sık 20-40 yaşlarında, kadınlarda 3-6 kat daha sık görülen ve etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır.

Akut kutanöz lupus eritematozus: Lokalize tip AKLE klasik "Kelebek rash veya Malar rash" şeklinde görülür. LE spektrumunun %30-50'sini meydana getirir. Tipik olarak malar ve nazal bölgede yerleşen, parlak kırmızı, keskin sınırlı, yüzeysel veya deriden hafif kabarık plak şeklindedir. Yüz, alın, boyun V bölgesi tutulabilir. Yüzde yaygın ödem eşlik edebilir. Tırnak çevresinde eritem ve telenjiektaziler olabilir. Postinflamatuar hipo-hiperpigmentasyon gözlenebilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ile komplike olmadıkça skar oluşmaz. Sistemik tutulumun yansıması olduğu için önem taşır. Ciddi morbidite ve potansiyel mortalite riski vardır. SLE kriterleri açısından değerlendirilmesi gerekir.

Subakut kutanöz lupus eritematozus: LE spektrumunun %10-15'ini meydana getirir. Hastaların 1/3'ünde American College of Rheumatology'nin tanı kriterlerine göre SLE bulunur. Ciddi iç organ tutulumu (%10-15) çok nadirdir. Göğüs, sırtın üst kısmı, boyun, omuz ve kolların ekstansör yüzeyleri gibi daha çok güneş gören yerleri tutar. Fotosensitivite vardır. Lezyonlar yaygın ve simetrik bir dağılım gösterir. Küçük, eritemli, hafifçe skuamli papüler halinde başlar, sonra eritemli papüler lezyonlar üzerinde gelişen skuam nedeniyle psöriaziform olarak adlandırılır. Diğer bir tipi ise kırmızı-mor renkte, çevresi kabarık ve skuamli, ortası iyileşmeye eğilimli, annüler plaklardır. Bu plaklar birleşerek polisiklik desenler oluşturabilir. Direkt immünfloresan inceleme pozitif olabilir. ANA, Anti-Ro/SS-A ve Anti-La/SS-B antikorları pozitifdir. Tanıda biopsi, lupus bant testi ve serolojik testler önemlidir.

Kronik kutanöz lupus eritematozus: Tipler: Klasik, mukozal, hipertrofik, lupus profundus, chilblain, likenoid, lupus tumidus.

Lezyonlar daha çok yanaklar, burun, alın, saçlı deri, kulaklar, boyun V bölgesi, kolların ekstansörleri, yüzde yerleşir. "çivi belirtisi, kedi dili veya halı benzeri uzantılar" lezyon üzerindeki krut kaldırıldığında krutun altında gözlenebilir. Hastalığın uzun süren lezyonlarının diğer bir komplikasyonu kalsinosis kutistir. Nadiren kronik skatrisyel lezyonlar üzerinde skuamöz hücreli karsinom gelişebilir. %5 oral mukoza tutulabilir. Tırnak tutulumunda kırmızı lunula, çomaklaşma, paronişi, yüksük tırnak, lökonişi striata, onkolizis görülebilir. DLE ve SLE arasındaki ilişki tartışmalıdır. Hastaların %5'inde zaman içinde SLE gelişebilir. SLE'li hastaların ¼'ünde de DLE bulunur. DLE'li hastalarda SLE gelişme riskini etkileyen faktörler: Diffü skatrisiz alopesi, jeneralize LAP, periungal telenjiektazi, Raynaud fenomeni, SKLE/AKLE lezyonlarının bulunması, açıklanamayan anemi, belirgin lökopeni, sedimentasyon yüksekliği (>50mm/h), yüksek titrede ANA, anti-DNA pozitifliğidir. DLE tanısı klinik, serolojik inceleme, histopatoloji, direkt immünfloresan(DİF) incelemelerle kesinleştirilir.

Tedavide tüm LE'li hastalar güneşten korunmalı ve yüksek koruma faktörlü güneşten koruyucuları hergün kullanmalı ve bu konuda hastalar mutlaka eğitilmelidir. Lokal olarak potent veya süperpotent topikal kortikosteroidlerin kullanımı faydalıdır. En etkili lokal tedavi lezyon içine kortikosteroid enjeksiyonudur. Topikal kalsinörin inhibitörleri, topikal imiquimod vs de kullanılabilir. Sistemik tedavi olarak antimalaryaller kullanılır. Lokal tedaviye dirençli hastaların %75'inde etkilidir. Hidroksiklorokin retinal toksisite riski nedeniyle 4-6 ayda bir göz konsültasyonu istenerek kullanılır. 8-12 haftada yanıt alınmazsa klorokin difosfat 250mg/gün dozu ile değiştirilir. Sigara içenlerde etkinliği düşer. Sistemik steroidlerin ise deriyi sınırlı LE'de kullanımından kaçınılmalıdır. Şiddetli ve semptomatik deri hastalığı olanlarda, alevlenmeleri tedavi etmek için 20-40mg/gün dozunda kullanılabilir.

DERMATOMYOZİT

Dermatomyozit çizgili kasları etkileyen, inflamatuvar idiyopatik myopatidir. İç organ tutulumu ve kronik kutanöz deri bulguları ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Kadınlarda 2 kat daha sıktır. 40-60 yaş aralığında görülür. Deri bulguları olmaksızın sadece kas tutulumu polimiyozit olarak adlandırılır. DM'in tipik deri belirtilerinin olmasına rağmen kas tutulumunun olmamasına da Amyopatik DM denir. Klinik+histolojik olarak= Klasik DM.

Heliotrop raş DM'in erken bulgusu olabilir ve genellikle sistemik hastalığın aktivasyonu ile ilişki gösterir. Kaşıntılı ve kabuklu pembe yamalar, ödem, pembemsi-mor(heliotrop) renk değişikliği veya büller görülür. Ödem ve pembemsi-mor renk deriden çok alttaki çizgili kas olan orbicularis oculi'nin enflamasyonuna bağlıdır. Gottron papülleri tipik olarak 2-10 mm çapında, morumsu eritemli, bazen hafif skuamli, yassı papüller şeklindedir. Metakarpofalangeal, interfalangeal eklemler, bazen el parmaklarının yan yüzlerinde, ayak parmaklarının dorsal kısımlarında gözlenir. Gottron belirtisi ise diz, dirsek ve eklem yerlerinde simetrik maküler viyolose eritem şeklindeki erüpsiyonlardır. Fotosensitivite DM'in önemli bir özelliğidir. Poikiloderma vaskülare atrofikans ise kol ekstansör yüzleri, boyun V'si, sırt üst kısım, uyluk üst lateralleri tutar. Omuz kavşağı, kollar ve boyunda, sert, hafif gode bırakan ödem görülebilir. Buna eşlik eden eritem ve pullanma "Şal belirtisi" olarak bilinir. Kalsifikasyon juvenil DM'li hastaların yarısından fazlasında deri, kas ve subkutan dokuda gözlenirken yetişkinlerin %15'inde görülür. Proksimal kaslarda güçsüzlük olabilir. Kas tutulumu simetrik, omuz kuşağı dışında pelvik bölge ve ellerde tutulabilir. Sistemik tutulumlar: artrit, atralji, pulmoner, kardiyak, renal ve GİS tutulumu olabilir. Erişkin DM/polimiyozitte malignite riski artmıştır ve %10-50'dir. Çocuklarda atılmış risk yoktur. En sık over, AC, meme, mide ca görülür. DM/PM'te miyozit aktivitesini gösteren en spesifik ve sensitif gösterge serum kreatin fosfokinaz düzeyidir. Aldolaz, AST, ALT, LDH artmış olabilir. Anti-Jo-1 antikoru özellikle akciğer fibrozunun varlığında pozitif olup ANA negatif PM'li hastalarda %20-30 pozitifdir. Anti-SRP (anti sinyal tanıma partikülü); %5 (+), akut başlangıçlı, tedaviye cevabı kötü ve kardiyak komplikasyonları olan ciddi PM olgularında pozitifdir. Anti-Mi2 antinükleer bir antikor olup özellikle DM'te %10-20 oranında gözlenir ve iyi prognozu gösterir. Tanı için hastalarda kas biopsisi, deri biopsisi, EMG ve kas enzimleri istenmelidir.

Bohan ve Peter kriterleri

Proksimal simetrik, ilerleyici, kas güçsüzlüğü

Kas biopsisinde miyozit

EMG'de miyopatik değişiklikler

Serum kas enzimlerinin yüksekliği

Karakteristik deri lezyonları (heliotrop raş, Gottron papülleri vs.)

Tedavi: Hastalar UV ışığından korunmalıdır. Dinlenme ve yeterli protein içeren diyet alımı kas tutulumunun düzelmesi açısından önem taşır. Kortikosteroidler sistemik tedavide ilk basamaktır. Hastaların %50'sinden fazlasında prognozu ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir. Erken başlanması prognozu olumlu etkiler. 1mg/kg 6 ay içinde dozu yarıya, yaklaşık 2 yıl kullanılır. Metotreskat: steroide cevap vermeyen hastalarda ilk tercih edilecek ajandır. Haftalık düşük doz kullanılır. Azathiopürin, siklofosfamid, siklosporin, klorambusil mikofenolat mofetil, IVIG, TNF- α inhibitörleri kullanılan diğer ilaçlardır. Deri lezyonlarının tedavisi oldukça zordur. Steroid ve/veya immünsüpresifler ile miyozitte cevap alınırken kutanöz lezyonlar sıklıkla dirençlidir. Topikal steroidler, topikal immünmodülatörler kullanılabilir. Hidroksiklorokin, mtx, dapson, retinoidler kullanılabilir.

Kötü prognozla ilişkili faktörler: Progresif hastalık, ileri yaş, malignite, kardiyak tutulum, interstisyel ac hastalığı, disfaji, tanı ve tedavide gecikme.

DM'in prognozu PM'e göre daha iyidir. Kas tutulumu olmayanlarda prognoz iyidir ve steroid tedavisi gerekmez. Mortalite %25'tir.

SKLERODERMA

Skleroderma etyolojisi tam olarak bilinmeyen mikrovasküler sistem ve konnektif dokuyu etkileyen kronik bir hastalıktır. Sistemik Skleroz (Progresif SS) ve diffüz kutanöz SS: Diffüz deri tutulumu ve erken viseral tutulum olarak ayrılır. Sınırlı kutanöz SS: Yüz ve üst ekstremitelerin distal kısımları tutulur. Erken dönemde viseral tutulum yoktur.

Lokalize morfea (Lokalize skleroderma, sınırlı skleroderma) Sebebi bilinmeyen, derinin lokalize sklerozudur. Sıklıkla 20-50 yaş, bayanlarda sıktır. Lineer lezyonlar çocuklarda daha sıktır. Raynaud fenomeni olmaz. Kozmetik ve fonksiyonel deformite gözlenir. Plak morfea vakaların %50'sinden fazlasını oluşturur. Klasik lezyon, sessiz başlayan eritematöz, ödemli, oval veya yuvarlak bir plaktır. Plağın kenarları viyolose renkte olup ortası parlak fildişi beyazı rengindedir. Ortası zamanla sklerotik, sikatris benzeri bir hal alır. Genellikle asemptomatiktir. Plak üzerinde kıllarda ve ter bezlerinde kayıp vardır. Lezyonun büyüklüğü 1-30 cm arasında olup tek veya çok sayıda ve asimetric lezyonlar gözlenir. Gövde tutulumu (karın, meme üstü ve femoral bölge) ekstremiteler göre daha sıktır. Lezyon 3-5 yıl süren aktif dönemden sonra geriler. Lezyonun periferindeki lila renkli aktif kenar kaybolduğunda lezyon da geriler. Çoğunlukla hiperpigmentasyon ve hafif atrofi bırakır. Guttat morfea genellikle gövde üst kısmında ve ensede gözlenir. 2-10mm boyutlarında, çok sayıda, damla benzeri, tebeşir beyazı renginde lezyonlardır. Jeneralize morfeada ise morfea plaklarının birleşmesiyle veya multipl plakların yedi anatomik bölgeden(baş-boyun, gövde öne ve arka yüz, 4 ekstremita) en az ikisinde görülmesiyle tanı konur. Yaygın deri tutulmasına rağmen iç organ tutulumu yoktur. Büllöz morfea: Plaklarda gergin, subepidermal bül oluşumu görülebilir. Lineer morfea: Dermis ve subkutan dokuyu tutan, bazen kas ve kemiğe yayılan lineer endüryasyonlarla karakterizedir. Tüm morfelerin % 20'sidir. Çocuklarda ve gençlerde daha sıktır. En sık alt ekstremiteler tutulur. Derin dokuların tutulması nedeniyle ekstremitelerde kısılığa, şiddetli atrofiye ve kontraktürlere yol açabilir. En coup de sabre (balta yarığı) yüz ve saçlı deriyi etkileyen, kılıç darbesine benzediği için bu adın verildiği özel bir varyanttır. Alında paramediyan yerleşimli, unilateral, deprese lineer morfea lezyonudur. Alopesi, okuler,dental ve nörolojik komplikasyonlar görülebilir. Derin morfea: Derin dermis, subkutan doku, faysa ve yüzeysel kas dokusunun tutulduğu diffüz lezyonlarla karakterizedir. Lab: ANA %45-80 (+), anti dsDNA, anti histon (+), RF (+) Anti-topoizomeraz I (anti-scl70) çocukluktaki morfeada %2-3 pozitif, erişkinlerde negatif tir. Tanı: Klinik ve histopatolojik inceleme ile konulur.

Tedavi: Nelendiriciler, topikal ve sistemik anti-pruritikler semptomatik rahatlama sağlar. Fizik tedavi: kontraktürler için kullanılır. Güçlü topikal ve intralezyonle steroidler özellikle erken evrede kullanılırlar. Vitamin-D analogları: topikal kalsipotriol %0.005 3ay kullanımı yararlı bulunmuştur. İmiquimod, topikal takrolimus kullanılabilir. Fototerapi; UVA, Dar bant UVB kullanılabilir. Oral ve İV steroid: lineer, derin ve generalize tiplerde 1-2mg/gün yararlıdır. Metotrexate erişkinlerde haftalık 15-25mg, çocuklarda 0.3-0.6 mg dozda kullanılır. Antimalaryalar kullanılabilir.

Sistemik sklerozis (progresif sistemik sklerozis)

Deri, bağ dokus ve iç organlarda diffüz skleroza yol açan kronik seyirli, kötü prognozlu bir otoimmün hastalıktır. Nadirdir ve genellikle 30-50 yaşları arasında görülür. Olguların %3'ü çocuklardır. Kadınlarda 3-9 kat daha sıktır.

Sınırlı SS: Olguların %60'ını oluşturan bu hastalığın başlangıcı ve seyri yavaştır. Yıllardır var olan Raynaud fenomeni vardır. Deri tutulumu eller, yüz, ayaklar ve ön kollara lokalizedir (akral tutulum).

CREST sendromu: Kalsinozis, Reynaud, esofagus tutulumu, sklerodaktili, telenjektaziler Gastrointestinal tutulum, geç başlangıçlı hipertansiyon olabilir. Antisentromer antikor %70-80 pozitifdir.

RAYNAUD FENOMENİ

Emosyonel stress veya soğukla ekstremitelerin distal bölümlerinde küçük arterlerin episodik vasospazm ataklarıdır. Klasik olarak önce solukluk, takiben siyanoz ve kızarıklık oluşur. Tipik olarak, vazospazmın akut episodlarında kan akımı engellendiğinde parmaklarda beyazlaşma,

desatüre hemoglobinin lokal toplanmasına bağlı siyanoz ve kan akımının tekrar sağlanmasına bağlı kırmızı bir renk oluşumu gözlenir. Etkilenen parmaklarda uyuşukluk, parestezi veya ağrı olabilir. Raynaud ataklarında fazlar 10-15 dakika sürer ve toplam 30-60 dakika içinde atak sonlanır.

Diffüz SS: Ani başlangıçlı ve hızlı seyirlidir. Başlangıç bulguları Raynaud fenomeni ve el ve ayaklarda gode bırakmayan ödem, poliartiküler, simetrik sinovit, tenosinovittir. Trunkal ve akral tutulum gözlenir. Erken ve ciddi visseral tutulum vardır. İntersitisyel akciğer hastalığı, böbrek tutulumu, diffüz Gİ tutulum, kardiyak tutulum olabilir. Anti-topoizomeraz (anti-scl 70) antikorları%30 pozitifdir.

Sistemik sklerodermada deri hastalığının 3 fazı:

Ödematöz faz: gode bırakmayan ödem ve eritem nedeniyle deri kalın, şiş ve kızarıktır. Yüzde maske görünümü, el parmaklarında sosis benzeri şişlik, el hareketlerinde kısıtlılık görülür.

Enduratif veya sklerotik faz: Deri katı, sert ve alttaki dokulara yapışık palpe edilir. Epidermis incilmesi, dermisin kalınlaşması sonucu deri çizgileri kaybolmuştur. El hareketleri iyice kısıtlanmıştır.

Atrofik faz: Deri ince, yüzeyi parlak ve pürüzsüzdür, alttaki dokulara iyice yapışıkır. Sklerodaktili oluşur. Etkilenen deri alanlarında kıllar dökülmüştür ve anhidroz vardır. GİS tutulumu (%75-90): deriden sonra en sık etkilenen sistemdir. Pulmoner tutulum (%70): son 15 yılda sklerodermaya bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Ayrıca renal kardiyak, kas-iskelet sistemi, genitoüriner sistem ve sinir sistemi tutulumu görülebilir.

Anti-topoizomeraz I (scl-70) %30-38, diffüz SS spesifik sayılı ve intersitisyel pulmoner fibrozis ile birliktelik gösterir. Anti-sentromer antikorları sınırlı hastalıkta ön plandadır. RNA polimeraz III renal tutulumu eşlik eder. Diffüz SS hastalarında anti-RNA polimeraz III antikorlarına sahip olanlar en iyi yaşam süresine sahiptir. U3-RNP(fibrilların) pulmoner HT ve diffüz SS hastalarda pozitifdir ve kötü prognozu gösterir. Anti-U1-RNP mikst kolajen doku hastalığı için bir belirteçtir ancak Sistemik skleroderma ve SLE'de de görülebilir.

TANI

Amerikan Romatoloji Birliğinin tanı kriterleri

Tanı için bir majör veya 2 minör kritere ihtiyaç vardır

Majör kriter: deride simetrik kalınlaşma, sıkılaşma ve sertleşme, metakarpofalangeal veya metatarsofalangeal eklem proksimallerini tutar

Minör kriterler: sklerodaktili, dijital çökük sikatrisler, parmak ucu pulpa atrofisi veya kaybı, bilateral bazal pulmoner fibrozis

Tedavi: Sklerodermanın tedavisi oldukça güçtür. Kullanılan ajanlar 3 başlık altında incelenebilir.

Vazodilatatör ilaçlar: Vazospazmı azaltmak ve periferik dolaşımı düzeltmek için kullanılır. RF tedavisinde ana ilaçlardır. Nifedipin ve diltiazem kullanılabilir.

İmmünesüpresif ilaçlar: MTX, siklosporin, siklofosfamid

Antifibrotik ajanlar: D-Penisilamin Kolşisin, fototerapi

Prognoz: Kollajen doku hastalıkları içinde en şiddetlisi ve mortalitesi en yüksek olanıdır.

Hastalar 3-6 ayda bir hastalık aktivitesi ve progresyonu yönünden takip edilmelidir.

Kaynak

Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji