

## Lokalize Skleroderma: Olgu Bildirimi

Dr. Ayşenur ÖKTEN<sup>1</sup>, Dr. Gülay KARAGÜZEL<sup>1</sup>, Dr. Gülay KAYA<sup>1</sup>,  
Dr. Kadriye YILDIZ<sup>2</sup>, Dr. Hilal MOCAN<sup>1</sup>, Dr. Yusuf GEDİK<sup>1</sup>

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları<sup>1</sup>,  
Patoloji<sup>2</sup> Anabilim Dalı, TRABZON

- ✓ Üç buçuk yaşında sol ön kol, el ve ayak derisinde yama tarzında, geniş, endüre lezyonları bulunan bir kız çocuğu sunuldu. Etkilenen bölgelerdeki eklemlerde fleksiyon kontraktürleri olan hastanın cilt biyopsisinde subkütanöz dokuda mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü. Bu bulgulara dayanılarak morfea tanısı konuldu. Hastada antinükleer antikor, anti dsDNA ve romatoid faktör pozitif bulundu. Ayrıca Ig G, Ig M seviyeleri yüksek, C<sub>3</sub> seviyesi düşük, aktive T lenfosit ve total B lenfositlerinde artış tespit edildi, T helper / T supressör oranı yüksek bulundu.

Tüm bu immunolojik tetkik sonuçları lokalize skleroderma için beklenen bulgular olmayıp jeneralize sistemik bir otoimmün hastalığın aktif fazını desteklemektedir. Ancak bir yıllık takip sonunda, hastamızda herhangi bir iç organ tutulumu ya da başka bir kolajen doku hastalığına ilişkin bulgu yoktur.

**Anahtar kelimeler:** Lokalize skleroderma, morfea

- ✓ **Localized Scleroderma: A Case Report**

A 3.5-year-old female was admitted with large patchy indurated lesions of the skin of left hand and foot. The involved joints had flexion contractures. The skin biopsy showed mononuclear cell infiltration of the subcutaneous tissue. Based on these findings she was diagnosed as morphea. She was positive for antinuclear antibodies, anti dsDNA antibodies and rheumatoid factor. In addition, she had high serum Ig G, Ig M levels and low serum C<sub>3</sub> levels. She also had increased percentages of activated T lymphocytes and total B lymphocytes. Lastly, her helper/suppressor T cell ratio was increased.

All of these immunologic findings suggest that active phase of a systemic generalized otoimmün disease, because they are not features of localized scleroderma. However, after one year, our patient did not have any signs of another connective tissue disease or no involvement of visceral organs.

**Key words:** Localized scleroderma, morphea

### GİRİŞ

Sistemik skleroderma deri değişiklikleri ve iç organların yaygın tutulumu ile karakterize bir kolajen doku hastalığıdır. İç organ tutulumunun olmadığı lokalize formlar çocukluk çağında sistemik formdan daha siktir. Görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı serilerde kız erkek oranı 1.5/1-4/1 olarak bildirilmiştir<sup>(1,2)</sup>.

Bu makalede hastalığın aktif fazında

ANA, anti dsDNA, romatoid faktör pozitifliği, kompleman düşüklüğü, aktive T lenfosit ve B lenfosit sayısı artışı ve poliklonal hipergammaglobulinemi gibi sklerodermanın klasik immunolojik bulgularından farklılıklar gösteren bir lokalize skleroderma vakası sunulmuştur.

### OLGU BİLDİRİMİ

Sol el bileği ve parmakları, sol diz ve ayak

bileğinde hareket kısıtlılığı ve derisinde sertlik şikayeti ile kliniğimize yatırılan 3.5 yaşındaki kız hastanın hikayesinden 3 aydır sol eliyle bir şey tutmakta ve parmaklarını açmakta zorluk çektiği, sol dizini ve ayak bileğini tam olarak hareket ettiremediği, buna bağlı olarak aksayarak yürüdüğü öğrenildi.

Fizik muayenesinde; genel durumu iyi, gelişimi yaşına uygun, vital bulguları normal olan hastanın cildinde, gövde ve ekstremitelerde yaygın olarak en büyüğü 0.5x0.5 cm ebatlarında, en küçüğü toplu iğne başı büyüklüğünde yer yer hipo ve hiperpigmente alanlar mevcuttu. Sol dirsekten itibaren el, el bileği ve parmaklarını, sol dizden itibaren ayak bileği ve ayağı içine alacak şekilde derinin balmumu renginde, gergin ve ödemli, alttaki dokulara yapışık, sert, kalın, parlak ve düzgün yüzeyli olduğu saptandı. Deri kıvrımları ve kıllanma sağlam ekstremitelere göre daha azdı (Resim 1, 2). Lezyonlu bölgede tüm ekstremitelerde hareket kısıtlılığı mevcuttu ve tam olarak ekstansiyona getirilemiyordu. Ekstremiteler arasında ısı farkı yoktu ve lezyonlu bölgelerde nabızlar eşit şiddette alınmaktaydı. Reynaud fenomeni negatif idi.

Laboratuvar bulgularından; hemoglobin 10.7 gr/dl, beyaz küre 6300/mm<sup>3</sup>, periferik yaymada %60 nötrofil, %34 lenfosit, %3 eozinofil, %3 monosit vardı. Sedimentasyon 45 mm/saat, serum biyokimya değerleri normal, ASO: 400 İU, CRP (+), romatoid faktör (++) , antinükleer antikor (ANA): (+), anti dsDNA 155 İU (N≤135), anti RNP negatif, LE hücresi negatif idi. Hastanın immunglobulinleri (Ig), C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> değerleri, flowsitometrik yöntemle çalışılan lenfosit subgrupları Tablo'da gösterildi.

Batın ultrasonografisi, intravenöz pyelogram, böbrek sintigrafisi (DTPA), akciğer ve özefagus grafisi, solunum fonksiyon testleri, EKG, ekokardiyografi, elektromyografi, beyin

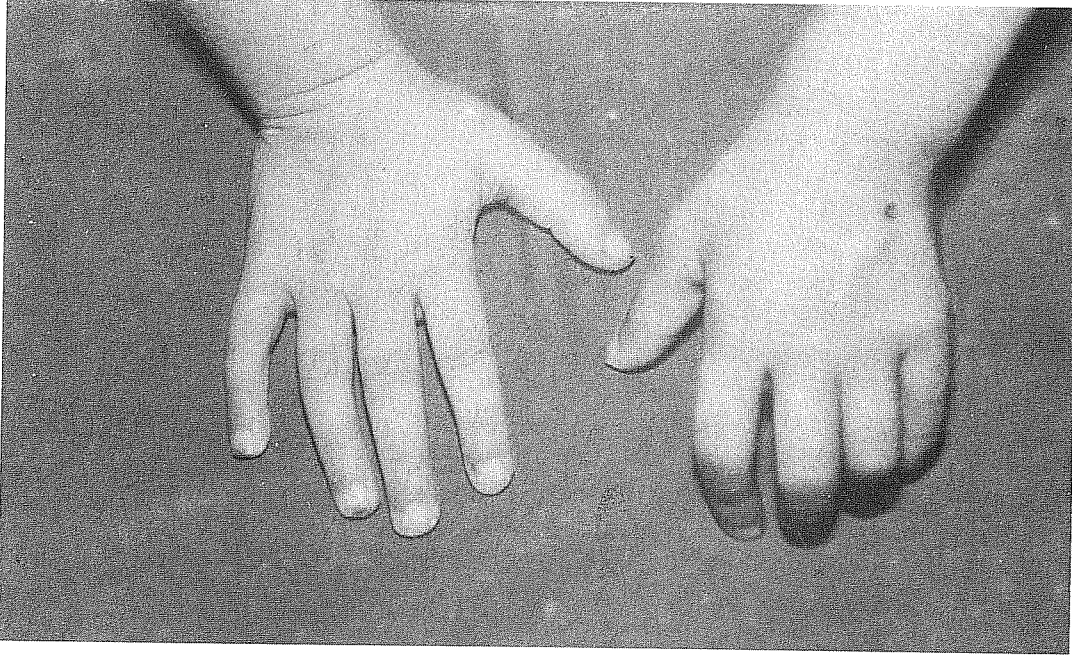
tomografisi ve kraniospinal manyetik rezonansı normal idi. Deri biyopsisinde ışık mikroskopikisi ve immun floresans incelemesinde kollojen doku hastalığı ile uyumlu bulgular saptandı (Resim 3).

Hastamıza, bu bulgular ile lokalize skleroderma (morfea) tanısı konuldu ve 60 mg/m<sup>2</sup> dozunda oral prednizolon ile topikal steroid tedavisi başlandı, fizik tedavi olarak pasif egzersiz önerilerek hasta taburcu edildi. Ancak kontrollerine getirilmeyen hasta bir yıl sonra görüldüğünde, sol alt ve üst ekstremitelerdeki lezyonlarının daha da ilerleyip gövdeye yayıldığı (Resim 4) ve sol eldeki fleksiyon kontraktürünün arttığı (sağ ekstremitelerde yine herhangi bir lezyon yoktu), halen iç organ tutulumunun olmadığı saptandı ve bu süre içinde ilaçlarını kullanmadığı öğrenildi.

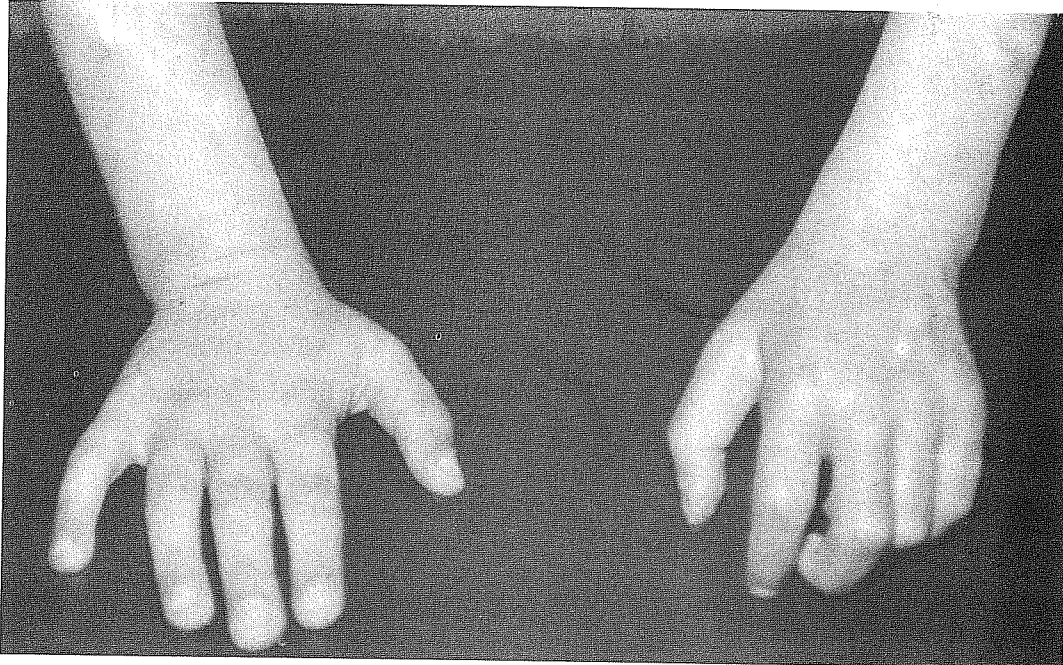
**Tablo:** Hastanın immunglobulin, kompleman ve lenfosit subgrup değerleri.

Ig G (mg/dl)	2490	(345-1230)*
Ig M (mg/dl)	410	(43-207)
Ig A (mg/dl)	69	(14-159)
Ig E (IU/ml)	490	(0-230)
C <sub>3</sub> (mg/dl)	11	(120-200)
C <sub>4</sub> (mg/dl)	20	(20-40)
T lenfosit / B lenfosit	2	(5 ± 2)
Total T lenfosit / aktive T lenfosit	3	(6 ± 2)
Mononükleer hücre / monosit	10	(10 ± 2)
Naturel killer / supressor T lenfosit	27.6	(5 ± 2)
T <sub>4</sub> / T <sub>8</sub>	2.8	(1.2 ± 0.5)

\*: Hastanın yaşına göre olması gereken normal değerler parantez içinde gösterilmiştir.

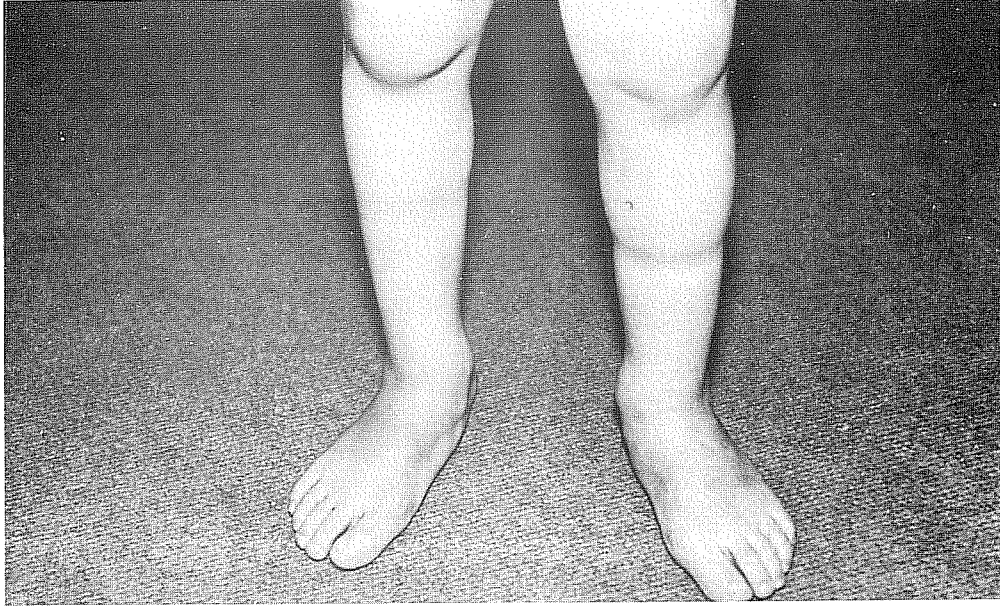


(a)



(b)

**Resim 1.** Hastanın el resimlerinde (a) sol el cildinde cilt kıvrımlarının azaldığı ve parmakların tam olarak açılmadığı, (b) bir yıl sonraki resimde cildin daha atrofik bir hal aldığı ve parmaklardaki fleksiyon kontraktürünün arttığı görülmektedir. El sırtında ayrıca eski yanık skarı ve cilt biyopsi izi görülmektedir.



(a)



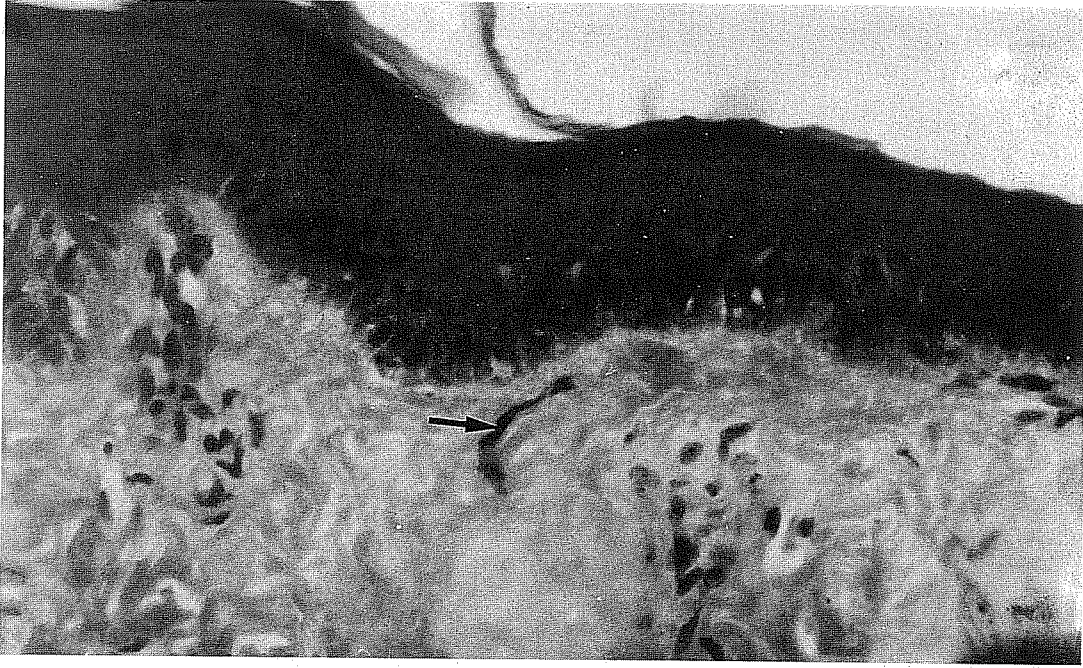
(b)

**Resim 2.** Hastanın ayak resimlerinde:

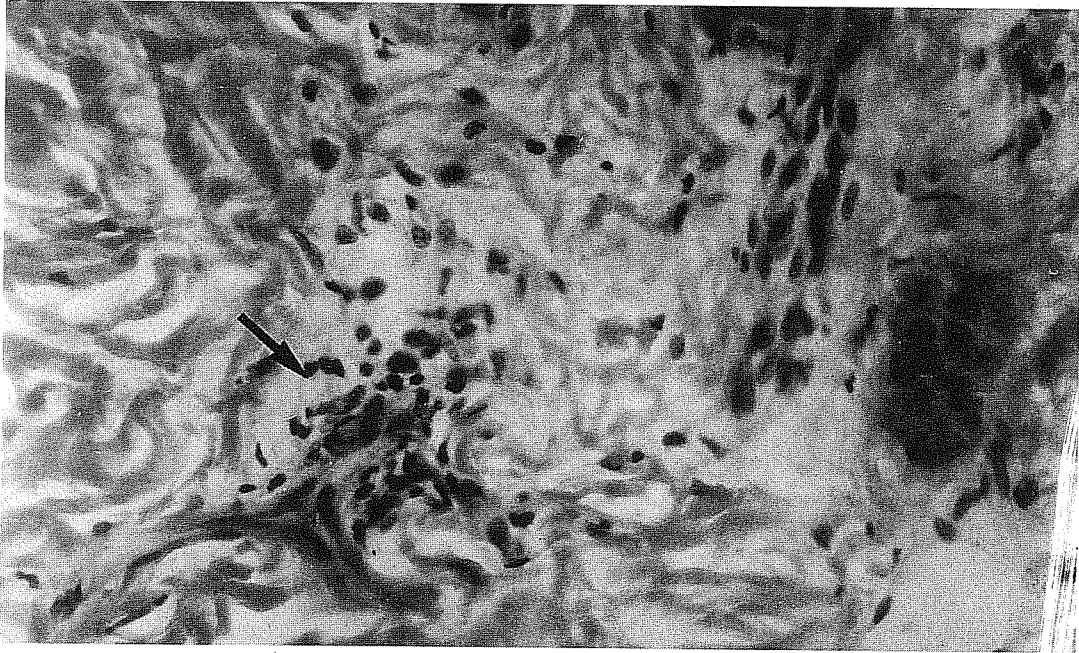
(a) sol bacakta ödeme bağlı olarak çorap lastiğinin bıraktığı iz görülmektedir.

(b) Bir yıl sonraki resimde var olan sert ödemin azalıp cilt atrofisinin arttığı görülmektedir.





(a)



(b)

**Resim 3.** Cilt biyopsisinde: (a) Üst dermiste pigment inkontinensi (okla işaretli), dermal damarlarda endotel belirginleşmesi, epidermiste retelerde düzleşme izlenmekte (HEx300). (b) Dermiste perivasküler mononükleer iltihabi infiltrasyon (okla işaretli) ve endotel belirginleşmesi izlenmekte (HEx300).



**Resim 4.** Bir yıl sonra hastanın genel görünümü. Sol ekstremitenin diğerine göre atrofik olduğu ve gövdedeki lezyonların hiperpigmentasyon gösterdiği izlenmektedir.

#### TARTIŞMA

Lokalize skleroderma (LS), çocukluk çağında sistemik forma göre daha sık görülen ve genellikle iç organ tutulumu olmayan, sadece cilt ve cilt altı dokuları ilgilendiren formdur. LS görülüş şekline göre morphea, generalize morfea ve lineer skleroderma olarak

üç alt grupta incelenir<sup>(1,2)</sup>.

Morfea genellikle gövdede, bazen ekstremitelerde 0.5 ile 20 cm çapında olabilen deri endurasyonudur. Hastalığın aktif fazında çevresinde menekşe renkli bir hale seçilebilir. Başlangıçta çok hafif morumsu renkte olan lezyonlar daha sonra bu rengi kaybederler. Renk kaybı özellikle orta kısımlarda olur ve kalın mumsu lezyonu leylak rengi bir halin çevrelediği dikkati çeker. Lezyon yüzeyi düz ve parlak olup bazen nodüler olabilmektedir, kıllar yoktur ve genellikle bu alanda terleme olmaz. Yumuşak ve hipopigmente olan lezyon hastalık ilerledikçe sertleşir ve hiperpigmente olabilir. Tutulum alanı büyükse plak lezyonlar, daha küçük çaplı ve daha çok sayıda olanlar guttat lezyonlar olarak tanımlanır. Morfea birleşik lezyonlar şeklinde veya çok geniş bir alanı tuttuğunda ise jeneralize morfea adını alır. Lineer skleroderma ise genellikle ekstremitelerde, bazen yüzde lineer lezyon şeklindedir<sup>(2-4)</sup>.

Sitopatolojik olarak hastalığın başlangıç fazında vasküler değişiklikler, bazal laminada duplikasyon, endotelial hücre destrüksiyonu, ikinci fazında inflamatuvar değişiklikler ve kollojen formasyonu, üçüncü fazında ise ince, atrofik bir epidermis ve dermiste kollojen artışı, adnekslerde azalma gözlenir<sup>(5)</sup>. Hastamızın cilt biyopsisinde dermiste perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu saptandı. Hem klinik hem de histopatolojik olarak hastamız bir morfea vakası olarak değerlendirildi.

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte otoimmün vasküler hasar ve deri iskemisi ön plana çıkmaktadır. Endotel hasarı hücrelerde adezyon moleküllerinin artması, trombosit ve inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar, bu inflamatuvar hücreler dokuları infiltre eder ve makrofajlardan IL-1, trombositlerden PDGF (platelet-derive growth factor) sekresyonuna yol

açar. Tüm bunların sonucu olarak fibroblast proliferasyonu, arteriyel intimal tabakada kalınlaşma, kan akımında obstrüksiyon ve doku iskemisi meydana gelir<sup>(6)</sup>. Bazı çalışmalarda<sup>(7,8)</sup> sklerodermalı hastalarda hastalığın erken döneminde helper/memory T hücrelerinin oranı artmış ve süpresör/killer T hücrelerinin oranı azalmış olarak bulunmuş ve bu değişikliklerin hastalığın aktivitesi ile korele olduğu bildirilmiştir. Progresif sklerodermanın erken fazında T lenfosit aktivasyonu olduğu gösterilerek poliklonal hipergamaglobulineminin T lenfositlerinin B lenfositlerini aktive etmesi sonucu meydana geldiği iddia edilmiştir<sup>(6,8)</sup>. Etyopatogeneizde *Borrelia burgdorferi* enfeksiyonunun rolü olduğunu iddia eden<sup>(9)</sup> ve diğer çevresel faktörlerle ilişkisini gösteren<sup>(10)</sup> çalışmalar mevcuttur. Vakamızda herhangi bir çevresel faktörün varlığını gösteremediğimiz gibi *Borrelia burgdorferi* antikorlarına laboratuvar olanaksızlıklar nedeniyle bakılamadı.

Morfea tanısını koymak için spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Sedimentasyon yüksekliği, eozinofili gibi nonspesifik bulgular olabilir. Vakaların %60'ında romatoid faktör, %23-73'ünde ANA ve anti DNA antikorlarının pozitifliği bulunmaktadır<sup>(2,6,11)</sup>. Bu antikorlar en sık sistemik sklerodermada görülmesine karşılık, lokalize formlarda daha nadir görülmektedir. ANA ve anti ssDNA, antihiston antikorlarının pozitifliği cilt lezyonlarının yaygınlığı ve hastalığın aktifliği ile korele bulunmuştur. Ig G ve Ig M fraksiyonlarında poliklonal hipergamaglobulinemi gösterilmiştir<sup>(6)</sup>. Bizim hastamızda antihiston antikorlar ve anti ssDNA antikorları bakılamadı, ancak ANA, anti ds-DNA ve romatoid faktör pozitif bulundu, ilaveten hipergamaglobulinemi saptandı. Hastamızda ayrıca komplemanın C<sub>3</sub> fraksiyonu düşük bulundu. LS'de C<sub>3</sub> düşüklüğü daha önce bildirilmemiştir<sup>(2,6)</sup>.

Yaptığımız immunolojik tetkikler ile has-

tamızın aktive T lenfositlerinde artış, süpresör T lenfositlerinde azalma gösterilmiştir. Hastamızın C<sub>3</sub> düşüklüğü de dahil olmak üzere tüm immunolojik tetkikleri jeneralize sistemik bir otoimmün hastalığın aktif fazında olduğunu desteklemektedir. Hastamızda görülen C<sub>3</sub> düşüklüğü, sedimentasyon yüksekliği ve anti ds-DNA pozitifliği, tipik lokalize skleroderma vakası için pek beklenen bulgular değildir. Bu durumda hastanın sistemik skleroza dönüşme olasılığı göz önüne alınmalıdır. Birdi ve arkadaşları<sup>(12)</sup> hastamıza benzer şekilde bildirdikleri ve LS olarak başlayıp aylar içinde ciddi sistemik skleroz gelişen bir vaka dolayısıyla, ANA pozitifliğinin sistemik forma dönüşmede bir gösterge olabileceğini iddia etmişlerdir. Ancak bizim vakamızda farklı olarak ne lokalize ne de sistemik sklerodermada daha önce tanımlanmamış olan kompleman düşüklüğü ve sklerodermada nadir olan anti ds-DNA pozitifliği mevcuttu. Bu nedenle mikst konnektif doku hastalığının klinik görüntüsü olabileceğini de düşündük, fakat bu hastalık için tipik kabul edilen anti RNP'nin hastamızda negatif olması bizi bu tanıdan uzaklaştırdı. Bir başka olasılık overlap sendromu idi, fakat hastamız diğer kollojen doku hastalıkları ile ilgili major klinik özellikleri taşııyordu<sup>(1,13)</sup>.

Hastamız klinik olarak tamamen lokalize skleroderma gibi görülmesine ve tetkiklerinde herhangi bir iç organ tutulumu gösterilememiş olmasına rağmen mevcut immunolojik bulguları ile sistemik bir otoimmün hastalık ekarte edilemediğinden, lokalize skleroderma tedavisinde pek de yeri olmayan sistemik prednizolon tedavisi verilmiştir. Ancak takiplerine getirilmeyen ve ilacını kullanmayan hasta 12 ay sonra görüldüğünde, deri lezyonlarının yaygınlaşarak ilerlediği gözlenmekle birlikte herhangi bir sistemik tutulum ya da başka bir kollojen doku hastalığına ait bulgu saptanmamıştır.

Geliş tarihi : 20.06.1997

Yayına kabul tarihi : 27.10.1997

Yazışma adresi:

Dr. Ayşenur ÖKTEN

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

61080 TRABZON

### KAYNAKLAR

1. Cassidy JT, Pett RE: The scleroderma and related disorders. In: Cassidy JT, Petty RE, eds. Pediatric Rheumatology (3rd ed). Philadelphia: WB Saunders Company, 1995; 423-465.
2. Uziel Y, Krafchik BR, Silverman ED, Thorner PS, Laxer RM: Localized scleroderma in childhood: A Report of 30 cases. Arthritis Rheum 1994; 23: 328-340.
3. Yazıcı H, Tüzün Y: Bağ dokusu hastalıkları. Dermatoloji içinde. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O, eds. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 415-435.
4. Ergüven M, Suner N, Yazgan H, Özçay S, Özdemir M. Bir olgu dolayısı ile skleroderma (Morphea). XXXVIII. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı 1994: 271.
5. Leischmajer R, Nedwich A: Generalized morphea. Histology of the dermis and subcutaneous tissue. Arch Dermatol 1972; 106: 509-514.
6. Uziel Y, Miller ML, Laxer RM: Scleroderma in children. Pediatr Clin N Am 1995; 42: 1171-1203.
7. Fiocco U, Rosada M, Cozzi L, et al: Early phenotypic activation of circulating helper memory T cell in scleroderma: Correlation with disease activity. Ann Rheum Dis 1993; 52: 272-277.
8. Gustafsson R, Totterman TH, Klareskop L, et al: Increase in activated T cell and reduction in suppressor inducer T cells in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 1990; 49: 40-45.
9. Lecerf V, Bagot M, Revuz J, et al: Borrelia burgdorferi and localized scleroderma. Arch Dermatol 1989; 125: 297(letter).
10. Czirjak L, Pocs E, Szegeli G: Localized scleroderma after exposure to organic solvents. Dermatology 1994; 189: 399-401.
11. Sato S, Ihn H, Soma Y, et al: Antihistone antibodies in patients with scleroderma. Arthritis Rheum 1993; 36: 1137-1141.
12. Birdi N, Laxer RM, Thorner P, Fritzler MJ, Silverman ED: Localized scleroderma progressing to systemic disease. Arthritis Rheum 1993; 36: 410-415.
13. Cassidy JT, Petty RE: Systemic lupus erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE, eds. Pediatric Rheumatology (3rd ed). Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 260-322.