



OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Çocukluk çağı mikst konnektif doku hastalığı: olgu serisi

Juvenile mixed connective tissue disease: case series

Rabia Miray Kışla Ekinci¹, Sibel Balcı¹, Derya Ufuk Altıntaş², Mustafa Yılmaz¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, ²Çocuk Allerji İmmunoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2018;43(1):235-240.

Abstract

Mixed connective tissue disease is an autoimmune disorder characterized by symptoms of more than one connective tissue disease and autoantibodies against U1 ribonucleoprotein (RNP). It is rare in children, however disease begin in childhood in 23% of cases. We aimed to identify the demographic and clinical findings and outcomes of five children with mixed connective tissue disease retrospectively in this study.

Key words: Mixed connective tissue disease, childhood, anti-U1RNP

Öz

Mikst konnektif doku hastalığı birden fazla bağ doku hastalığına ait bulgular ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. U1 RNP'ye karşı yüksek titre otoantikörler ile karakterizedir. Hastaların %23'ünün çocukluk çağında bulgu verdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, mikst konnektif doku hastalığı tanısı almış ve en az 2 yıl takip edilmiş olan 5 çocuk hastanın demografik ve klinik bulgularının, hastalık sonuçlarının geriye dönük incelenmesi hedeflenmiştir.

Anahtar kelimeler: Mikst konnektif doku hastalığı, çocukluk, anti-U1RNP

GİRİŞ

Mikst konnektif doku hastalığı (MKDH); sıklıkla sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz (SSc), polimiyozit (PM) ve juvenil idiyopatik artrit (JİA) gibi birden fazla bağ doku hastalığına ait bulgular ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Literatürde farklı bağ doku hastalıklarının bir arada görülmesi overlap sendromu olarak bildirilmekle beraber, bu beraberliğin yüksek titre, benekli RNaz'a daha özgül ENA ile birlikteliği ilk defa 1972 yılında Sharp ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır¹.

MKDH; raynaud fenomeni, ellerde şişlik, artrit, miyozit, interstisyel akciğer hastalığı ve U1 RNP'ye karşı yüksek titre otoantikörler ile karakterizedir². Hastaların %23'ü çocukluk çağında bulgu vermektedir³. Çocukluk çağı MKDH ile ilgili araştırma sayısı erişkine göre daha azdır ve standart kaynaklar küçük ve genellikle tek merkez kohortlarından oluşmaktadır. Bu nedenle hastalıkla ilgili verilerle sıklıkla erişkin kaynaklarından ulaşılmaktadır⁴. Bu çalışmada amacımız, kliniğimizde

MKDH tanısı ile takip ettiğimiz çocuk hastaların klinik özelliklerini ve sonuçlarını tanımlamaktır.

OLGULAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bölümünde MKDH tanısı ile takip edilen 5 hastanın tıbbi dosya kayıtları taranarak; demografik ve klinik bulgularının, hastalık sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, hastalık bulgularının başlama yaşı, tanı yaşı, tanı anındaki klinik bulguları, serum otoantikör düzeyleri, akut faz göstergeleri, serum kompleman düzeyleri, aldığı tedaviler ve tedavilere yanıtları, tanı ve takipte yapılan ekokardiyografik değerlendirmeler, solunum fonksiyon testleri, yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayar tomografi (HRCT) sonuçları standart veri toplama formuna kaydedilmiştir. Hastaların tanısı Alarcon-Segovia tanı kriterlerine göre konulmuştur⁵. Çalışmamız, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından yapılan değerlendirme sonucunda tıbbi etik açısından uygun bulunmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Rabia Miray Kışla Ekinci, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey. E-mail: mir_kisla@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 12.04.2017 Kabul tarihi/Accepted: 27.05.2017

Hastalık remisyonunu belirlemek üzere düzenlenmiş genel kabul görmüş bir ölçüt bulunmamaktadır. Bu nedenle hastalarda aktif artrit, miyozit, sitopeni, ilerleyici akciğer ve gastrointestinal sistem bulguları, ilerleyici skleroz gibi bulguların olmaması klinik remisyon olarak kabul edilmiştir. İlaçsız remisyon tanımı ise hastaların immunsupresif tedavi kesildikten sonra en az 12 ay remisyonunda olma durumu için kullanılmıştır.

Merkezimizde MKDH tanısı almış olan 5 hasta incelenmiştir. Tanı anında ortalama hastalık süresi 2 (minimum 1- maksimum 3) yıl, tanı yaşı 14 (6-17) yıl, takip süresi 4 (2-17) yıldır. Hastaların ailelerinde romatolojik hastalık öyküsü yoktu. Hastaların demografik ve klinik bulguları tablo 1'de gösterilmiştir. Tanı anında el parmaklarında şişlik ve poliartrit en sık saptanan klinik bulgu olarak tüm vakalarımızda mevcuttu. Dört hastada tekrarlayan oral aft yakınması vardı. Raynaud fenomeni 3

hastada mevcut olup sadece 1'inde kalsiyum kanal blokörü tedavisi gerektirdi. Sistemik sklerozis'e özgü ciddi Raynaud fenomeni ve parmak ucu ülseri gözlenmedi. Saç dökülmesi hastalarımızın 3'ünde mevcuttu. Böbrek tutulumu 4 hastamızda proteinüri şeklinde kendini göstermiş olup, 2 hastada proteinürinin geçici olduğu görüldü.

Sebat eden nefrotik düzeyde olmayan proteinüri için yapılan böbrek biyopsileri sonucu bir hastamız minimal lezyon hastalığı (MLH), bir hastamız mezengial proliferatif glomerulonefrit tanısı aldı. MLH tedavi gerektirmezken, proliferatif nefrit tanısı alan hastamıza 6 doz intravenöz siklofosfamid verildikten sonra 2 yıl mikofenolat sodyum ile tedavisine devam edildi. Tanı anında hematolojik tutulum 3 hastamızda mevcut olup, 3'ünde lökopeni, 2'sinde hemolitik anemi, birinde trombositopeni şeklinde idi. Tüm hastalarımızın hematolojik bulguları izlemde düzeldi.

Tablo 1. Miks konnektif doku hastalığı tanılı hastanın demografik ve klinik bulguları

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Cinsiyet	Kız	Kız	Kız	Kız	Kız
Başlama yaşı (yıl)	4	16	13	10	11
Tanı yaşı (yıl)	6	17	15	12	14
Takip süresi (yıl)	17	2	9	4	2
Tanı anı bulguları					
Ellerde şişme	+	+	+	+	+
Poliartrit	+	+	+	+	+
Tekrarlayan oral aft	+	-	+	+	+
Raynaud fenomeni	+	-	-	+	+
Alopesi	+	-	+	+	-
Malar döküntü	+	-	+	-	-
Plevral efüzyon	-	+	-	-	-
Ateş yüksekliği	-	+	-	-	-
Miyalji	-	-	-	+	-
Sklerodaktili	-	-	+	-	-
Hematolojik tutulum					
Lökopeni	+	+	-	-	+
Hemolitik anemi	+	+	-	-	+
Trombositopeni	-	+	-	-	-
Miyopati	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
Nefrolojik tutulum	Geçici proteinüri	Geçici proteinüri	Mezengial GN	Minimal lezyon H.	Yok
Ekokardiyografi	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Baryumlu ÖMD grafisi	Normal	-	Normal	-	-
Yüksek Çözünürlüklü BT	Normal	Normal	-	-	Sol akciğerde interstisiyel görünüm
SFT'de restriktif bulgular	+	-	-	-	-
Aldığı tedaviler					
Sistemik steroid	+	+	+	+	+
Metotreksat	+	+	-	+	+

Hidroksiklorokin	+	-	+	+	+
Mikofenolat na	-	-	+	-	-
Kalsiyum kanal blokeri	-	-	-	+	-
Remisyon durumu	İlaçsız remisyonunda	Aktif hastalık	İlaçla remisyonunda	İlaçla remisyonunda	İlaçla remisyonunda
Remisyon süresi	10 yıl	-	4 yıl	2 yıl	6 ay
Son klinik bulguları					
Sklerodaktili	+	+	+	+	+
Maske yüz	-	-	+	+	+
El parmak kontraktürleri	+	-	-	+	-

ÖMD; Özefagus mide duodenum, BT; Bilgisayarlı Tomografi, SFT;solunum fonksiyon testi

Hastaların hepsinde yüksek titre anti U1-RNP antikorları ve ANA pozitifliği mevcuttu. Dört hastada RF, üç hastada anti-DsDNA pozitifliği. Anti SSA, sadece bir hastamızda yüksek titrede pozitifliği. Hastalarımızda, anti-SSB, anti-Smith, anti-Scl70, antikardiyolipin antikorları negatifliği. Hastalara ait laboratuvar veriler tablo 2'de belirtilmiştir.

Hastaların hiçbirinde ekokardiyografik inceleme sonucu pulmoner arteriyel hipertansiyon bulgusu izlenmedi. Özefagus dismotilitesi açısından şüphelenilen 2 hastanın baryum kontrastlı incelemeleri normal olarak değerlendirildi. İnterstisyel akciğer hastalığı açısından asemptomatik olan 5 hastanın sadece birinde solunum fonksiyon testinde (SFT) restriktif patern izlendi, buna rağmen aynı hastanın yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) incelemesi normaldi. HRCT

çekilen hastaların birinde sol akciğerde interstisyel görünüm mevcuttu ancak SFT'si normal saptandı.

Hastaların tedavileri; ön plandaki klinik bulgulara göre düzenlendi. Tüm hastalarımıza tanı anında yüksek doz oral prednisolon başlanarak, izlemde hastalığın kontrol altına alınması ile dozu azaltıldı. Dört hastamızda hidroksiklorokin ve metotreksat, bir hastada mikofenolat sodium steroide ek olarak hastalık sağaltımında kullanıldı.

Bir hastada süregelen hastalık bulguları olarak ilerleyici sklerodaktili ve poliartrit mevcut iken, bir hastanın ilaçsız remisyonunda, geri kalan 3 hastanın ise düşük doz steroid ve en az 1 tane immunsupresif ilaç ile remisyonunda olduğu görülmüştür. Hastalarımızın poliartrit, sklerodaktili, malar döküntü ve el küçük eklemlerindeki kontraktürler resimlerde (a-d) gösterilmiştir.

Tablo 2. Miks konnektif doku hastalığı tanılı hastaların laboratuvar sonuçları

Değişken	Değer
Hb (gr/dl), ortanca(min-maks)	10 (7,5-11,3)
Lökosit (/mm ³), ortanca(min-maks)	5770 (1320-7100)
Trombosit (/mm ³), ortanca(min-maks)	381000 (127000-532000)
ESR (mm/st), ortanca(min-maks)	70 (47-73)
CRP (mg/dl), ortanca(min-maks)	0,76 (0,1-5)
C3 (mg/dl), ortanca(min-maks)	100 (79-145)
C4 (mg/dl), ortanca(min-maks)	15 (8,4-27)
ANA (IF yöntemi ile) pozitifliği	5/5
Anti-U1RNP pozitifliği	5/5
Anti-dsDNA pozitifliği	3/5
Anti-Sm pozitifliği	0
Anti-SSA pozitifliği	1/5
Anti-SSB pozitifliği	0
Anti-Scl70 pozitifliği	0
RF pozitifliği	4/5



Resim a-d: Hastalara ait klinik bulgular(a,tanı anında bir hastaya ait küçük eklem tutulumu; b, tanı anında malar döküntü; c, izlem sonu bir hastamıza ait sklerodaktili; d, izlem sonu poliartrit sekeli.

TARTIŞMA

Ülkemizde Miks konnektif doku hastalığı ile ilgili epidemiyolojik bir veri bulunmamakla birlikte, yakın zamanda Norveç'te yapılan bir çalışmada erişkinlerde MKDH görülme sıklığı 100.000'de 3,8 vaka olarak saptanmıştır⁵. Amerika'da yaklaşık 30 yıllık bir süreci içeren çalışmada ise erişkinlerde yıllık insidans 100000'de 1,9 vaka olarak bildirilmiştir⁶. Çocuklarda epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Literatürde MKDH'nın bir overlap sendromu veya ayrı bir hastalık olduğu yönünde iki farklı görüş mevcuttur. Ancak yakın zamanda Flam ve arkadaşlarının 155 erişkin MKDH tanılı hastanın HLA profillerini incelediği çalışmada, hastaların HLA profillerinin, ön planda olan hastalık tiplerinden (SLE, DM, SSCL) farklı olarak HLA-DRB1*04:01 ve B*08 ile kuvvetli ilişkili bulunması, hastalığın diğer bağ doku hastalıklarından farklı bir antite olduğu görüşünü bilimsel olarak desteklemektedir. Hastalığın sebebi net olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığa ek olarak

çevresel etkenlerin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir⁷.

Çocukluk çağı MKDH ile ilgili yapılan çalışmalarda hastalık başlama yaşının ortalama 9,5-12 yıl olduğu ve kızlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir^{8,9}. Bizim çalışmamızda da hastaların tamamı kız olup, tanı yaşı literatürde bildirilenden daha yüksek (ortanca 14 yıl) saptandı.

Birkaç çalışmada; çocuklarda tanı anında görülen bulgular sırası ile Raynaud fenomeni, poliartrit, el parmaklarında şişme, döküntü, daha az sıklıkla merkezi sinir sistemi semptomları, lökopeni, hemolitik anemi, sika sendromu, miyozit ve perikardit olarak bildirilmiştir. Artrit, miyozit, serözit, cilt döküntüsü gibi inflamatuvar bulgular genellikle hafif olup hastalık süresince düzelme gösterirken; fibrosis ile ilişkili durumlar, özellikle sklerodaktili, interstisyel akciğer hastalığı, gastrointestinal tutulum sıklıkla tedaviye dirençli ve kalıcı olma eğilimindedir⁹⁻¹¹. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde el parmaklarında şişme, poliartrit, oral

aft, malar döküntü, lökopeni, hemolitik anemi, trombositopeni gibi SLE benzeri belirtiler hastalığın tanı anında baskın olarak görülmekte iken, kısa izlem sürelerine rağmen inflamatuvar bulgular düzeliyor, hastaların tamamında sklerodaktili, üç hastada maske yüz ve bir hastamızda akciğerde fibrozis bulgularının başladığı görülmüştür.

Birkaç çalışmada, MKDH'ye ait klinik bulgularda değişkenlik göze çarpmaktadır. Kotajima ve arkadaşları MKDH'li çocuk hastalarda SLE benzeri bulguların erişkin hastalara göre daha sık olduğu bildirmiş, diğer bir çalışmada ise skleroderma benzeri cilt bulguları çocuklarda daha sık saptanmıştır^{12,13}. Yakın zamanda 52 MKDH tanıli çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada, tanı anında hastaların % 92'sinde SLE bulguları, % 25'inde SsCL bulguları ve % 33'ünde miyozit bulguları; % 29'unda ateş yüksekliği bildirilmiştir¹⁴. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 5 hastanın 4'ünde tanı anında SLE benzeri klinik (Raynaud fenomeni, poliartrit, oral aft, döküntü, sitopeni, proteinüri) izlenmiş olup, sklerodaktili, miyozit ve ateş yüksekliği bir hastada görülmüştür.

Çocukluk çağı MKDH tanıli hastalarda ANA hemen her zaman anti U1-RNP varlığına eşlik etmektedir. Bununla birlikte anti-Scl70, anti Smith, anti-dsDNA, anti-SSA ve anti-SSB antikorları %5-47 oranında pozitif bildirilmiştir^{8,15,16}. Bizim çalışmamızda ise 3 hastada anti-DsDNA pozitifliği, bu hastalarda nefrolojik tutulum (proteinüri) tanı anında mevcut olup, sadece bir vakada devamlılık göstermiştir. Literatürde MKDH'da böbrek tutulumu sıklığı %5-36 olduğu ve genellikle steroid tedavisi ile düzeldiği bilinmektedir. En sık böbrek tutulumu ise membranöz GN, mezengial GN olmakla beraber, proliferatif hastalık da bildirilmiştir¹⁷.

Erişkinde MKDH'nın en önemli bulgusu ve morbiditenin önemli bir sebebi olan interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon Berard ve ark.'ın yapmış olduğu bir çalışmada, MKDH tanısı ile 16 yıl takip edilen çocuk hastalarda akciğer fibrozisi %28, pulmoner hipertansiyon ise %2 oranında görülmüştür¹⁴. Bizim çalışmamızda semptomatik akciğer tutulumu ve pulmoner hipertansiyon saptanmamakla birlikte bir hastada (%20) 2 yıllık izlem sonunda sol akciğer alt lobda interstisyel görünümün başladığı, HRCT'si normal olan bir hastada SFT'de restriktif bulguların başladığı gösterilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığı sıklığı literatür ile benzerlik göstermektedir.

Hastalığın sağaltımı özgün bir tedavi protokolü bulunmaması nedeni ile mevcut klinik bulgulara yönelik planlanmakta olup, Hetlevik ve arkadaşlarının yürütmüş olduğu çalışmada immunsupresif tedavi kullanma oranı %94 olup, en sık kullanılan ilaçlar antimalaryaller (%83), kortikosteroidler (%83), metotreksat (%69) ve anti-TNF (%6) olarak sıralanmıştır¹⁴. Bizim çalışmamızda da sık kullanılan ilaçlar aynı olmakla beraber, persistan ve tedaviye dirençli artrit görülmemesi nedeni ile anti-TNF kullanılmadı.

Hetlevik ve ark.'ın ilk defa çocuklarda MKDH prognozuna etki eden faktörlerin incelendiği çalışmalarında, tanı anında %64 oranında pozitif olan RF'nin uzun dönem prognoz üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir. Tanı anında RF pozitifliğinin uzun dönem aktif hastalık süresini artırdığı öne sürülmüştür¹⁴. Bizim çalışmamızda RF tanı anında 4 hastamızda pozitif olup, literatürdeki veriden daha yüksektir. Çalışma genelinde 1 hastamızda aktif hastalık bulgularının devam ettiği, 1 hastanın 10 yıldır ilaçsız remisyonda olduğu ve geri kalan 3 hastanın ise immunsupresif tedaviler altında remisyonda olduğu görülmüştür. Hasta sayısı az, RF pozitifliği yüksek olması nedeni ile istatistiksel bir çıkarım yapılamamıştır.

Sonuç olarak; klinik ve genetik özelliklerinin bilinen bağ doku hastalıklarından farklı olması nedeni ile ayrı bir hastalık olduğu kabul edilmekte olan MKDH ile ilgili ülkemizde yeterli çalışma bulunmamaktadır. MKDH; nadir görülen, tanısı ve sağaltımı zor, uzun süreli immunsupresif gerektiren kronik bir hastalıktır. Ülkemizde hastalık seyri ve üzerine etki eden etmenlerin, tedavi seçeneklerini inceleyecek çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Lundberg IE. The prognosis of mixed connective tissue disease. Rheum Dis Clin North Am. 2005;31:535-47.
3. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-term outcome in mixed connective tissue disease. Arthritis Rheum. 1999;2:899-909.
4. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, Gran JT, Group PS. The prevalence and incidence of mixed

- connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1047-51.
5. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol.* 1996;23:2055-62.
 6. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, Ernste FC, Moder KG, Matteson EL. Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985–2014: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:1843–8.
 7. Flam ST, Gunnarsson R, Garen T, Norwegian MCTD Study Group, Lie BA, Molberg O. The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases. *Rheumatology.* 2015;54:528-35.
 8. Mier RJ, Shishov M, Higgins GC, Rennebohm RM, Wortmann DW, Jerath R et al. Pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:483–496.
 9. Tsai YY, Yang YH, Yu HH, Wang LC, Lee JH, Chiang BL. Fifteen-year experience of pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol.* 2010;29:53-8..
 10. Hoffman RW, Cassidy JT, Takeda Y, Smith-Jones EI, Wang GS, Sharp GC. U1-70-kd autoantibody-positive mixed connective tissue disease in children: a longitudinal clinical and serologic analysis. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1599–1602.
 11. Van der Net J, Van der Hoeven H, Esseveld F, de Wilde EJ, Kuis W, Helders PJ. Musculoskeletal disorders in juvenile onset mixed connective tissue disease. *J Rheumatol.* 1995;22:751-7.
 12. Kotajima L, Aotsuka S, Sumiya M, Yokohari R, Tojo T, Kasukawa R. Clinical features of patients with juvenile onset mixed connective tissue disease: analysis of data collected in a nationwide collaborative study in Japan. *J Rheumatol.* 1996;23:1088–94.
 13. Oetgen WJ, Boice JA, Lawless OJ. Mixed connective tissue disease in children and adolescents. *Pediatrics.* 1981;67:333-7.
 14. Hetlevik SO, Flatø B, Rygg M, Nordal EB, Brunborg C, Hetland H et al. Long-term outcome in juvenile-onset mixed connective tissue disease: a nationwide Norwegian study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:159-165.
 15. Roberta A. Berard, Ronald M. Laxer. Pediatric mixed connective tissue disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18:28.
 16. Tellier S, Bader-Meunier B, Quartier P, Belot A, Deslandre C, Koné-Paut I et al. Initial presentation and outcome of pediatric-onset mixed connective tissue disease: A French multicenter retrospective study. *Joint Bone Spine.* 2016;83:369-71.
 17. Natalia C. O. Ciang, Nidia Pereira, David A. Isenberg. Mixed connective tissue disease-enigma variations? *Rheumatology.* 2017;56:326-33.