

## SKLERODERMANIN ERKEN KLİNİK BULGULARI (¶)

Necla Tülek\*      Olcay Aydınтуğ\*\*      Kürşat Özorан\*      Gülay Kınıklı\*\*  
Nürşen Düzgün\*\*\*      Murat Duman\*\*\*      Güner Tokgöz\*\*\*\*

Sistemik Sklerozis (Skleroderma), fibrozis, inflamasyon ve vasküler değişiklikler ile seyreden kronik bir bağ dokusu hastalığıdır. Yaygın şiddetli deri kalınlaşması ve iç organ tutulumundan (diffüz skleroderma), sadece yüz ve ekstremitelerin distalinde deri tutulumu olan şekiller (sınırlı skleroderma) yanında, deride kalınlaşmanın görülmediği tipleri (sistemik sklerozis sine skleroderma) içeren geniş bir klinik tablo gösterebilir. Diğer kollajen doku hastalıkları ile birarada bulunabilmektedir (6,10,11).

Sklerodermanın etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber, genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Skleroderma, özofagus, akciğer, kalp ve böbrek gibi iç organ tutulumları ile beraber olduğunda prognoz kötüleşmektedir (1, 6,13).

Son 50 yılda tedavisinde çok az gelişme sağlanan skleroderma, tüm bulguları ile ortaya çıktığında, hastalık tablosunun geriye dönüşü oldukça zordur (5). Hastalığın tanısı kolay olmakla beraber, bulguların zaman içinde geç olarak ortaya çıkması tanıyı geciktirebilmektedir. Polimiyozit ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklar ile bir arada bulunabilmesi de tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada tanılarını ilk olarak kliniğimizde konulan ve daha sonra takibe alınan sklerodermalı vakalar, hastalığın başladığı dönemdeki semptomları yönünden değerlendirilerek erken tanıya yardımcı olabilecek bulgular araştırıldı.

(¶) Bu Çalışma 13. Ulusal İmmünoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

\* A.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı, Uzman Araştırma Görevlisi

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı, Doçenti

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı, Profesörü

\*\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı, Profesörü ve Bilim Dalı Başkanı

Geliş Tarihi : 10 Kasım 1993

Kabul Tarihi : 2 Mart 1994

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 1986 - 1993 yılları arasında Ankara Üniversitesi İmmünoloji Bilim Dalı'nda ilk olarak skleroderma tanısı konulan 74 hasta dahil edildi. Tanı, 1980 American Rheumatism Association (ARA) Subcommittee kriterlerine uygun olarak konuldu (14). Tüm hastalarda ayrıntılı bir öykü alımı ve fizik muayeneyi takiben laboratuvar tetkikleri ve cilt biyopsileri yapıldı. Biyopsi örnekleri ışık ve immünflöresan mikroskop ile değerlendirildi. Tüm hastalarda, antinükleer anti-kor (ANA) bakıldı. Hastalardan istirahat halinde dispne, radyografisinde bilateral baziller interstisiyel inflamasyon veya fibrozis, aktif plöritis, karbon monoksit diffüzyon kapasitesinde azalma ve solunum fonksiyon testlerinde bozulmadan herhangi birini gösterenlerde akciğer tutulumu, aktif perikardit, konjestif kalp yetmezliği, nodal veya ventriküler aritmi, iletim bozukluğu, aks deviasyonu ve patolojik Q gösterenlerde kardiak tutulum tanısı konuldu. Gereken vakalarda EKG ve telekardiyograma ek olarak ekokardiyografi ve miyokard sintigrafisi istendi. Yutma güçlüğü olan hastalar, özefagus tutulumu yönünden, baryumlu özefagus grafisi çektilerilerek pasaj yönünden değerlendirildi. Gastrointestinal sistemin diğer bölgelerinin tutulumu açısından, anamnezde uzun süreli kabızlık ve ishal bildiren hastalar, kolon grafisi ve tüm batin ultrasonografisi ile değerlendirildi. Hızla gelişen hipertansiyonu, renal yetmezliği, proteinürisi olan (750 mg/dl üstü) ve kreatinin klirensi 70 ml/dakika'dan az olan hastalar renal tutulum olarak kabul edildi.

Raynaud fenomeni için anamnez veya fizik muayene bulgularından bir tanesinin pozitif olması yeterli kabul edildi. Skleroderma ile beraber başka bir kollajen doku hastalığını da bulunduran hastalar (mikst kollajen doku hastalığı ve overlap sendromlar) çalışmaya dahil edilmedi. Skleroderma ile ilişkili görülen ilk semptomun ortaya çıkış zamanı hastalık başlangıcı, çalışmaya dahil edilinceye kadar geçen süre ise hastalık süresi olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya yaşları 17-65 yıl arasında değişen (ortalama 36.8 yıl) 64 kadın ve 10 erkek olmak üzere 74 hasta dahil edildi. Bu hastalar yaş gruplarına ayrıldığında 3 hastanın 2. dekat (% 4), 13 hastanın 3. dekat

(% 17.5), 22 hastanın 4. dekat (% 29.7), 20 hastanın 5. dekat (% 27.9), 14 hastanın 6. dekat (% 18.9) ve 2 hastanın ise 7. dekat (% 2.7) içerisinde olduğu görüldü. Kadın/Erkek oranı 6/1 idi. Hastalık süresi 1 ay ile 20 yıl arasında değişmekteydi (ortalama 6.7 yıl). Hastaların özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I : Sistemik Sklerozisli hastaların özellikleri

Hasta sayısı	74
Kadın	64
Erkek	10
Kadın / Erkek	6/1
Yaş ortalaması	36.8 yıl (17 - 63)
Hastalık süresi	6.7 yıl (1 ay - 20 yıl)

Başlangıç semptomları değerlendirildiğinde, % 86 oranında (64 hasta) görülen Raynaud fenomeni, en sık rastlanan semptom olarak karşımıza çıktı. Sonradan Raynaud fenomeni müspetleşen vakalar ile beraber skleroderma tanısı alan hastalarda % 89.2 oranında (66 hasta) Raynaud fenomeni (+) bulundu. En sık eşlik eden semptom olarak ise el ve ayaklarda ödem ile beraber poliartralji saptandı.

Özofagus, hastalığa en sık yakalanan iç organ olarak, 74 vakadan 33'ünde (% 44.5) tanı konulduğunda olaya katılmaktaydı. Bunu izleyerek pulmoner tutulum 31 vakada (% 41.8) ikinci sıklıkta, kardiyak tutulum 24 vakada (% 32.4) üçüncü sıklıkta, gastrointestinal sistem tutulumu 10 vakada (% 13.5) dördüncü sıklıkta ve renal tutulum 5 vakada (% 6.7) beşinci sıklıkta ilk tanı konulduğu esnada saptandı. Dört vakada (% 5.4) tanıları elektronöromiyografi (ENMG) ile desteklenen nöromusküler sistem tutulumuna ait bulgular saptandı.

Onbeş hastada telenjiektazi (% 20.2) ve 3 hastada kalsinozis (% 4.05) görüldü. Ayrıca 74 hastadan 70'inde (% 94.5) ANA pozitif olarak bulundu (granüler tipde).

İlk tanı konulduğunda vakaların 25'i diffüz ve 40'ı sınırlı skleroderma olarak değerlendirildi. 9 vakada ise ilk tanı konulduğunda sklerozis saptanamadı. Hastaların klinik bulguları Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II : Sistemik Sklerozisli hastaların tanı sırasında klinik bulguları

	Sayı	%
Raynaud pozitifliği	68	89.2
Özofagus tutulumu	33	44.5
Pulmoner tutulum	31	41.8
Kardiak tutulum	24	32.4
Gastrointestinal sistem tutulumu	10	13.5
Nörolojik tutulum	4	5.4
Renal tutulum	5	6.7
Telenjektazi	15	20.2
Kalsinozis	3	4.1

### TARTIşMA

Skleroderma, İngiltere ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalara göre insidansı milyonda 10 vaka olarak bildirilen nadir bir kollajen doku hastalığıdır (10). Yine çeşitli ülkelerde yapılan araştırma sonuçlarına göre prevalansı 100.000'de 0.1 ile 13.8 arasında değişmektedir (2). lke-mizde ise skleroderma'nın prevalans veya insidansına ait yapılmış bir çalışmaya ait sonuç halen bulunmamaktadır.

Yapılan tüm çalışmalarda kadınlarda daha sık olarak rastlandığı bildirilen sklerodermada, kadın/erkek oranı 3/1 ile 8/1 arasında değişmektedir (9). Bu araştırmada da tanıları ilk olarak kliniğimiz tarafından konulan vakalarda kadın/erkek oranı daha önceki yayınlara uygun olarak 6/1 olarak bulundu. Yine daha önceden yapılan çalışmalara göre skleroderma insidansı 45 ile 64 yaşlar arasında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır ancak bu değerlerin, sınırlı deri tutulumu olan hastalarda tanının, 5-10 yıl gibi gecikmeler ile konulabilmesinden dolayı hatalı olabileceği bildirilmiştir (5). Bizim vakalarımızın dağılımında ise en fazla sayıda hasta 3. ve 4. dekatlardaki hasta gruplarında görülmekteydi. Aradaki fark hasta sayımızın kısıtlı olmasından kaynaklanabileceği gibi, çalışılan popülasyonlar arasındaki farklılığa da bağlı olabilir.

Skleroderma derideki sklerozun yaygınlığına bağlı olarak diffüz ve sınırlı skleroderma olarak iki guruba ayrılır (6). Dirseklerin proksimali, gövde ve genellikle de yüzü içine alan diffüz tip, genellikle hızlı ilerlemeye ve erken dönemde iç organ tutulumu yapmaya eğilimlidir (13). Ciltteki değişikliklerin yalnızca ekstremitelelerin distalinde ve

yüzde görüldüğü sınırlı skleroderma genellikle CREST sendromunun diğer bulguları ile beraber seyretmektedir. Bunlar dışında deride klinik olarak saptanabilen değişikliği olmayan hastalar sklerozis sine skleroderma gurubu altında toplanmaktadırlar ve bunlarda diffüz sklerodermada görülen iç organ tutulumunun tümü gelişebilir (3). Bizim çalışmamızdaki vakaların % 34'ü (25 hasta) diffüz skleroderma, % 54'ü (40 hasta) sınırlı skleroderma gurubunda iken, % 12 (9 hasta) hastada deride skleroz yoktu. Vakaların yaklaşık yarısından fazlasının sınırlı skleroderma gurubunda olması, kliniğe ilk defa başvuran ve daha tanısı konulmamış hastalarda anamnez ve fizik muayenede CREST sendromuna (kalsinozis, Raynaud fenomeni, özofagal dismotilite, sklerodaktili ve telenjektazi) yönelik olarak yapılacak incelemelerin önemini ortaya koymaktadır.

İlk olarak yaklaşık 125 yıl önce Maurice Raynaud tarafından tarif edilen Raynaud fenomeni, heyecan ve soğuk ile ortaya çıkan episodik digital iskemisi olarak normal popülasyonda yaklaşık % 10 oranında görülürken genç kadınlarda daha da sık olarak (% 20-30) rastlanmaktadır (2). Sklerodermanın ortaya çıkmasından yıllarca önce başlayabilen Raynaud fenomeni, sklerodermalı vakaların % 70'inde başlangıç semptomları arasında yer almakta ve hastaların % 95 kadarında da pozitif olarak bulunmaktadır (15). Bu çalışmada hastaların % 86'sında ilk tanı konulduğu sırada Raynaud fenomeni (+) iken daha sonraki takiplerde bu oran % 89.2'ye yükseldi.

Başlangıç semptomu olarak ikinci sıklıkta rastlanan özofagal dismotilite % 44.5 vakada görüldü. Daha önceden de ikinci sıklıkta bildirilen özofagal dismotiliteye ait semptomların (8) araştırılması sklerodermanın erken tanısında yardımcı olacaktır.

% 41.8 oranında ve üçüncü sıklıkta görülen pulmoner tutulum klinik olarak kendini egzersiz esnasında ortaya çıkan dispne ve non-produktif öksürük ile belli eder. Postmortem çalışmalarda % 74 oranında bildirilen pulmoner interstisiyel fibrozisin tanısı, direkt radyografik incelemeler, solunum fonksiyon testleri ve karbon monoksit diffüzyon kapasitesi ölçümleri ve thin section (12) pulmoner bilgisayarlı tomografik inceleme ile konulmaktadır (7). Sklerodermada kardiomegali, perikardial effüzyon, ventriküler aritmiler, iletim bozuklukları, aks deviasyonları ve miyokard nekrozuna bağlı patolojik Q dalgaları ile kendini gösteren kardiyak tutulum, hastalarda renal tutulum ile beraber, erken ölümün en önemli nedenlerindedir (1,14). Bizim vakalarımızda hastalığın başlangıcında % 32.4 oranında görülen kar-

diak tutulum, erken tanının önemini arttırmaktadır. Bu çalışmada % 6.7 oranında saptanan renal tutulum gözönüne alındığında, literatürde de önerildiği gibi 3 yıldan daha kısa sürede gelişen diffüz hastalığı olanlar gibi yüksek risk taşıyan vakaların, başağrısı, görmede bulanıklık, renin yüksek hipertansiyon, proteinüri, azotemi veya mikroangiopatik hemolitik anemi açısından takip edilmeleri gerekir. Erken dönemde bir angiotensin converting enzim inhibitörü ile tedavileri mortaliteyi belirgin ölçüde düşürebilir (6).

Raynaud fenomeni (+) olan hastalarda ANA'un varlığı veya bu vakaların sonradan sklerodermaya dönebileceğini düşündürmektedir (2). ANA sklerodermalı hastalarda % 90 oranında (+) olarak bulunmaktadır (8). Bu çalışmada da ilk başvuru esnasında ANA'nın % 94.5 oranında (+) bulunması erken tanıdaki önemini göstermektedir.

Sonuç olarak Raynaud fenomeni (+) ve disfajisi olan hastalarda ANA baktırılarak sistemik sklerozis yönünden daha yakın takibe alınmaları tanı ve tedavide ortaya çıkabilecek gecikmeleri önleyebilir.

## ÖZET

Sistemik sklerozis, tanısı kolay bir hastalık olmakla beraber, klinik semptomların geç olarak ortaya çıkması, tanının konulmasını geciktirebilmektedir. Bundan dolayı tanuları kliniğimizde konulan 74 sistemik sklerozisli hasta ilk başvuru esnasındaki klinik bulgular açısından yeniden değerlendirildi. İlk başvuruda hastalarda Raynaud fenomeni % 89.2 (+) iken, bunların yaklaşık % 44.5'inde özofagus dismotilitesine bağlı disfaji ve % 41.8'inde pulmoner tutulumuna ait semptomlar bulunmaktaydı. Sırası ile % 32.4 kardiak tutulumuna, % 13.5 gastrointestinal sistem tutulumuna, % 6.7 renal tutulumuna ve % 5.4 nörolojik tutulumuna ait bulgular saptandı. Telenjiektazi % 20.2 hastada görülürken, kalsinozis sadece % 4.1 hastada izlendi. Vakalar sklerozisin yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde, bunların % 54 sınırlı sklerozis ve % 34 diffüz sklerozis bulunduğu, 9 hastada ise (% 12) tanı konulduğu esnada sklerozisin bulunmadığı görüldü. Antinükleer anti-kor (ANA) başvuru esnasında hastaların % 94.5'inde (+) olarak bulundu. Sonuç olarak Raynaud fenomeni (+) olan ve disfajisi olan

hastalarda ANA baktırılarak sistemik sklerozis yönünden daha yakın takibe alınmaları tanı ve tedavide ortaya çıkabilecek gecikmeleri önleyebilir.

Anahtar kelimeler : Skleroderma, Raynaud fenomeni, Teşhis

### SUMMARY

#### Early symptoms and clinical findings in Systemic Sclerosis

Scleroderma is a rare multisystem disorder which often displays a long delay between clinical onset and diagnosis due to relatively non-specific nature of the early features. Accordingly we evaluated 74 patients with scleroderma who were diagnosed at our department. In regard with their symptoms at disease onset and at the time of diagnosis Raynaud's phenomenon was the most prevalent (86 %) symptom at disease onset. At diagnosis Raynaud's phenomenon was present in 89.2 % of patients. Dysphagia was present in 44.5 %, respiratory system involvement in 41.8 % and cardiac involvement in 32.4 %, gastrointestinal disorder in 13.5 % and renal involvement in 6.7 % of the patients. Neurological symptoms were seen in 5.4 % of patients. Antinuclear antibodies were positive in 94.5 % of the patients at the time of diagnosis. The results of this study once more emphasize that scleroderma should be primarily taken into consideration in the differential diagnosis of patients with Raynaud's phenomenon and dysphagia so that undue delays in diagnosis could be prevented.

Key Words : Scleroderma, Raynaud's phenomenon, Diagnosis.

### KAYNAKLAR

1. Altman RD Medsger TA Bloch DA et al : Predictors of survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 34 : 403-413, 1991.
2. Belch JJ : Raynaud phenomenon. *Ann Rheum Dis* 50 : 839-845, 1991.
3. Bennet RM : Scleroderma overlap syndromes. *Rheum Dis Clin North America* 16 : 185-197, 1990.
4. Clements PJ Lachenbruch PA Furst DE et al : Cardiac score. *Arthritis Rheum* 34 : 1371-1380, 1991.

5. Kallenberg CGM : Early detection of connective tissue diseases in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North America* 16 : 11-30, 1990.
6. Metsger TA : Treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 50 : 877-886, 1991.
7. Schurawitzki H Stiglbauer R Grainger W et al : Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis. *Radiology* 176 : 755-759, 1990.
8. Seibold JR : Scleroderma. In : *Textbook of Rheumatology*. Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. (eds). Saunders pp 1215-1244, 1989.
9. Silman AJ : Epidemiology of scleroderma. *Ann Rheum Dis* 50 : 846-853, 1991.
10. Silman AJ : Scleroderma and survival. *Ann Rheum Dis* 50 : 267-269, 1991.
11. Silver RM : Clinical aspects of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 50 : 854-861, 1991.
12. Silver RM Miller KS : Lung involvement in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North America* 16 : 199-215, 1990.
13. Steen VD Medsger TA : Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North America* 16 : 1-9, 1990.
14. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee : Preliminary criteria for the classification of scleroderma. *Arthritis Rheum.* 23 : 581, 1980.
15. Takehara K Ishibashi Y : Early detection of scleroderma spectrum disorders in patients with Raynaud phenomenon. *Dermatologica* 183 : 164-168, 1991.