

Olgu

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2025; 18(2):263-268

doi: 10.26559/mersinsbd.1486470

Sklerodermal renal kriz sistemik sklerozun ilk bulgusu olabilir mi?

 Damla Melemezoglu¹,  Kenan Turgutalp²,  Eylem Sercan Özgür³,
 Yasemin Yuyucu Karabulut¹

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

³ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Sistemik skleroz, immün sistem aktivasyonu, mikrovasküler hasar, deri ve iç organlarda yaygın fibrozis ile karakterize multisistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Öncelikle cildi, kalbi, akciğerleri, böbrekleri ve gastrointestinal sistemi etkiler ve hem yaygın hem de sınırlı formlarda bulunabilir. Sklerodermal renal kriz, sıklıkla ilişkili mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile birlikte yeni başlayan malign hipertansiyon ve ilerleyici akut böbrek yetmezliği ile karakterize, sistemik sklerozun hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur. Sistemik skleroz şüphesi ile takipli olgumuza ait böbrek iğne biyopsi materyalinde değerlendirilen trombotik mikroanjiopati bulguları renal tutulumu destekler nitelikte bulunmuştur. Olgumuz klinisyenlere sklerodermal renal krizin cilt tutulumu sınırlı olan veya hiç olmayan hastalarda da gelişebileceğini ve akciğer biyopsisinin yapılamadığı hastalarda böbrek biyopsisinin hastalığın tanısında son derece önemli olabileceğini göstermektedir. Yeni başlayan refrakter hipertansiyonu, böbrek yetmezliği ve mikroanjiopatik hemolitik anemisi olan hastalarda, erken sklerodaktili vb. bulgular, sklerodermanın altta yatan etiyoloji olduğuna dair ipuçları sağlayabileceğinden, bu hasta grubunda kapsamlı fizik muayene önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Skleroderma, renal kriz, trombotik mikroanjiopati

Yazının geliş tarihi: 23.05.2024

Yazının kabul tarihi: 19.08 2024

Sorumlu Yazar: Damla Melemezoglu, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Mersin, Türkiye, Çiftlikköy Kampüsü, 33343 Yenışehir, Mersin, Türkiye, Tel: 0545 182 7880, e-posta: dmelemezoglu@gmail.com

Not: Bu makale 25-29 Ekim tarihleri arasında, Antalya’da 32. Ulusal Patoloji Kongresi’nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Could sclerodermal renal crisis be the first finding of systemic sclerosis?

Abstract

Systemic sclerosis is a multisystem connective tissue disease characterized by immune system activation, microvascular damage, and widespread fibrosis in the skin and internal organs. It primarily affects the skin, heart, lungs, kidneys, and gastrointestinal tract and can exist in both diffuse and limited forms. Sclerodermal renal crisis is a life-threatening complication of systemic sclerosis, characterized by new-onset malignant hypertension and progressive acute renal failure, often with associated microangiopathic haemolytic anaemia and thrombocytopenia. Thrombotic microangiopathy findings evaluated in the kidney needle biopsy material of our case followed up with suspicion of systemic sclerosis were found to support renal involvement. Our case shows clinicians that sclerodermal renal crisis can develop even in patients with limited or no skin involvement, and that kidney biopsy can be extremely important in the diagnosis of the disease in patients in whom lung biopsy cannot be performed. In patients with new-onset refractory hypertension, renal failure, and microangiopathic haemolytic anaemia, a comprehensive physical examination is important in this group of patients, as findings such as early sclerodactyly may provide clues that scleroderma is the underlying etiology.

Keywords: Scleroderma, renal crisis, thrombotic microangiopathy

Giriş

Sistemik skleroz (SSc), immün sistem aktivasyonu, mikrovasküler hasar, deri ve iç organlarda yaygın fibrozis ile karakterize multisistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Öncelikle cildi, kalbi, akciğerleri, böbrekleri ve gastrointestinal sistemi etkiler ve hem yaygın hem de sınırlı formlarda bulunur.¹

Sklerodermal renal kriz (SRC), sklerodermanın hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur. Tipik olarak ani başlangıçlı şiddetli hipertansiyonun eşlik ettiği hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği, hipertansif ensefalopati, konjestif kalp yetmezliği ve/veya mikroanjiyopatik hemolitik anemi ile kendini gösterir.² Yapılan çalışmalarda, SRC'nin bir zamanlar neredeyse tek tip olarak ölümcül olduğu ve ölümün genellikle birkaç hafta içinde meydana geldiği bildirilmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin geliştirilmesiyle hayatta kalma oranlarının nispeten iyileştiği bildirilmekle birlikte ölüm oranlarının hala kabul edilemeyecek kadar yüksek olduğu vurgulanmaktadır.³

Sklerodermal renal kriz vakalarının yaklaşık %20'sinin SSc tanısı konmadan önce ortaya çıktığı ve bazı durumlarda SRC

geliştiği sırada cilt sklerozuna dair hiçbir kanıt olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur. Ayrıca yayımlanmış bir vaka serisi, hastalığın diğer özellikleri krizden önce ortaya çıkmış olsa bile, SRC'nin hastaların %22'sinde hastalığın ilk klinik görünümünü temsil ettiğini buldu.³

İlk çalışmalar, Afrikalı-Amerikalı hastaların ve erkeklerin SRC geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu öne sürdü, ancak daha sonraki çalışmalar bunu ortaya çıkarmadı. Prevalans oranının da farklı ülkelerde farklı olduğu ve kış ve sonbahar aylarında daha fazla sayıda hasta ile prezentasyonda mevsimsel değişiklik görüldü. SRC'nin en yüksek oranlarının ABD, Birleşik Krallık ve Avustralya'da gözlemlendiği bildirildi. SRC'nin hasta popülasyonları arasında dağılımı, gruplar arasındaki heterojenliğe ve SRC ile ilişkilendirilen otoantikörlerin, örneğin anti RNA polimeraz III gibi, değişen prevalansına bağlıdır. Yapılan çalışmalar, anti RNA polimeraz III'ün en yüksek oranlarının Kuzey Amerika'da (%14) gözlemlendiğini ve bunun SRC prevalansı ile ilişkili olduğunu gösterdi.

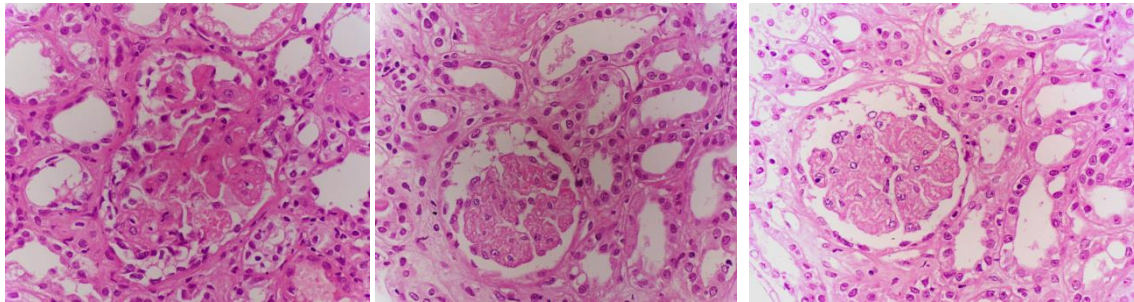
Büyük bir Alman retrospektif analizi, SRC'nin erkekler ve kadınlar arasında dağılımının SSc kohortunun tamamını temsil ettiğini ve kadınların %75 oranla baskın olduğunu bildirmekte olup tek değişkenli analiz sonrasında, cinsiyet ile SRC riski arasında anlamlı bir fark bulunmadığı gösterildi ($p = 0.063$).³ Bu vakanın paylaşılmasındaki amaç; SRC'nin SSc diğer bulgularından önce de ortaya çıkabileceğini, klinik şüpheye rağmen akciğer biyopsisinin yapılamadığı renal fonksiyon bozukluğu olan vakalarda böbrek biyopsisi ile tanıya ulaşılabileceğini vurgulamaktır.

Olgu sunumu

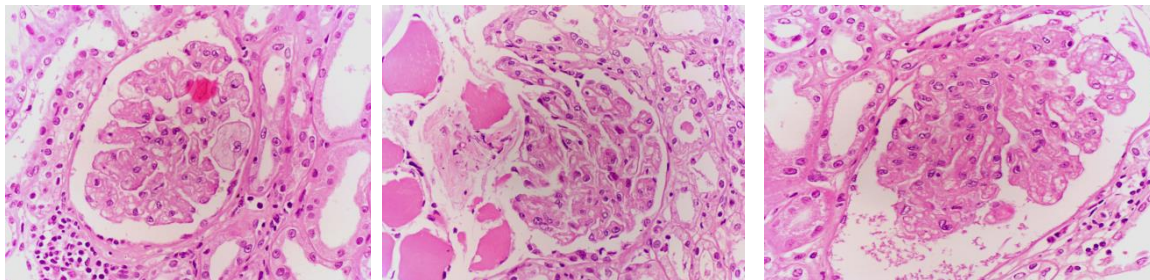
Bilinen Reynaud Sendromu (subjektif) olan ve İnterstiyel Akciğer Hastalığı (İAH) nedeniyle takip edilen ve son altı ayda 20 kg kaybı olan 67 yaşında kadın hastanın, toraks tomografisinde kardiyomegali ve bilateral akciğerlerde yüklenme bulguları tespit edildi. Hastanın dermatolojik muayenesinde ağız açıklığında azalma, vertikal çizgilenmeler, kapilleroskopide vaskülaritede azalma tespit edildi fakat parmaklarda deri kalınlaşması, parmak ucu ülserleri veya pitting skar vb. cilt bulgusuna rastlanmadı. Hipoksemi nedeni ile akciğerden patolojik örnekleme

yapılamayan olguda SS spesifik otoantikörlerin da negatif olması mevcut klinik ve radyolojik bulgulara rağmen SSc tanısına ulaşılmasını güçleştirmişti. Üre (83.9), kreatinin (1.48) ve LDH (440) yüksekliği ile glomerüler filtrasyon hızında düşüş (36.26), sistolik ve diastolik kan basında hafif artış (150/98), anemi (hemoglobin 8.7) ve trombositopeni (140.000)tespit edilen ve son 6 saatlik idrar volümü bilinmeyen, hastaya, hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği nedeniyle böbrek iğne biyopsisi yapıldı. Yatışı esnasında hastaya 40 mg prednol uygulandı.

Mikroskopik bulgular; toplam 17 glomerülden oluşan böbrek iğne biyopsi materyalinde, glomerüllerde skleroz izlenmedi ancak fibrinoid nekroz dikkati çekti (Fotoğraf 1). Bazal membranlarda çift kontur (tren rayı görünümü) mevcuttu (Fotoğraf 2). Kapiller lümeninde eritrositler ve fibrin trombüsleri izlendi. Tübülointerstisyel alanda polimorfonükleer lökosit, lenfosit ve histiyositlerden oluşan hafif bir inflamasyon, tübülit, tübüllerde fırçası kenar kaybı ve tübüls epitellerinde sitoplazmik vakuolizasyon görüldü. Afferent arterioller ve arterlerin çeperi belirgin şekilde kalındı, intimada mukoid dejenerasyon izlendi.



Fotoğraf 1. Glomerüllerde fibrinoid nekroz, kapiller lümeninde eritrositler ve fibrin trombüsleri



Fotoğraf 2. Bazal membranlarda çift kontur (tren rayı görünümü)

İmmünohistokimyasal olarak C4d ile mezengium ve bazal membranlarda oldukça sınırlı odaklarda granüler boyanma saptandı. Direkt immünfloresan incelemede IgA ile granüler, mezengial, şiddeti (+); IgM ile granüler, mezengial, şiddeti (+) birikim izlendi.

Sistemik skleroz şüphesi ile takipli olguya ait böbrek iğne biyopsi materyalinde değerlendirilen trombotik mikroanjiopati bulguları renal tutulumu destekler nitelikte saptandı. Biyopsinin yapılmasının ardından, klinik progresyon nedeniyle tekrar yoğun bakım ünitesine yatırılıp yapılan hasta, 21 gün içerisinde ex oldu.

Tartışma

Vakamız SRC'nin cilt tutulumu çok az olan veya hiç olmayan hastalarda da gelişebileceğinin ve böbrek biyopsisinin hastalığın tanısında son derece önemli olabileceğinin örneğidir. Yeni başlayan refrakter hipertansiyonu, böbrek yetmezliği ve MAHA'sı olan hastalarda, erken sklerodaktili vb. bulgular, sklerodermanın altta yatan etiyoloji olduğuna dair ipuçları sağlayabileceğinden, kapsamlı bir fizik muayene önemlidir. Tam olarak anlaşılamamasına rağmen, SRC patogenezinin, artan geçirgenlik ve intimal ödem ile sonuçlanan vasküler endotel hasarının ilk tetikleyicisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Subendotelyal bağ dokusu kanda dolaşan elementlere maruz kaldığından, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna ve tromboza neden olan bir dizi olayla sonuçlanır⁶. Ek olarak, bağ dokusu yaralanmaya tepki vererek fibroblastik ve fibroblastik olmayan stromal proliferasyona sebep olur. Bu olaylar (ödem, tromboz ve stromal proliferasyon), renal arteriyel damarların daralmasına ve renal perfüzyonun azalmasına, ardından jukstaglomerüler aparatın hiperplazisine ve artan renin salınımına neden olur. Renin artışının ise hızlanan hipertansiyona ve daha fazla böbrek hasarına yol açtığı bilinmektedir.³⁻⁷ Yapılan çalışmalarda SRC hastalarında sıklıkla belirgin şekilde yüksek renin seviyeleri olduğu ve hipertansiyonun

nefrektomiden sonra, muhtemelen renin üretiminde meydana gelen düşüş nedeniyle dramatik bir şekilde düzeldiği gösterilmiştir.⁷

Endotelin-1 (ET-1) ve reseptörü endotelin-B'nin aşırı ekspresyonu da SRC'nin patogenezinde rol oynar. ET-1, endotel ve düz kas hücreleri tarafından üretilir ve güçlü bir vazokonstriktör görevi görür. Son çalışmalarda ET-1 ve reseptörlerinin artan ekspresyonu, SRC hastalarının renal arteriyollerinde ve arterlerinde de gösterildiğinden, gelecekte ET-1 reseptör blokajının da, SRC için alternatif bir tedavi olarak hizmet edebileceği bildirilmektedir⁸. Bizim hastamızda da kan basıncını bu nedenle yüksek bulmuş olabiliriz.

Literatürde, olgumuzda olduğu gibi hastalığın genellikle skleroderma seyrinin erken dönemlerinde ortaya çıktığı, SRC vakalarının %75 kadarının tanıdan sonraki ilk 4 yıl içinde geliştiği ve SRC tanısı sırasında sklerodermanın medyan süresinin 8 ay olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, bazen sklerodermanın ilk ortaya çıkan özelliğinin SRC olabileceği gösterildi³. Ek risk faktörlerinin, hızla ilerleyen cilt kalınlaşması, perikardiyal efüzyon ve konjestif kalp yetmezliği gibi yeni kardiyak olaylar, yeni anemi, anti-RNA polimeraz antikorlarının varlığı ve kortikosteroid (KS) tedavisi (>15 mg prednizon/gün) kullanımı olduğu vurgulanmaktadır.

Daha önceki çalışmalarda, SRC hastalarının %60'ının SRC başlangıcından önce KS'lere maruz kaldığı ve önceki üç aylık dönemde KS maruziyeti ile ilişkili SRC gelişmesi ihtimalinin %24.1 olduğu;⁹ belirli durumlarda (örn. İAH, diffüz kutanöz hastalık veya miyozit tedavisi için) kullanılabilmesine rağmen, SSc'de düşük ila orta doz KS'lerin yararlı rolünün sınırlı olduğu bildirilmektedir.¹⁰ Kortikosteroid maruziyetini en aza indirmek için metotreksat, azatioprin veya siklofosfamid gibi immünosupresif ajanların kullanılabilirliği, ayrıca KS'lere ihtiyaç duyulduğunda mümkün olan en düşük doz kullanılması gerektiği ve SRC'nin erken saptanmasına olanak sağlamak için hastaların düzenli kan basıncı kontrolleri ve

serum kreatinin düzeyleri ile yakından izlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır.¹¹

Biyopsi bulguları, hasta prognozu hakkında daha fazla bilgi sağlayıp sağlayamayacaklarını belirlemek için incelendiğinde; bizim olgumuzda da olduğu gibi akut vasküler değişiklikler ve vasküler hasarın derecesinin en kötü gösterge olduğu saptanmıştır.⁴

Literatürde, SSc hastalarında nadir de olsa sistemik vaskülit (AAV ve mikst kriyoglobulinemik vaskülit dahil) gelişebildiği bildirilmektedir.¹² Renal vaskülit SRC ile karıştırılabileceğinden ve doğru tanı uygun ve zamanında tedavi için kritik olduğundan, bu potansiyel örtüşmenin farkında olmak önemlidir. Akut böbrek yetmezliği olan SSc hastalarında, özellikle SRC'ye özgü olmayan hastalığın geç döneminde böbrek yetmezliği (SSc geliştikten ortalama sekiz-dokuz yıl sonra), normotansif böbrek yetmezliği, MAHA ve trombositopeninin olmaması, önemli hematüri ve/veya proteinüri varlığı ve perinükleer ANCA ve anti miyeloperoksidaz antikorları için pozitif testler gibi bulgular eşliğinde vaskülit düşünülmelidir. Anti-Scl-70 antikorlarının AAV-SSc örtüşmesi olan hastalarda tek başına SSc olanlara göre çok daha yaygın olarak ortaya çıktığı da bulunmuştur.¹²

Olgumuz, Leroy ve Medsger Sistemik Skleroz Tanı Kriterlerine göre; Raynaud fenomeni (objektif olarak dokümente edilmiş) ve skleroderma tipi kapilleroskopik değişiklikler veya SSc otoantikorları veya Raynaud fenomeni (subjektif) ve skleroderma tipi kapilleroskopik değişiklikler ve SSc otoantikorları koşullarının herhangi birini tam olarak karşılamadığından SSc tanısına renal biyopsi öncesi ulaşamamıştır.

Ayrıca ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterlerine göre; Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması mevcudiyeti yeterli kriter (9 puan) olarak görülmüş, parmaklarda deri kalınlaşması 2 veya 4 (şiş-puffy parmaklar 2, sklerodaktili 4), parmak ucu lezyonları 2 veya 3 (parmak ucu ülserleri 2, pitting skar 3), telenjektazi 2, anormal tırnak yatağı

kapilleri 2, PAH ve/veya İAH 2, reynaud fenomeni 3, SSc ilişkili otoantikorlar 3 puan olarak skorlanmış ve parmakları içermeyen deri kalınlaşması olan hastalarda veya skleroderma benzeri hastalık varlığı ile kliniğin daha iyi açıklandığı durumlarda kullanılmasının uygun olmadığı vurgularak toplam skorun 9 olmasının yüksek bir spesifite ve sensitivite (%92 ve %91) ile tanısal olduğu belirtilmiştir. Fakat olgumuz kapilleroskopide vaskülarite azalması bulgusuyla 2, İAH nedeniyle 2 ve reynaud fenomeni öyküsüyle 3 puan alıp toplamda 7 puana ulaşmakta ve SSc için yeterli tanısal klinik özellikler göstermemektedir.

Sonuç olarak, SS spesifik otoantikorları negatif olsa dahi şüpheli klinik ve radyolojik bulguların izlendiği olgularda, çeşitli nedenlerle akciğerden patolojik örneklemenin yapılamayacağı durumlarda renal biyopsi endikasyonları açısından biraz daha esnek davranılabileceği görüşündeyiz. Olgumuz Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak sunulmuştur.

Yazar katkıları: DM: Konsept ve dizayn, makale metninin yazılması, sorumlu yazarlık. YYK: Kritik revizyon, bilimsel konsültasyon. KT ve ESÖ: Klinik veri edinimi

Mali destek: Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı süresince herhangi bir kişi veya kuruluştan, mali veya maddi destek alınmamıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar, çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Lazaros IS. New Developments İn The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Autoimmunity*. 2005; 38: 113-6.
2. Basyal B, Finnigan NA. Scleroderma and Renal Crisis. *StatPearls*. 2023 Jul 4.
3. Cole A, Ong VH, Denton CP. Renal Disease and Systemic Sclerosis: an Update on Scleroderma Renal Crisis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Jun; 64(3): 378-391.

4. Batal I, Domsic RT, Shafer A et al. Renal Biopsy Findings Predicting Outcome In Scleroderma Renal Crisis. *Human Pathology*. 2009; 40: 332-40.
5. Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD, Alsabbagh MR, Zee B, Medsger TA. Renal Vascular Histology and Morphometry In Systemic Sclerosis: A Case-Control Autopsy Study. *Arthritis Rheum*. 1988; 31: 393-400.
6. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Muller-Ladner U. Renal Complications and Scleroderma Renal Crisis. *Rheumatology*. 2009; 48: iii32-iii35.
7. Shapiro CB, Lerner NE, Ackad AS, Abramson RG, Stein RM. Malignant Hypertension and Uremia In Scleroderma: Efficacy Of Nephrectomy And Hemodialysis. *Clin Nephrol*. 1977; 8: 321-3.
8. Mouthon L, Mehrenberger M, Teixeira L Et Al. Endothelin-1 Expression in Scleroderma Renal Crisis. *Hum Pathol*. 2011; 42: 95-102.
9. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A Et Al. Mortality and Risk Factors Of Scleroderma Renal Crisis: A French Retrospective Study Of 50 Patients. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 110-6.
10. Iudici M, Van Der Goes MC, Valentini G, Bijlsma JWJ. Glucocorticoids in Systemic Sclerosis: Weighing Up The Benefits and Risks – A Systematic Review. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31 (Suppl. 76): 157-165.
11. Penn H, Denton CP: Diagnosis, Management and Prevention Of Scleroderma Renal Disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20: 692-6
12. Arad U, Balbir-Gurman A, Doenyasbarak K, Amit-Vazina M, Caspi D, Elkayam O. Anti-Neutrophil Antibody Associated Vasculitis in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 223-9.