

SİSTEMİK SKLEROZİS

(Skleroderma)

Prof.Dr. Timur Pırıldar

Genel Bilgi

- Etiyolojisi bilinmeyen, ve nadir görülen otoimmün doğada bağ dokusu hastalığıdır.
- Parmak, el ve yüz derisinin yayılma gösteren simetrik sertleşmesi ile karakterizedir.
- Raynaud fenomeni yaygındır ve dijital ülserler gelişebilir
- İç organ tutulumu sıktır ve akciğerleri, gastrointestinal sistemi, kalbi ve böbrekleri etkiler.
- Akciğer tutulumunu önemlidir çünkü akciğer hastalığı önde gelen ölüm nedenidir.
- Tedavi, iç organ tutulumlarına odaklanır; kutanöz skleroz için etkin bir tedavi yoktur.

Giriş

Sistemik skleroz (SSc, skleroderma), cildi, kan damarlarını ve iç organları etkileyen etiyolojisi bilinmeyen otoimmün doğada bir bağ dokusu hastalığıdır. Sistemik skleroz adı, iki ana klinik alt tipi olan hastalığın sistemik doğasını ifade etmek içindir: Sınırlı kutanöz ve yaygın kutanöz. Sınırlı SSc, parmaklar, eller ve yüz ile sınırlı fibrotik cilt değişiklikleri ile karakterizedir. Yaygın SSc'de, genellikle parmaklarda ve ellerde başlayan, ancak sonunda ön kollara, kollara, yüze, gövdeye ve alt ekstremitelere uzanan jeneralize kutanöz skleroz görülür. Simetrik ve yaygın kutanöz endurasyona yol açabilen diğer antiteler arasında jeneralize morfea, eozinofilik fasiit, skleromiksödem, nefrojenik sistemik fibrozis, skleredema ve kronik GVHD yer alır.



Epidemiyoloji

SSc dünya çapında bir dağılıma sahiptir ve tüm ırkları etkiler. ABD'de yıllık insidans ve prevalans oranları sırasıyla milyonda yaklaşık 20 ve 275 vakadır. Kadınlar erkeklerden 3-4 kat daha sık etkilenir. SSc çocuklarda ve yaşlılarda ortaya çıkabilmesine rağmen, başlangıç tipik olarak 35 ila 50 yaşları arasındadır. SSc hastalarının yaklaşık %1,5'inde bir veya daha fazla etkilenmiş birinci derece akraba vardır, bu da aile üyelerinde genel popülasyona göre 10-15 kat daha yüksek SSc riskini temsil eder. SSc olgularında 10 yıllık sağkalım oranı %70'tir. Kötü bir prognoza işaret eden klinik özellikler arasında erkek cinsiyet, zenci ırk, tanı anında ileri yaş, tanı anında iç organ tutulumu (özellikle pulmoner), gövdeyi etkileyen cilt fibrozu ve yüksek ESH bulunur.

Patogenezi

SSc'nin patogenezi bilinmemektedir. Deri ve iç organlardaki temel patojenik anormallikler, vasküler disfonksiyon, otoantikor üretimi ile immün aktivasyondur. Sonuçta, kollajen ve diğer hücre dışı matriks proteinlerinin birikmesi ile karakterize doku sklerozu gelişir. SSc'ye özgü otoantikorlar; anti-sentromer, anti-topoizomeras I ve anti-RNA polimeraz III, teşhis ve prognostik amaçlar için faydalıdır.

Klinik Bulgular

Deri tutulumunun gövde üzerindeki yayılım derecesine bağlı olarak, iki ana klinik alt tip vardır:

sınırlı kutanöz SSc (lcSSc)
yaygın kutanöz SSc (dcSSc)

Deri hastalığı ekstremitelerin distal ve proksimal kısımlarını, gövdeyi ve yüzü kapsadığında yaygın kutanöz SSc olarak kabul edilir, ancak tutulum distal ekstremiteler ve yüz ile sınırlı olduğunda sınırlı kutanöz SSc olarak kabul edilir. Her iki alt tip de sistemik belirtilere sahiptir. İç organ tutulumları ve şiddetleri farklıdır. Tipik olarak, yaygın kutanöz SSc erken iç organ tutulumu (hastalığın başlangıcından itibaren ilk 5 yıl içinde) ve daha kötü bir prognoza sahiptir. Sınırlı kutanöz SSc'li hastalar ise hastalığın ilerleyen dönemlerinde iç organ tutulumu yapar ve daha iyi bir prognoza sahiptir.

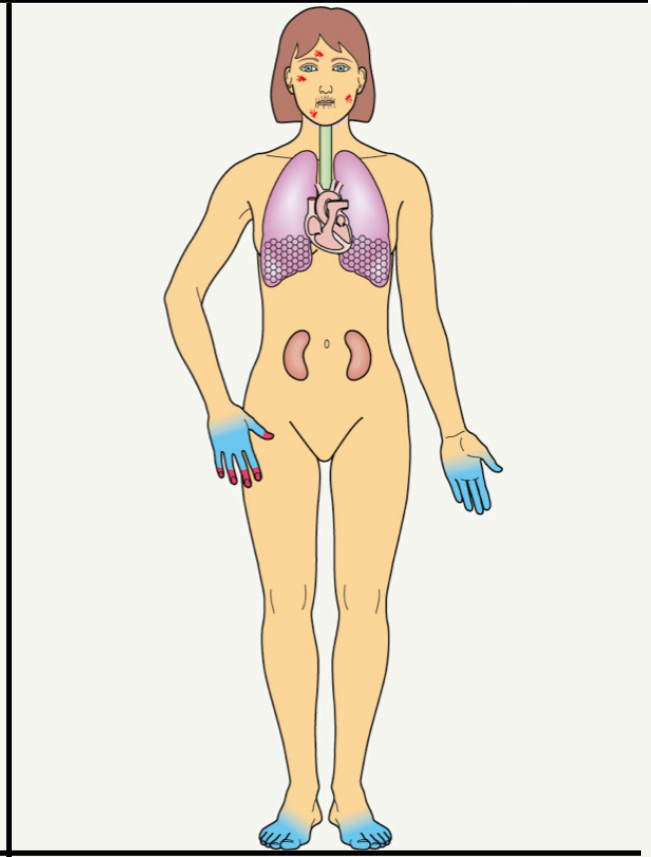
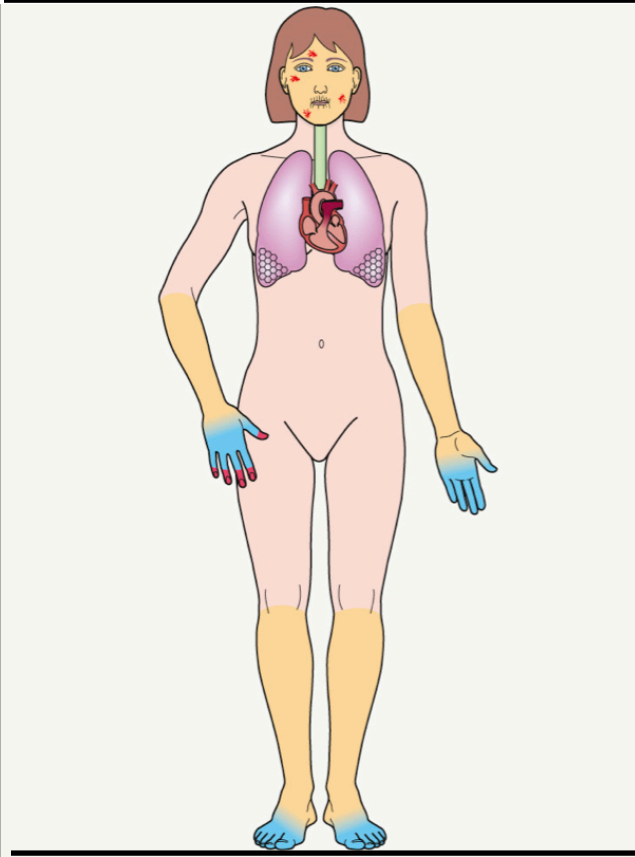
CREST sendromu kısaltması, sınırlı kutanöz SSc hastalarının bir alt kümesindeki klinik özellikleri tanımlar: **C** kalsinozis, **R** raynaud fenomeni, **E** yemek borusu tutulumu, **S** sklerodaktili ve **T** telenjektazi. Ancak, her hasta beş özelliğin tümüne sahip olmadığı için CREST yerine sınırlı kutanöz SSc terimi tercih edilir. Nadiren, karakteristik iç organ tutulumu, Raynaud fenomeni, anormal tırnak yatağı kapilleri ve pozitif serolojiler olan, ancak deri sertliği olmayan hastalar ortaya çıkar. Bu klinik tablo "sistemik sklerozis sine skleroderma" (ssSSc) olarak adlandırılır ve sınırlı kutanöz SSc'ye benzer şekilde davranır.



SİSTEMİK SKLEROZİS (SSc) SINIFLAMA

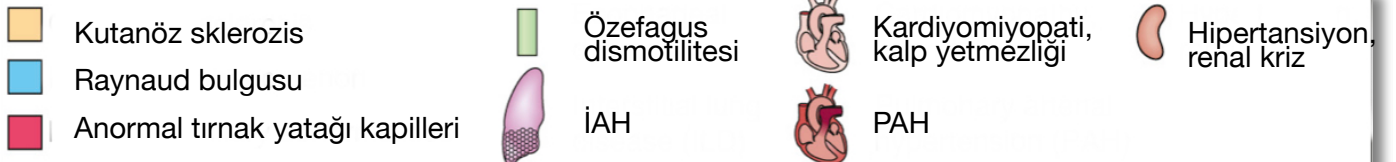
Sınırlı kutanöz SSc (lcSSc) Anti-Sentromer antikor

Yaygın kutanöz SSc (dcSSc) Anti-topoizomerez-1 antikor Anti-RNA polimeraz III antikor



- Eski ismi CREST sendromu
- Öncesinde Raynaud bulgusu uzun zamandan beri var
- Ekstremitelerin distal kısımlarına ve yüze sınırlı kutanöz sklerozis
- İç organ tutulumu geç dönemde (10-15 yıl sonra)
- PAH sık / İAH nadir
- Daha iyi prognoz

- Ani başlangıçlı Raynaud bulgusu
- Hızla şiddetlenen ve yayılan kutanöz sklerozis (12-18 ayda pik yapar)
- Olguların %90'dan fazlasında ilk 5 yıl içinde iç organ tutulumu
- İç organ tutulumu geç dönemde (10-15 yıl sonra)
- İAH sık / PAH nadir
- Böbrek tutulumu



SSc Cilt Bulguları

SSc'li olgularda, sıklıkla parmaklarda "**pitting**" gösteren erken bir ödematöz faz gelişir. Dijital pitting da karakteristik bir bulgudur. Cilt daha sonra sertleşir ve gergin, parlak bir görünüm kazanır (sertleşme fazı). Sonunda, cilt kademeli olarak inceler (geç atrofik faz).

Parmaklar fleksiyon kontraktürleri ve ülserler geliştirebilirken SSc yüz cildinde pililer silinir,



burun inceler, Ağız ufalır (mikrostomi) ve daha genç bir görünüme yol açabilir.

SSc'li hastalarda fibrozis dışında bir takım kutanöz değişiklikler vardır. Skleroz alanlarında depigmente alanlar

gözlenir. Perifoliküler derinin korunmasıyla birlikte lokalize depigmente ve pigmente alanlar birlikte izlenir; bu yararlı



tanısal bulguya "**tuz biber**" işareti denir.

Telenjektaziler sınırlı kutanöz SSc'li hastalarda daha sıktır, ancak yaygın kutanöz SSc'li hastalarda da görülür. Telenjektaziler en sık yüz, dudaklar ve avuç içinde izlenir. Proksimal tırnak kıvrımındaki kapiller anormallikler SSc hastalarının %90'ından fazlasında mevcuttur ve tanıyı desteklemede faydalıdır.

Kalsinozis en yaygın olarak ekstremitelerde, genellikle eklemlerin yakınında ve distal lokasyonlarda gelişir. Ek olarak, terlemenin azalması nedeniyle cilt genellikle kurudur ve kaşıntı oldukça belirgin olabilir.

Raynaud fenomeni, dijital arterlerin soğuğa maruz kalması sonucu parmaklarda sırasıyla beyaz, mor ve kırmızı renk değişikliği ile epizodik vazospazm ile karakterizedir. Raynaud



fenomeni iki şekilde meydana gelir. **Primer Raynaud fenomeni** (Raynaud hastalığı) tipik olarak ergen kızlarda ve genç kadınlarda gelişir ve altta yatan bir hastalıkla ilişkili değildir. Primer Raynaud fenomeni yaygındır ve nüfusun %3-5'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Buna karşılık, **Sekonder Raynaud fenomeni** nadirdir ve SSc dahil olmak üzere altta yatan bir tıbbi sorunla ilişkilidir.

Kutanöz ülserler, SSc'li hastalarda yaygındır. Parmak uçlarındaki ülserler iskemiye bağlı gelişir, osteomyelite ve hatta amputasyona (otoamputasyon

veya cerrahi müdahale ile) yol açabilir.

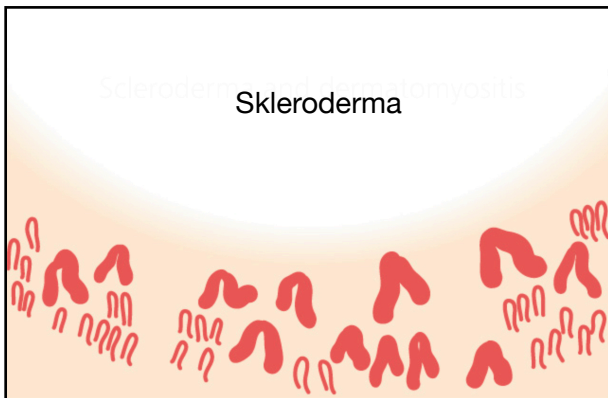
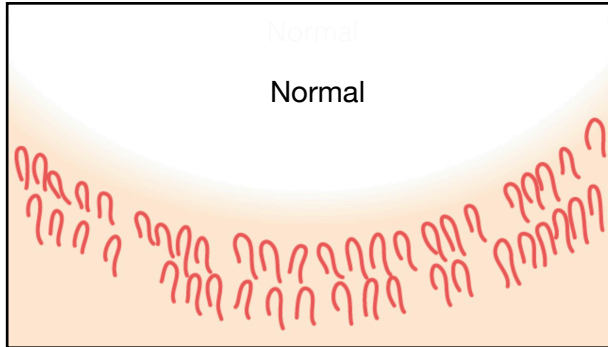
SSc İçorgan Tutulumları

SSc'li hastaların çoğunda, bu hastalıkta önemli morbidite ve mortalitenin ana nedeni olan iç organ tutulumu vardır. Bazen, SSc'li bir hasta, cilt tutulumu belirginleşmeden önce iç organ tutulumu ile gelebilir. En sık etkilenen organlar gastrointestinal sistem, akciğerler, kalp ve böbreklerdir. Dikkat çekici bir şekilde, akciğer hastalığı, SSc'de önde gelen ölüm nedeni olarak böbrek krizinin yerini almıştır. Pulmoner tutulumun iki ana formu vardır: İnterstisyel akciğer hastalığı (IAH) ve Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) Hastalar, tipik olarak IAH ve PAH'ın erken evrelerinde, yani tanının konması ve tedavinin başlatılması gereken evrede asemptomatiktir; öksürük, efor dispnesi ve nefes darlığı tipik geç ortaya çıkan semptomlardır.

Otoantikör testi

SSc tanısını doğrulamada faydalıdır. Çoğu SSc hastasında, nükleolar veya benekli ANA paternleri olmak üzere, yüksek antinükleer antikor (ANA) titreleri vardır. Anti-sentromer antikorları olan hastalarda sınırlı kutanöz SSc, dijital gangren ve PAH olma olasılığı daha yüksektir. Topoizomeras I'e (Scl-70) karşı antikorları olan hastaların, pulmoner fibrozis ile sonuçlanan İAH riski ve yaygın kutanöz SSc'ye sahip olma olasılığı yüksektir. Son olarak, anti-RNA polimeraz III antikorlarına sahip hasta alt grubunun, hızla ilerleyen, yaygın deri hastalığı ve böbrek tutulumuna sahip olma olasılığı yüksektir.

Tırnak yatağı kapiller mikroskopisi



Tedavi

SSc tedavisi zor bir hastalıktır. Terapötik müdahaleler öncelikle iç organ tutulumuna yöneliktir. Ne yazık ki, bu tedaviler kutanöz belirtiler üzerinde minimal etkiye sahiptir.

Raynaud fenomeni için birinci önlem günlük alışkanlıkların düzenlenmesidir. Atakların sıklığını ve şiddetini en aza indirmek için, hastalar kendilerini sıcak tutmak ve sigaradan kaçınmak konusunda eğitilmelidir. Daha sonra, vazodilatörler ajanlar ile tıbbi tedavi başlar. Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin, amlodipin) en yaygın kullanılan ilaçlardır.

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (losartan) da etkili olabilir ve kombinasyon tedavisi denenebilir. Daha yakın zamanlarda, nitrik oksit aracılı vazodilatasyon yolunu hedefleyen fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil) kullanılmaktadır. Vazodilatörlerin sistemik kan basıncını aşırı derecede düşürmemesine dikkat edilmelidir. Ayrıca kalsiyum kanal blokerleri gastroözofageal reflü hastalığını şiddetlendirebilir ve periferik ödeme yol açabilir. Hipotansiyon nedeniyle bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda, seçici bir serotonin geri alım inhibitörü (fluoksetin) bir seçenek olabilir. Oral antiplatelet ajanlar (düşük doz aspirin, klopidoğrel) ve/veya pentoksifilin teorik olarak zayıflamış uzak bölgelere ek kan akışı sağlayabilir. Vazoprotektif tedavi olarak HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (statinler) kullanılabilir.

Cilt ülserlerinin tedavisi zordur ve büyük bir morbidite kaynağıdır. Raynaud fenomeni için tedaviler cilt ülserleri için de geçerlidir. Oral endotelin reseptör antagonisti olan bosentan, SSc hastalarında yeni dijital ülserlerin önlenmesinde kullanılır. İloprost (bir prostasiklin analogu) intravenöz olarak uygulandığında, dijital ülserlerde azalma ve iyileşme sağlamaktadır. Subkutan prostasiklin analogu treprostininil ile ilgili daha sınırlı çalışmalar, bunun da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Dirençli olgularda sinir blokları ve sempatektomi düşünülebilir.

Deri sklerozu, iki evrede ilerler. Birinci evrede (erken evre), kutanöz ve subkutanöz ödem hızla gelişir, ancak ikinci evre olan, atrofik evrede kutanöz tutulum daha yavaş ilerler ve hatta kademeli olarak iyileşme gösterir. Sistemik ilaçlarla ilgili olarak, Yaygın kutanöz SSc için bir D-penisilamin nadiren kullanılmaktadır. Metotreksat (MTX), örtüşen miyozit ve inflamatuvar artriti olan SSc hastalarında yardımcı olabilir. İAH'si olmayan hastalarda MTX verilebilir. Mikofenolat mofetil (MMF), SSc-İAH için rutin olarak kullanılır ve bazı hastalarda erken kutanöz skleroz faydalı olabilir. Dozajın yan etkilere, özellikle sitopenilere ve gastrointestinal semptomlara göre ayarlanması gerekir. MMF, şiddetli, hızlı ilerleyen kutanöz skleroz için MTX ile birlikte kullanılabilir, ancak yakın takip gerekir. Kalsinosis kutis, ciddi bir sorundur çünkü etkin bir tedavisi yoktur. Düşük doz varfarin ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir.

Telenjiektaziler, vasküler lezyonlara uygun lazerlerle kozmetik olarak tedavi edilebilir.

İç Organ tutulumlarının tespit araçları

Akciğer

- İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH)
- Solunum fonksiyon testleri (SFT, DLCO, spirometri)
- Yüksek çözünürlüklü BT
- Bronkoalveolar lavaj ve akciğer biyopsisi
- Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)
- Transtorasik ekokardiyografi
- Serum N -Tpro-BNP seviyesi
- Sağ kalp kateterizasyonu

Böbrek

- Kan basıncının yakından izlenmesi
- BUN/Kr
- İdrar tahlili

Kalp

- Ekokardiyografi

Gastrointestinal sistem

- İnce bağırsak takibi ile baryum yutma
- Manometri
- Endoskopi

İç Organ tutulumlarının tedavi araçları

Akciğer

- İmmünosupresyon (siklofosfamid ve mikofenolat mofetil)
- Akciğer nakli
- Oksijen
- Antikoagülasyon
- Endotelin reseptör antagonistleri (bosentan)
- Fosfodiesteraz inhibitörleri (sildenafil)
- Prostatiklin analogları (epoprostenol)
- Prostatiklin reseptör agonistleri (seleksipag)
- Akciğer nakli

Böbrek

- ACE inhibitörleri

Kalp

- ACE inhibitörleri

Gastrointestinal sistem

- Protonlar İnhibitörleri pompalar