

SKLERODERMA'NIN EŞLİK ETTİĞİ DERMATOMİYOZİT'TE NORMOTANSİF RENAL KRİZ NORMOTENSİVE RENAL CRISIS IN SCLERODERMA OVERLAPPED DERMATOMYOSITIS

Dr. T.Rıfka EVRENKAYA, Dr.A.Kemal GÜRBÜZ, Dr.Alp GÜNAY,
Dr.Mehmet DANACI, Dr.M.Yaşar TÜLBEK, Dr.Levent MERİÇ.

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İSTANBUL

ÖZET

Dermatomyozit (DM) etyolojisi bilinmeyen ve deri döküntüleri ile seyreden, iskelet kasının nonsüpüratif inflamasyonudur. DM olgularının 1/3'üne diğer kollajen doku hastalıkları (Overlap Sendromları), 1/10'una da maligniteler eşlik eder. Skleroderma (SCL) etyolojisi bilinmeyen, tek başına ya da overlap sendromları içinde yer alan, sistemik fibrozis ile seyreden bir bağ dokusu hastalığıdır. Yaşamı tehdit eden en önemli komplikasyonlarından birisi akselermalign hipertansiyon ile karakterize olan "Skleroderma Renal Krizi"dir. Glukokortikoid uygulanan SCL hastalarında normotansif renal krize de rastlanmaktadır. Normotansif SCL renal krizi; mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, pulmoner hemoraji, glukokortikoid kullanımı öyküsü ve kötü prognoz ile karakterize bir sendromdur. Burada; Bohan-Peter kriterlerine göre DM tanısı konarak glukokortikoid uygulamasına başlanan, tedavinin beşinci haftasında akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişen, kapalı böbrek biyopsisi ile SCL böbreği tanısı konarak yüksek doz kaptopril tedavisine alınan, beş kez hemodiyaliz uygulanan ve ABY'nin 14'üncü gününde kaybedilen 22 yaşında bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Skleroderma, Dermatomyozit, Akut Böbrek Yetmezliği.

SUMMARY

Dermatomyositis (DM) is the nonsuppurative inflammation of the skeletal muscle with dermal rashes. One third of the cases have an overlapping connective tissue disease or malignancy may be accompanying in 10% of them. Scleroderma (SCL); is a connective tissue disease of unknown aetiology, may be seen alone or with overlap syndromes, characterized by systemic fibrosis. A serious and life-threatening complication of SCL is "Scleroderma Renal Crisis" which is characterized by accelerated-malignant hypertension. Normotensive renal crisis may be seen in glucocorticoid-treated SCL patients. Normotensive SCL renal crisis is a syndrome characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, pulmonary hemorrhage, recent prior corticosteroid use and poor outcome. Here we report a case of 22-year old scleroderma-overlapped dermatomyositis whose diagnosis established on Bohan-Peter criteria and treated with corticosteroids. She developed acute renal failure (ARF) in the fifth week of the treatment. She was given high dose captopril after the diagnosis of SCL kidney established by renal biopsy. Although she was maintained on haemodialysis five times, she had a fatal outcome on the fourteenth day of normotensive ARF.

Key Words: Scleroderma, Dermatomyositis, Acute Renal Failure.

GİRİŞ

DM ve polimiyozit (PM) etyolojisi bilinmeyen, iskelet kasının nonsüpüratif inflamasyonudur. Deri tutulumunun eşlik etmediği olgular PM, karakteristik deri döküntülerinin bulunduğu olgular ise DM olarak adlandırılır (3). DM tanısı ve sınıflandırması Bohan ve arkadaşlarının tanımladığı şekildedir (2). Olguların 1/3'üne romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematosus (SLE), mikst bağ dokusu hastalığı (MCTD) ve SCL eşlik ederken, 1/10 olguda ise maligniteye rastlanır. Bağ dokusu hastalıklarının tüm kriterlerinin bir arada bulunmadığı ve ayrı klinik

antitelerin tam olmayan bulgularının eşlik ettiği durumlar "Overlap Sendromları" ya da "İndiferansiye Bağ Dokusu Hastalığı" olarak adlandırılır (3). SCL tek başına ya da overlap sendromları içinde görülen, etyolojisi bilinmeyen; cilt, kan damarları, gastrointestinal sistem, akciğer, kalp ve böbreklerin fibrozisi ile seyreden bir hastalıktır. Hayatı tehdit eden viseral organ tutulumlarından birisi de "skleroderma böbrek krizi"dir (7). SCL böbrek krizinde ani başlayan malign hipertansiyon ve çoğunlukla ölümle sonuçlanan ABY mevcuttur. Bu olgularda akselere veya malign hipertansiyon varlığı kuraldır, ancak normotansif

ABY'ne de rastlanmaktadır (7). "Normotansif skleroderma böbrek krizi" mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, pulmoner hemoraji, glukokortikoid kullanma öyküsü ve kötü prognoz ile karakterize bir sendromdur (6, 7, 10,11, 12).

OLGU

GB, 22 yaşında bayan hasta, Ocak 1995'te yorgunluk, halsizlik, yüzde kızarma, ellerde şişme ve morarma, yaygın eklem ağrıları, sol bacak ön yüz derisinde şişlik yakınmaları ile polikliniğe başvurdu. Yapılan incelemelerde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 55 mm/saat, Antinükleer Antikor (ANA) +, Aspartat Transaminaz (AST) ve Alanin Transaminaz (ALT) düzeyleri normale göre iki kat yüksek bulundu (AST: 72 U/ml, ALT: 76 U/ml). Yaygın artralijisi için diklofenak potasyum verilen hastayla bağlantı, hastanın kontrole gelmemesi sonucunda kesildi.

Ekim 1995'te yukarıdaki yakınmalarına eşya taşımakta ve merdiven çıkmakta güçlük eklenmesi üzerine hasta yeniden başvurdu. Yapılan muayenede elde Gothron papülleri, Raynaud fenomeni, fasiyal eritem, sol kruris anteriorunda subkutan kalsifikasyonlar, ekstremitelerde sert ödem, proksimal kas zayıflığı belirlenerek Genel Dahiliye Servisi'ne yatırıldı. Laboratuvar incelemelerinde Eritrosit: 4.700.000/mm³, Hct: %29, Hb: 10 gr/dl, MCV: 82 fi, Üre: 48 mg/dl, Kreatinin: 1.0 mg/dl, ESH: 78 mm/saat, AST: 74 U/l, ALT: 49 U/l, Kreatin kinaz (CK): 1300 U/l, Laktik dehidrogenaz (LDH): 508 U/l olarak bulundu. Soğuk agglutinin, kriyoglobülin, grup ve melitensis aglütinasyon testleri, HBsAg, Romatoid faktör (RF) VDRL testleri negatif, ANA pozitif olarak bulundu. İdrar incelemesinde tanısız bir özellik saptanmadı. Bağ dokusu hastalıklarının ayırıcı tanısı için araştırılan ANA profili sonucunda; anti-DNA, anti-Smith, Anti mitokondrial antikor (AMA), Anti-ribonükleoprotein (anti-SCL 70), anti-Jo 1 ve aldolaz titreleri normal sınırlar içinde bulundu. Elektromiyografide küçük amplitüdü, kısa süreli polifazik motor ünit potansiyellerinin varlığı, fibrilasyonlar, pozitif keskin dalgaların ve artmış iritabilitenin görülmesi ile spontan yüksek frekanslı deşarjların saptanması sonucunda PM tanısı desteklendi. Özofagus pasaj grafisinde motilite bozukluğu ve deride telcnjektazi olmaması dolayısıyla CREST Sendromu'ndan uzaklaşıldı. Yapılan cilt-ciltaltı biyopsisi ile lenfositik vaskülit saptanırken, çizgili kas biyopsisi normal olarak rapor edildi. DM olgularında kas biyopsisinde % 17 oranında tamamen normal sonuçlar elde edilmektedir. Bunun nedeni biyopsinin tutulum olmayan yere rastlaması ile açıklanmaktadır (13). Klinik ve laboratuvar sonuçları doğrultusunda

Bohan-Peter kriterlerine göre (2) hastaya DM tanısı kondu ve 2 mg/kg/gün (112 mg/gün) dozu ile prednisolon tedavisine başlandı. Tedavinin ilk haftasının sonunda hastanın kas gücünde artış oldu ve ellerdeki atrofik plaklar düzelmeye başladı; ESH: 12 mm/saat, CK: 159 U/l, AST: 54 U/l düzeylerine geriledi. Hasta tedavinin üçüncü haftasında genel durumu düzelmiş olarak taburcu edildi.

Glukokortikoid tedavisinin dördüncü haftasında (68 mg/gün prednisolon) hastada halsizlik ve kas güçsüzlüğü ortaya çıktı. Bu durumun hastalığın reaktivasyonuna ya da glukokortikoid miyopatisinde bağlı olabileceği düşünüldü; ESH, CK, AST düzeylerinde artış olmadığına saptanması üzerine yakınmalarının glukokortikoid miyopatisine bağlı olduğu sonucuna varıldı. Prednisolon'un on gün içinde 52 mg/gün dozuna indirilmesine karar verildi.

Hasta onuncu günde ileri derecede halsizlik, bulantı, kusma, idrar miktarında azalma yakınmalarıyla başvurdu. Yapılan muayenede hastada adinami, cilt ve konjunktivada solukluk, skleralarda ikter, ağızda üre kokusu saptandı. Arteriyel kan basıncı (AKB): 130/80 mmHg, vuru: 92/dk bulundu. Laboratuvar incelemelerinde Lökosit: 5200/mm³, Trombosit: 52000/mm³, Hb: 5.7gr/dl, Üre: 476 mg/dl, Kreatinin: 8.8 mg/dl, Ürik asit: 15.8 mg/dl, Ca: 7.9 mg/dl, P: 10.7 mg/dl, Na: 147 mmol/L, K: 6.4 mmol/L, CK: 206 U/l, LDH: 7085 U/l, AST: 89 U/l, ALT: 176 U/l, Bilirubin Direkt: 0.2 mg/dl, Bilirubin Indirekt: 1.1 mg/dl bulundu. İdrar dansitesi 1010, Proteinüri: 700 mg/l, idrarda Na: 114 mmol/L, idrarda kreatinin 80 mg/dl ve mikroskopik hematüri saptandı. İdrarda miyoglobulin (Mb) saptanmadı. Periferik yaymada, çok sayıda fragmente eritrosit (helmet cell), kemik iliği incelemesinde de eritroid hiperplazi (E/M: 3/1) gözlemlendi. Direkt Coombs testi negatif ve serum haptoglobini çok düşük düzeyde (6 mg/dl) bulundu. Böbrek ultrasonografisinde her iki böbrek boyutları normal iken, parankim ekolarının arttığı tespit edildi. Mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile hastada mikroanjiyopatik hemolitik anemi olduğuna karar verildi.

Nörolojik şikayeti olmaması nedeniyle trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve idrarda Mb saptanmamasından dolayı inflamatuvar miyopatinin renal tutulumu tanılarından uzaklaşıldı. Birkaç gündür devam eden gastroenterit öyküsü veren hastada erişkin tipi hemolitik iiremik sendrom'a (HÜS) ya da DM'e eşlik eden SCL'ya bağlı ABY'nin geliştiği düşünüldü. Hasta üç kez hemodiyalize alındı, iki ünite trombosit süspansiyonu verilerek trombosit sayısı 103.000/mm³ düzeyine yükseltildi ve kapalı böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek biyopsisinde lokal kortikal nekroz alanları ve incelenebilen arterlerde konsantrik, soğan zarı şeklinde

medial ve adventisiyal kalınlaşma gösteren ve intimaya migrasyon gösteren olası düz kas hücre proliferasyonu saptandı. Vasküler lümenin ile derecede daralmasına bağlı olarak iskemik glomerüller nekroz ve skleroz oluşması SCL'nın böbrek tutulumu ile uyumlu bulundu (GATA Haydarpaşa Patoloji Bölümü, 5.12.1994/9729).

Hastaya "normotansif skleroderma böbrek krizi" tanısı konulduktan sonra, yüksek doz kaptopril tedavisine (100 mg/gün) başlandı. İki kez daha hemodiyalize alınan hastada günlük idrar çıkışı iki hafta boyunca 100-120 ml/gün arasında değişti. ABY'nin onikinci gününde solunum yetmezliği tablosu gelişen ve yoğun hemoptizi gözlenen hastada mekanik solunum desteğine ihtiyaç duyuldu. Ondördüncü günde hasta masif pulmoner ve renal hemoraji ile kaybedildi.

TARTIŞMA

Tıp literatüründe hipertansiyon olmaksızın SCL'ya bağlı renal kriz olgu sayısı çok azdır (7). İlk olgu 1956 yılında Calvert ve Owen tarafından bildirilen, glukokortikoid tedavisine başlandıktan sonra ABY gelişen normotansif 57 yaşında bir kadın olup, otopside klasik SCL böbreği bulguları saptanmıştır (4). Rodnan ve arkadaşları ACTH ile tedavi edildiği sırada ABY gelişerek ölen bir hastanın otopsisinde renal SCL saptadılar (11). 1989 yılına kadar SCL'ya bağlı normotansif ABY gelişmiş olan toplam 29 olgu bildirilmiştir (7). Bu hastalarda kötü prognoz ve hipertansiyona rastlanmamasının nedenleri bilinmemektedir. SCL böbrek krizini glukokortikoidlerin presipite ettiği 1951 yılından bu yana ileri sürülmektedir (10,12). Ancak, glukokortikoid kullanmayan olgularda da bu komplikasyona rastlanabileceği bildirilmektedir (7). SCL damar endotelini doğrudan etkileyerek, mikroanjyopatik hemolitik anemiye yol açmaktadır. Deneysel çalışmalarda glukokortikoidlerin damar endotelinde hasar oluşturarak, ratlarda nefroskleroza yol açtıkları gözlenmiştir (6). Glukokortikoid uygulaması ile hiperfiltrasyona sekonder renal yetmezlik oluşabildiği ve bu durumun anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile düzeltilebileceği gözlenmiştir (1). Glukokortikoidlerin prostasiklin üretimini baskıladığı ve ACE aktivitesini artırarak, removasküler hasara yol açtığı da rapor edilmiştir (5,8,9).

Siklosporin A (CsA) ile tedavi edilen SCL'lı (özellikle diffüz kutanöz) orta yaşlı kadınlarda kısa süreli düşük dozlar sonucunda bile SCL renal krizine veya HÜS'a da rastlanabilmektedir (14). CsA'nın vasküler dokudaki prostasiklin sentetazı inhibe ettiği (15), azalan PGI2'nin de endotel hücre hasarı, kapiller tromboz ve damar duvar reaksiyonuna yol açtığı ileri

sürülmektedir. CsA'nın bu reaksiyonunun idiyosenkratik ve dozdan bağımsız olduğu düşünülmektedir (15). Diffüz kutanöz SCL'lı CsA ile tedavi edilen olgularda renal kriz prevalansı % 12 olarak lahmin edilmektedir (15).

Burada SCL'nın eşlik etliği DM sonucu gelişmiş, normotansif ve fatal seyirli bir ABY olgusu sunulmuştur. Hastada mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, pulmoner ve renal kanama gözlenmiştir. Mevcut tablonun DM tablosu ile başlayan ve sonradan SCL'nın eklendiği bir "overlap sendromu" olduğu, ABY'ni glukokortikoid tedavisinin presipite ettiği düşünülmektedir. Sonuç olarak; erken dönem, progressif, diffüz deri kalınlaşmasının olduğu SCL'lı hastalarda glukokortikoidlerin düşük dozda kullanılmasının ya da alternatif tedavilerin seçilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir ve DM olgularında overlap sendromu olasılığı mutlaka akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1987; 77:1993-2000.
2. Bohan Ax, Peter G: A computer-Assisted Analysis of 153 Patients with Polymyositis and Dermatomyositis. *Medicine* 1977; 56: 255.
3. Bradley WG, Tandan R: Inflammatory Disease of Muscle. In: *Textbook of Rheumatology*, 3rd ed, WN Kelley et al (eds). Philadelphia. Saunders, 1988.
4. Calvert RI, Owen TK: True Scleroderma Kidney. *Lancet* 1956; 271(11): 19-22.
5. De Caterina R, Weksler BB: Modulation of arachidonic acid metabolism in human endothelial cells by glucocorticoids. *Thromb Haemost* 1986; 55: 369-374.
6. Garcia DL, Rennke HG, Brenner BM, Anderson S: Chronic glucocorticoid therapy amplifies glomerular injury in rats with renal ablation. *S Clin Invest* 1987; 80: 867-874.
7. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA: Normotensive Renal Failure in Systemic Sclerosis. *Arthritis and Rheumatism* 1989; 32: 1128-1134.
8. Iacinti A, Calignano A, Carnuccia R, Di Rosa M: Glucocorticoid Induction of angiotensin converting enzyme. *Agents Actions* 1985; 17: 294-295.
9. Lewis GD, Campbell WB, Johnson AR: Inhibition of Prostaglandin synthesis by glucocorticoids in human endothelial cells. *Endocrinology* 1986; 119:62-69.
10. Lunseth JH, Baker LA, Shifrin A: Chronic scleroderma with acute exacerbation during corticotropin therapy. *Arch Intern Med* 1951; 88: 783-792.

11. Rodnan GP, Schreiner GE, Black RL: Renal Involvement in Progressive Systemic Sclerosis. *Am J Med* 1957; 23: 445-462.
12. Sharnoff JG, Carideo HL, Stein ID: Cortisone-treated scleroderma. *JAMA* 1951; 145:1230-1232.
13. Kagen LJ: Polymyositis, Dermatomyositis, in *Arthritis and Allied Conditions*, 12th ed., Me Carthy DJ and Koopman WJ (eds). Pennsylvania, Lea and Febiger, 1993.
14. Van Burren B, Van Burren C, Flechner S, et al. De Novo hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients immunosuppressed with cyclosporin. *Surgery* 1985; 98: 54-62.
15. Black JM, Stephens JO. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. In: *Oxford textbook of Rheumatology*. Oxford: Oxford University Press; 1993.