

# İlerleyici sistemik skleroz, polimiyozit ve sistemik lupus eritematosus'un oluşturduğu "overlap sendromu"

## Bir vaka takdimi

Banu Sadıkoğlu<sup>1</sup>, Esra Dolar<sup>2</sup>, İlmay Bilge<sup>3</sup>, Türkan Ertuğrul<sup>4</sup>, Sevinç Emre<sup>4</sup>

Rukiye Eker Ömeroğlu<sup>4</sup>, Aydan Şirin<sup>4</sup>, Aygün Dindar<sup>4</sup>, Işın Kılıçaslan<sup>5</sup>, Seyhun Solakoğlu<sup>6</sup>

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Araştırma Görevlisi, <sup>3</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>4</sup>Pediyatri Profesörü, <sup>5</sup>Patoloji Profesörü, <sup>6</sup>Histoloji ve Embriyoloji Doçenti

**SUMMARY:** Sadıkoğlu B, Dolar E, Bilge I, Ertuğrul T, Emre S, Ömeroğlu RE, Şirin A, Dindar A, Kılıçaslan I, Solakoğlu S. (Department of Pediatrics, İstanbul University İstanbul Medical Faculty, İstanbul, Turkey). A juvenile case with overlap syndrome consisting of progressive systemic sclerosis, polymyositis and systemic lupus erythematosus. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 212-216.

Progressive systemic sclerosis (PSS) combined with the features of other connective tissue diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE), dermatomyositis, and polymyositis (PM) has been referred to as overlap syndrome. A 12-year old girl presented with thickening of the skin on the face and hands, sclerodactylia, and Raynaud's phenomenon. Antinuclear antibodies (ANA) and topoisomerase-1 (anti-Scl-70) antibodies were found to be positive, and megacapillaries were observed by the nailfold capillarioscopy. The patient was diagnosed as PSS. The patient developed acute respiratory failure during her first hospitalization. Electromyography showed diffuse myogenic involvement. For severe clinical findings, intravenous (IV) cyclophosphamide (CP), prednisone and methotrexate treatment was started. The respiratory muscle involvement accompanied with skin findings, arthralgia, soft tissue contractures and subcutaneous calcifications suggested a PM-PSS association in the patient. At the 6th month of the therapy, renal biopsy was performed in the patient for the persisting microhematuria. The histopathological evaluation revealed mesangioproliferative glomerulonephritis with immune complex deposition. The anti-dsDNA, anti-SS-A (anti-Ro) and ENA (extractable nuclear antigen) antibodies became positive at the same period and the histopathological findings were described as Class II lupus nephritis. Six months after the first diagnosis of PSS and PM, the development of SLE findings suggested overlap syndrome consisting of PM-SLE-PSS, a very rare disease of childhood.

**Key words:** overlap syndrome, lupus nephritis, progressive systemic sclerosis, polymyositis.

**ÖZET:** İlerleyici sistemik skleroz (İSS); sistemik lupus eritematosus (SLE), dermatomiyozit, polimiyozit (PM) gibi kollajen doku hastalıklarına eşlik edebilir ve bu durum "overlap sendromu" olarak adlandırılır. Yüz ve el derisinde gerginlik ile kliniğimize başvuran 12 yaşındaki kız çocukta, sklerodaktili ve Reynaud fenomeni varlığı, topoisomerez-1 (anti-Scl-70) antikoru ile antinükleer antikorların (ANA) pozitifliği ve tırnak dibi kapilleroskopisinde kapillerlerde anevrizmatik dilatasyonların saptanması nedeniyle İSS tanısı kondu. İzlem sırasında akut solunum yetersizliği tablosu gelişti, elektromiyografide proksimal miyojenik tutulum gösterildi. Hastaya intravenöz siklofosfamid, kortikosteroid ve metotreksat kombinasyonundan oluşan immünosüpresif tedavi başlandı ve remisyon sağlandı. Deri bulgularına eşlik eden solunum kasları tutulumu, artralji, yumuşak doku kontraktürleri ve subkutan kalsifikasyonlar gelişen hastada İSS ve PM birlikteliği olduğu düşünülerek aylık intravenöz bolus siklofosfamid ve oral prednizon tedavisine devam edildi. Tedavinin altıncı ayında mikroskopik hematürinin başlaması nedeniyle yapılan böbrek biyopsisinde immünkompleks birikimleri olan mezanjioproliferatif glomerülonefrit saptandı. Hastada bu

dönemde anti-çift-sarmal DNA (anti-dsDNA), anti-SS-A (anti-Ro) ve ENA (extractable nükleer antijen) antikorlarının pozitifleşmesi ile birlikte değerlendirildiğinde histopatolojik bulgular sınıf 2 lupus nefriti ile uyumlu bulundu. Bu bulgularla hastada İSS, PM ve SLE birlikteliği gösteren ve çocukluk çağında nadir görülen "overlap sendromu" düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** overlap sendromu, lupus nefriti, ilerleyici sistemik skleroz, polimiyozit.

İlerleyici sistemik skleroz (İSS) etiopatogenezinden otoimmün mekanizmaların sorumlu tutulduğu, fibroblast aktivasyonu, dokularda aşırı kollajen yapımı ve fibrosis ile karakterize kollajen vasküler bir hastalıktır<sup>1,2</sup>. İSS çoğunlukla orta yaşlı kadınlarda görülür, çocukluk çağında bildirilen vakalar azdır<sup>1</sup>. İSS bazen sistemik lupus eritematozus (SLE), dermatomiyozit, polimiyozit (PM) gibi kollajen doku hastalıklarına eşlik etmekte ve bu durum "overlap sendromu" olarak adlandırılmaktadır<sup>3</sup>. Bu yazıda, İSS ve PM tanısı ile izlenmekteyken anti-çift-sarmal DNA antikorları (anti-dsDNA) pozitifliği ve mikroskopik hematüri gelişmesi nedeni ile yapılan böbrek biyopsisinde immünkompleks depolanmaları ve lupus nefriti ile uyumlu bulgular saptanarak "overlap" sendromu tanısı konan 12 yaşında bir kız çocuğu sunulmuştur.

#### Vaka Takdimi

Oniki yaşında kız hasta, birkaç aydır başlayan halsizlik, kilo kaybı, kas güçsüzlüğü, soğukta parmak uçlarında morarma, deride gerginlik ve sertleşme yakınmaları ile kliniğimize getirildi. Fizik muayenesinde ateşi aksiller 37°C, kan basıncı 110/60 mmHg, vücut ağırlığı 31 kg (10. persentil), boyu 150 cm (75. persentil) idi.

Yüz ve el derisinde belirgin parlaklık, gerginlik ve kalınlaşma, sklerodaktili (Şekil 1), her iki dirsek ekleminde ülserasyon ve fleksiyon kontraktürü (Şekil 2), soğuk etkisi ile gelişen Reynaud fenomeni olduğu gözlemlendi. Proksimal kaslarda daha belirgin olmak üzere kas gücü tüm ekstremitelerde azalmıştı. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

Başlangıç değerlendirmede tam kan sayımı, tam idrar incelemesi normal, biyokimyasal incelemelerinde alaninaminotransferaz (ALT) 128 U/L (normali 20-40 U/L), kreatinin fosfokinaz (CPK) 896 U/L (normali 30-320 U/L) ve laktik dehidrogenaz (LDH) 897 U/L (normali 240-480 U/L) bulunması dışında özellik saptanmadı, eritrosit sedimentasyon hızı 80 mm/saat idi. İmmünoflöresan antikor tekniği kullanılarak belirlenen otoimmün antikorlardan antinükleer antikorlar (ANA) 1/160 titrede homojen paternde pozitif, topoisomerez-1 (anti-Scl-70) antikoru pozitif; anti-dsDNA, anti-SS-A (anti-Ro), anti-SS-B (anti-La), anti-Sm nükleer antijen (anti-Sm), anti-jo-1, antiribonükleoprotein (anti-RNP) antikorları negatifti (Tablo I). Kompleman faktörleri C3 49 mg/dl (normali 50-80 mg/dl), C4 5.63 mg/dl (normaldi 20-40 mg/dl) idi.



Şekil 1. Sklerodaktili.



Şekil 2. Dirsek eklemlerinde ülserasyon ve fleksiyon kontraktürü.

**Tablo I.** Hastanın İlk Başvurusu ve İzlemindeki Laboratuvar Bulguları

	0.ay	1.ay	6.ay
ANA	+	+	+
Anti-dsDNA	-	-	+
Anti-RNP	-	-	-
ANCA	-	-	-
AntiPM-Scl	-	+	+
Anti-SS-A (Anti-Ro)	-	-	+
Anti-Scl-70	+	+	-
Anti-Sm	-	-	-
ENA	-	-	+

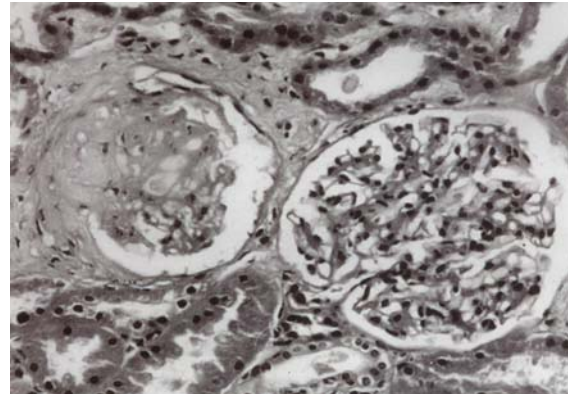
ANA: antinükleer antikorlar, Anti-ds DNA: anti-çift sarmal, DNA: antikorları, Anti-RNP: anti-ribonükleoprotein antikorları, ANCA: antinötrofil sitoplazmik antikorlar, Anti-Scl-70: topoisomerez I antikorları, Anti-Sm: anti-Sm nükleer antijen antikorları, ENA: extractable nükleer antijen.

Plazma renin aktivitesi normal sınırlarda bulundu. Tırnak dibi kapilleroskopisinde kapillerler düzensiz ve seyrek, yer yer anevrizmatik dilatasyonlar ve kanama odakları gözlenmekteydi. Baryumlu mide-barsak pasaj grafisi, ekokardiyografisi, karın ultrasonografisi normal olan hastada deri biyopsi incelemesinde belirgin histopatolojik özellik saptanmadı. Elektromiyografide (EMG) proksimal yerleşimli taraf kaslarında yaygın miyojen tutulum ve duysal-motor sinir liflerinde ileti yavaşlamasına yol açan periferik polinöropati bulguları saptandı.

Deri bulguları, Reynaud fenomeni, tırnak dibi kapilleroskopisi, ANA ve anti-Scl-70 pozitifliği, EMG bulguları ile İSS düşünülen hastada yatışından bir ay sonra mekanik ventilasyon ile solunum desteği gerektiren akut solunum yetersizliği gelişti. Bu dönemde beş doz pulse metilprednisolon (30 mg/kg/doz intravenöz, günde bir), tek doz metotreksat (15 mg/kg/doz), beş doz intravenöz immünoglobulin (0.4 gr/kg/doz) ve pulse siklofosfamid (0.5 gr/m<sup>2</sup>/doz, intravenöz) tedavisi ile klinik bulgularında remisyona sağlandı. Tekrarlanan otoimmün antikor incelemelerinde anti-PM-Scl pozitifliği saptandı (Tablo I). Akciğer tutulumu açısından istenen "yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi" (HRCT) incelemesinde ve akciğer fonksiyon testlerinde özellik saptanmadı. Solunum kaslarının etkilenmesine bağlanan akut solunum yetersizliği tablosu ve Pm-Scl antikor pozitifliği ile İSS'a polimiyozitin eşlik ettiği düşünüldü. Metotreksat tedavisi tek doz uygulamadan sonra sonlandırılan, ancak ağır klinik tablo nedeniyle intravenöz pulse siklofosfamid tedavisi dört hafta ara ile devam edilen hastanın altıncı doz

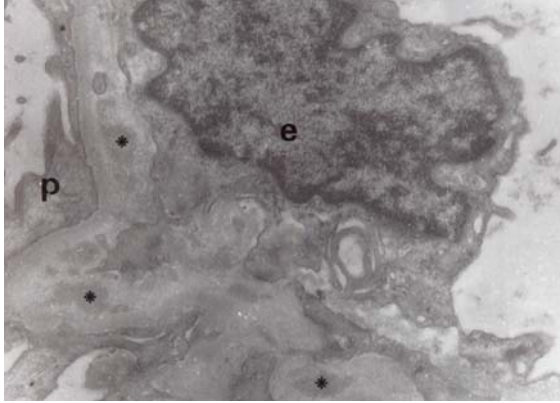
tedavisinden sonra mikroskopik hematürisi gelişti ve otoimmün antikor incelemelerinde ANA 1/160 titrede pozitif, anti-dsDNA, anti-SS-A ve ENA (extractable nükleer antijen) antikorları pozitif, daha önce pozitif olan anti-Scl 70 antikorları negatif (Tablo I).

Hastaya ultrasonografi eşliğinde perkütan böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek biyopsi materyalinin ışık mikroskopik incelemesinde mezanjial hücrelerde artış, immünoflöresan mikroskopide mezanjial alanda ve glomerül bazal membranında IgA, IgM, C3 birikimleri gözlemlendi (Şekil 3). İSS'nin böbrek tutulumu için tipik olan damar lezyonları saptanmadı. Elektron mikroskopik incelemede glomerül bazal membranı kalın, intramembranöz ve ağırlıklı olarak subendotelial bölümlerinde belirgin elektron yoğun alanlar bulunmaktaydı, epitel hücrelerinin ayakları uzantılarında obliterasyon, kapiller endotelinde şişkinlik izlenmekteydi (Şekil 4).



**Şekil 3.** Böbrek biyopsi materyali ışık mikroskopik incelemesinde bir glomerülde skleroz, diğerinde mezanjial matriks artışı (HE X 125).





**Şekil 4.** Böbrek biyopsi materyali elektron mikroskopik incelemesinde intramembranöz ve subendotelyal bölümlerde elektron yoğun alanlar (\*), epitel hücrelerinin ayakları uzantılarında (p) obliterasyon, kapiller endotelinde şişkinlik (e).

Klinik ve immunolojik bulgular gözönüne alınarak hastanın böbrek histopatolojik bulguları sınıf II lupus nefriti olarak kabul edildi. Hastamızda SLE nefriti ile uyumlu histopatolojik bulgular saptanması, anti-dsDNA, anti-SS-A ve ENA antikörlerinin pozitifleşmesi ve diğer klinik bulguları değerlendirildiğinde İSS, PM ve SLE bulgularının birlikte görülebildiği "overlap sendromu" düşünüldü. Hastanın immünoşüpressif tedavisine intravenöz siklofosamid ve oral steroid ile devam edildi ve ACE-inhibitörü (ramipril) tedaviye eklendi. Bir yıllık izlem sonrasında yapılan son değerlendirmesinde immunolojik ve renal-ekstrarenal bulgularının remisyonda olduğu belirlendi.

### Tartışma

İlerleyici sistemik skleroz ilk kez 1945 yılında tanımlanan, simetrik fibröz deri kalınlaşması ve sertleşmesine (sklerozis), sinovyum, dijital arterler, ösefagus, intestinal traktus, kalp, akciğer, böbrek gibi organların dejeneratif ve fibrotik değişikliklerinin eşlik ettiği bir bağ dokusu hastalığıdır. Sıklıkla deri bulguları ile ortaya çıkan İSS tüm organları etkileyebilmekte ve en ciddi komplikasyonu olan böbrek tutulumu hiperreninemi, böbrek fonksiyonlarında bozulma, malign hipertansiyon, mikroanjyopatik hemolitik anemi ve trombositopeniden oluşan ağır bir klinik tabloya neden olmaktadır<sup>3</sup>. Hastamızda deri bulguları, Reynaud fenomeni, tırnak dibi kapilleroskopisi, ANA ve anti-Scl-70 pozitifliği ile İSS tanısı konulmuştur. EMG'de yaygın miyopati ve polinöropati, kas enzimlerinde yükselme, dirsek

eklemlerinde kontraktür ve deri ülserasyonları İSS tanılı hastalarda beklenen bulgulardır, ancak bu durum akut solunum yetersizliğine neden olan solunum kaslarının etkilenmesi ile komplike olduğunda polimiyozit olarak tanımlanmaktadır<sup>3</sup>.

"Overlap sendromu" İSS, SLE, dermatomiyozit/polimiyozit, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıkların bazı klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte görüldüğü bir durumdur<sup>3-5</sup>. "Overlap" sendromunun etiyojisi bilinmemektedir; ancak metabolik, vasküler ve immünolojik mekanizmaların etiyopatogenezden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sözü edilen otoimmün hastalıklardan herhangi birinin bulguları ile başlayan ve çoğunlukla Reynaud fenomeni, anti-RNP (anti-ribonükleoprotein) veya PM-Scl (anti-polimiyozit-skleroderma) antikör pozitifliğinin eşlik ettiği bu tabloya hastalığın ilerleyen dönemlerinde diğer bir otoimmün hastalığın bulguları hakim olabilmektedir. Bu nedenle "overlap" sendromu bazı yazarlar tarafından "indifferansiye otoimmün bağ doku hastalığı" olarak adlandırılmaktadır<sup>5</sup>.

SLE-PM-İSS "overlap" sendromu çocukluk döneminde seyrek olup, bildirilen en küçük vaka 16 yaşında bir kız çocuğudur<sup>6</sup>. Yapılan bir çalışmada overlap sendromu tanısı konan 20 çocuk hastanın yer aldığı 114 vakanın %20'sinin ortalama altı yıllık izlem süresinde ARA (American Rheumatology Academy) kriterlerine uygun olarak İSS veya SLE'a dönüşüm gösterdiği bildirilmektedir<sup>7</sup>. İSS ve PM tanısı konan hastamızda immünoşüpressif tedavinin altıncı ayında ortaya çıkan mikroskopik hematüri ve anti-dsDNA antikörlerinin pozitifleşmesi nedeni ile yapılan böbrek biyopsisi bulguları sınıf II lupus nefriti ile uyumludur. Bu bulgular hastamızda İSS, PM ve SLE'un oluşturduğu "overlap" sendromunu düşündürmektedir. Hastamızda anti-Scl 70 antikörünün negatifleşmesi ve kas güçsüzlüğünün gerilemesi immünoşüpressif tedavi ile İSS ve PM bulgularının remisyona girdiğini, ancak bu dönemde SLE'un mortalite ve morbiditesini etkileyen en önemli bulgusu olan böbrek tutulumunun gelişmesi ve anti-dsDNA'nın pozitifleşmesi ile klinik tabloya SLE bulgularının hakim olduğu düşünülmektedir. SLE nefriti ve diğer bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde etkinliği gösterilen intravenöz "pulse" siklofosamid ve oral steroid tedavisi vakamızda böbrek bulguları nedeniyle değil, ağır solunum yetersizliğine yolaçan klinik bulgular nedeniyle başlanmış ve tedavi sonrası klinik ve immunolojik bulguların kontrol altına alınmasını sağlamıştır. Literatürde İSS böbrek

tutulumunda ACE-inhibitörlerinin böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkisi olduğu bildirilmektedir<sup>1</sup>. Vakamızda böbrek bulgularının İSS ile ilişkili olmamasına karşın mezanjial proliferasyondaki koruyucu etkinliği bilindiğinden ACE-inhibitörü (ramipril) tedavisi başlanmıştır. Tedavi sonrası bir yıllık izleminde hastamız renal ve ekstrarenal bulguları açısından remisyonadadır. Hastada akut solunum yetersizliğine yol açan ağır klinik tablo ve yoğun immünoşüpresif tedavi altında gelişen lupus nefriti nedeniyle "pulse" siklofosfamid tedavisinin üç ay ara ile devam edilerek 3 yıla tamamlanması planlanmıştır.

"Overlap" sendromu tanısı konan hastaların tedaviye yanıt ve prognozunun izole İSS, PM, SLE tanılı hastalardan daha iyi olduğu bildirilmektedir<sup>7</sup>. Çocukluk döneminde çok nadir görülen "overlap" sendromu olgularını değerlendirirken izlem sırasında klinik tablonun İSS-PM-SLE'den birine dönüşebileceği ve böbrek tutulumunun prognozu belirleyen en önemli faktör olduğu akılda tutulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Ferri C, Bernini L, Cecchetti R, et al. Cutaneous and serological subset of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1826-1832.
2. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Jr Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 444-451.
3. Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of Pediatric Rheumatology* (2<sup>nd</sup>). New York: Churchill Livingstone Inc, 1990: 425-466.
4. Jablonska S. Scleroderma overlap syndromes. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 85-92.
5. Cruz JM. Systemic sclerosis. In: Schena FP, Davison AM, Koomans HA, et al (eds). *Nephrology*. Berkshire: Mc Graw-Hill, 2001; 371-375.
6. Nitta Y. A juvenile case of overlap syndrom of systemic lupus erythematosus and polymyositis, later accompanied by systemic sclerosis with the development of anti-Scl 70 and anti-Ku antibodies. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 381-383.
7. Maddison PJ. Mixed connective tissue disease: overlap syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 111-124.