

ROMATOLOJİ II

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarınca yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2020 • Sayı: 2 • Ay: Mart - Nisan

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97
Sertifika No: 47917**

BASIM TARİHİ / YERİ

Eylül 2020 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 41 SAYI: 2 YIL: 2020

EDİTÖR

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Seza ÖZEN

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. İsmail ULUSOY

Dr. Nilay KORGAL

Dr. Rıdvan OCAK

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Benan BAYRAKÇI

Prof. Dr. Bülent ŞEKEREL

Prof. Dr. Canan AKYÜZ

Prof. Dr. B. Barış KUŞKONMAZ

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Dursun ALEHAN

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Turgay COŞKUN

Prof. Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

Sistemik Lupus Eritematozus 117

Dr. Selcan DEMİR, Dr. Seza ÖZEN

Jüvenil Dermatomiyozit 137

Dr. Ümmüşen KAYA AKCA, Dr. Yelda BİLGİNER

Çocuklarda Skleroderma 155

Dr. Özlem NECİPOĞLU, Dr. Ezgi Deniz BATU

Kawasaki Hastalığı 171

Dr. Erdal ATALAY, Dr. Yelda BİLGİNER

Sarkoidoz 191

Dr. Merve ERDEM, Dr. Ezgi Deniz BATU

Sjögren Sendromu..... 209

Dr. Merve ERDEM, Dr. Ezgi Deniz BATU

İmmünglobülin G4 İle İlişkili Hastalık 219

Dr. Merve ERDEM, Dr. Ezgi Deniz BATU

Çocuk Romatolojisinde Egzersizin Yeri..... 235

Nur Banu KARACA, Dr. Edibe ÜNAL

ISSN 1300 - 4336

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Dr. Selcan DEMİR*, Dr. Seza ÖZEN**

Sistemik lupus eritematozus (SLE) multisistemik, morbidite ve mortalite riski yüksek olan kronik otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın karakteristiği olan otoantikorlar ve immünkompleksler, damarlarda ve dokularda yarattıkları inflamasyonla klinik bulguları ortaya çıkarırlar. SLE vücuttaki her organ sistemini etkileyebilmekte, alevlenmeler ve remisyonlarla seyretmektedir. Oldukça geniş bir yelpazede ortaya çıkabilen hastalık belirtileri çok hafif ya da organı ve hayatı tehdit edici şekilde olabilir.

SLE 18 yaşından küçük bir bireyde ortaya çıktığında, çocukluk başlangıçlı sistemik lupus eritematozus (cSLE) olarak adlandırılır. Genellikle çok daha ağır bir seyir gösterir ve daha çok organ hasarına neden olabilir. Teşhis genellikle zordur, klinik ve immünolojik bulguları birleştirmek klinik uzmanlık gerektirir. Tanının gecikmemesi ve erken tedavi; kalıcı organ hasarının önlenmesi ve uzun dönem hastalık seyrinin iyileştirilmesi açısından çok önemlidir.

Epidemiyoloji

SLE nadir bir hastalıktır ve vakaların %20'si çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır. Çocukluk başlangıçlı sistemik lupus eritematozus (cSLE) un bildirilen yıllık insidansı 630/100.000'dir. Özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülmektedir. 15-44 yaş arası kadınlarda kadın/erkek oranı 13:1 iken, çocuklarda 5:1 ve yaşlılarda sadece 2:1'dir. Etnisite hastalığın sıklığını ve seyrini etkileyen faktörlerden biridir. SLE, Afrikalı-Amerikalılarda ve Asyalılarda daha yaygın; daha erken başlangıçlıdır ve daha çok renal tutulumu neden olmaktadır. SLE, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

Afrika kökenli insanlarda daha sık görülürken, Afrika’da nadirdir. Bu durum SLE nin patogenezindeki karmaşıklığa açık bir örnektir.

Etiyopatogeneze

SLE’nin patogenezinde hem doğal hem de adaptif bağışıklık sistemi rol almaktadır. Hastalığın etiyojisinde genetik yatkınlık önemli olmakla birlikte, ortaya çıkmasında ve aktivitesinde immün, çevresel, hormonal ve epigenetik faktörlerin etkileşimi sorumlu tutulmaktadır.

Genetik yatkınlık

Çocukluk başlangıçlı sistemik lupus eritematozus hastalığında (cSLE) genetik katkının erişkin başlangıçlı hastalıkta görülenden daha önemli olduğu bilinmektedir ve cSLE’de cinsiyet farkının daha az olması bunu desteklemektedir. Monozigot ikizlerde hastalık görülme riski %24 iken, heterozigot ikizlerde bu risk %2’lerdedir.

İnsan lökosit antijenleri (“*Human Leucocyte Antigen*”- *HLA*) ile SLE arasındaki bağlantı incelenmiş ve HLA-DR2 ve HLA-DR3 alelleri ile hastalık arasında ilişki bulunmuştur. Homozigot kompleman eksikliği cSLE gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Kompleman sistemi doğal bağışıklık sisteminin önemli bir parçasıdır. Doğal bağışıklık sistemi ile adaptif bağışıklık sistemi arasında köprü görevi görerek, B hücre aktivasyonun kontrol edilmesi ve apoptotik hücrelerin ve immün komplekslerin temizlenmesinde görevlidir. Kompleman eksikliklerinde tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonların yanı sıra SLE gibi otoimmün hastalıklar da karşımıza çıkabilir. Kompleman eksiklikleri; C1q (en yaygın), C1r, C1s, C4 ve C2 eksikliklerini içermektedir. Kompleman eksikliklerine bağlı gelişen SLE’nin patogenezinde immünkompleks ve apoptotik hücrelerin temizlenememesi, self- antijenlere tolerans kaybı ve özellikle C1q eksikliğinde görülen anormal sitokin yapımı öne çıkan mekanizmalardır. C1q eksikliğine bağlı ortaya çıkan SLE çok daha erken yaşlarda ortaya çıkar, kütanöz bulgular ön plandadır, renal tutulum sıktır ve ağır bir seyir gösterir.

Interlökin-1 ilişkili kinaz 1 (IRAK-1) gibi Toll like reseptörler (TLR)’in hücre yüzeyinde artışına yol açan genetik mutasyonlar da SLE ile ilişkilidir. Bu mu-

tasyonlar, SLE patogeneğinde tanımlanmış olan interferon alfa (IFN- α)'nın aşırı üretimine yol açmaktadır.

Nadiren, SLE monogenik bir mutasyon ile de ilişkili olabilir. Bir interferonopati olan Aicardi-Goutieres sendromu (AGS) ile ilişkili mutasyonlar (TREX1, RNASEH2, SAMHD1) SLE fenotipine neden olabilir. Hastalar ANA pozitifliği, eritematöz lezyonlar, trombositopeni, lökopeni, ağız ülserleri, artrit gibi otoimmünite bulguları gösterirler.

İmmün disfonksiyon

SLE patogeneğinde bozulmuş ve düzensiz apoptoz kilit rol oynamaktadır. Apoptoza giden hücrelerin doğal immün sistem hücreleri tarafından düzgün bir şekilde temizlenememesi sonucu kişinin kendi nükleer materyalleri antijen sunucu hücreler tarafından Toll like reseptörler (TLR) aracılığıyla DAMP (danger associated molecular pattern) olarak algılanır ve CD4 (+) T hücrelerine sunulur.

SLE patogeneğindeki diğer bir sorun ise sitokin salınımindaki düzensizliklerdir. SLE'li hastalarda IL-2 salınımının yetersiz olduğu gösterilmiştir. IL-2 salınımı yetersiz olan CD4 (+) T hücreler alt gruplarına anormal bir şekilde dağılır ve T helper-17 ve T regülatuar hücreler arasındaki denge bozulur. T hücreleri, B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını teşvik ederek hastanın kendi nükleer materyallerine karşı otoantikor ve dolayısıyla immün kompleks oluşumuna yol açar. Oluşan immünkompleksler dendritik hücreleri aktifleştirerek IFN- α salınımına neden olurlar. B hücreleri aynı zamanda, sitokinleri ve kemokinleri salgırlar. IFN- α , IL-6, IL-10, IL-12 ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinler artar. Proinflamatuvar sitokinlerden özellikle IFN- α doğal immün sistem hücrelerinden BAFF (*B cell activating factor*) salınımına sebep olarak B hücrelerine T hücrelerinden bağımsız sinyal gönderirler. Sonuç olarak dolaşımdaki T hücrelerinin sayısı genellikle azalırken, B hücreleri artar ve bu da artmış antikor üretimine yol açar.

Nötrofillerden salınan antimikrobiyal kromatin yapılar (*NETs*), patojenlere ve diğer proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak oluşur. Dengesiz ve artmış *NETs* oluşumu enfeksiyona karşı savunmada gerekli olmasına rağmen, otoantikor oluşumunu tetikleme ve organ hasarına neden olma potansiyeline sahiptir. SLE'de *NETs* üretiminin arttığı ve düzensiz olduğu tespit edilmiştir. Bu özellikle anti-dsDNA ve tip 1 IFN üretimi ile ilişkili bulunmuştur.

Toll like reseptörlerin (TLR) de SLE patogenezinde önemli bir yeri vardır. Birçok hücrenin yüzeyinde bulunurlar ve görevleri patojenleri tespit etmek ve bir bağışıklık yanıtı başlatmaktır. TLR 3,7,9 moleküllerinin, özellikle nükleer antijenleri tespit ederek tip 1 IFN üretimine yol açtıkları için cSLE ile bağlantılı oldukları düşünülmektedir. Hastalık alevlenmeleri ve artmış anti-dsDNA titreleri, artmış TLR ekspresyonu ile ilişkilidir.

Çevresel faktörler

Genetik olarak SLE' ye eğilimli kişilerde çevresel faktörlerin tetiği çekmesi hastalığın başlamasına sebep olur. Ultraviyole (UV) ışınlar, enfeksiyonlar, ilaçlar, sigara buna sebep olabilir. SLE' ye neden olan spesifik bir enfeksiyon tanımlanmamış olmasına rağmen, B hücrelerinin EBV veya CMV gibi virüsler tarafından aktivasyonunun, doku hasarına ve bağışıklık düzensizliğini tetikleyen otoantikorların üretimine yol açtığı bilinmektedir.

UV ışınlar DNA metilasyonuna neden olur. UV-B ışınları keratinosit hasarına yol açarak, reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna ve nükleer antijenlerin otoantijen gibi davranmasına yol açar. SLE'nin tanı kriterlerinden biri olan fotosensitivitenin nedeni UV ışınlarına bağlı keratinosit apoptozu ve ciltte artmış inflamatuvar hücre infiltrasyonudur. Yapılan son çalışmalarda UV hasar sonucunda bazı kemokinlerin üretildiği (CXCL9, CXCL10, CXCL11 gibi) gösterilmiş ve bu kemokinlerin de T hücre ve plazma dendritik hücreleri aktive ederek IFN salınımını ve IFN ilişkili gen ekspresyonunu artırttığı gösterilmiştir.

Bazı ilaçlar SLE benzeri sendroma yol açarlar. Bu ilaçlar arasında en bilinenleri; hidralazin, prokainamid, izoniazid, metildopa, minoksin, klorpromazin, ve antiepileptiklerdir. İlaça bağlı SLE'de ciddi organ tutulumu nadirdir. Antihiston antikorları %90 oranında pozitifdir. İlaç kesildikten sonra aylar içinde düzelir. İlaça bağlı SLE patogenezinde DNA metilasyonu sorumlu tutulmaktadır.

SLE'nin ortaya çıkmasında ekzojen ve endojen hormonlar da rol oynar. Otoimmün hastalıklar genellikle kadınlarda ve özellikle doğurgan çağda daha sık gözlenir. Gebelikte artan östrojen seviyesi ile hastalık aktivasyonu arasında ilişki vardır. Yine östrojen içerikli oral kontraseptiflerin SLE'yi tetiklediği gösterilmiştir. Östrojen doğal bağışıklık ve adaptif immün sistem üzerinde etkili olup, dendritik hücreler ve makrofajlara antijen sunumunu, Th1 ve Th2

cevabını kontrol eder. Ayrıca immünglobulin salgılayan B hücrelerin miktarı da seks hormonlarından etkilenmektedir.

Klinik bulgular

Sistemik lupus eritematozus (SLE), multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Semptom ve bulgular çok geniştir. Hastalar başlangıçta halsizlik, iştahsızlık, ateş, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlarla başvurabilir.

Deri ve mukoza bulguları

Mukokütanöz lezyonlar spesifik ve nonspesifik cilt lezyonları olarak iki kategoride sınıflandırılır. Spesifik cilt lezyonları akut, subakut ve kronik kütanöz lupus olarak üçe ayrılır.

Akut kütanöz lupus eritematozusun en tipik döküntüsü malar döküntü (Resim 1) olup, %60-85 oranında görülür. Yüzde, yanak ve burun kökünde ultraviyole ışığına hassas, kelebek tarzında eritemli lezyondur. Çene ve kulak derisi etkilenebilir, nazolabial oluğun korunması beklenir. Genellikle güneşe maruziyetten bir ya da iki gün sonra ortaya çıkar, günler ve haftalar sürer ve yüzeyden kabarıktır.



Resim 1. Malar Döküntü (Hasta ve ailesinden izin alınarak paylaşılmıştır)

Subakut kütanöz lupus lezyonları anüler lezyon ve papüloskuamöz/psoriatik lezyon şeklinde olabilir. Erişkin yaş grubunda daha sık rastlanır. Genelde yüzde ve üst ekstremitelerde bulunur ve skar bırakmadan iyileşir.

Kronik kütanöz lupus eritematozus, diskoid lezyon olarak karşımıza çıkar. Genelde yüz, skalp veya kulak yerleşimlidir. Diskoid lezyonlar atrofi, skar ve pigmentasyon değişikliği ile iyileşen, çeşitli büyüklüklerde, eritematöz lezyonlardır. Skalptaki lezyonlara saç kaybı eşlik eder. Lupus pannikülit, “*chilblain*” lupus kronik kütanöz lupus eritematozusun nadir formlarıdır (Resim 2).

Nonspesifik cilt lezyonları (kütanöz vaskülit, fotosensitivite, oral ve nazal ülserler, alopesi, livedo retikülaris, Raynoud fenomeni) SLE dışında diğer hastalıklarda da görülebilir (Resim 3).



Resim 2. “Chilblain” lupus
(Hasta ve ailesinden izin alınarak paylaşılmıştır)



Resim 3. Raynoud fenomeni
(Hasta ve ailesinden izin alınarak paylaşılmıştır)

Fotosensitivite yüz, ekstremiteler ve boyun gibi güneş gören yerlerdeki lezyonların güneş ile daha kötü hal alması olarak tanımlanır. SLE dışında dermatomiyozitte de gözlemlenir.

Kütanöz vaskülit genelde küçük damarları tutan lökositoklastik vaskülit şeklindedir. Yüzde, ayak tabanı, avuç içinde peteşi veya palpabl purpura olarak kendini gösterir. Oral ve nazal ülserler genelde hastalığın aktif döneminde görülür. Genelde çok sayıda olup, yanak mukozası, sert damak, dudak ve nazal

septuma yerleşirler ve kanama eğilimi gösterirler. Skar bırakmayan alopesi lupus için tipik olmayan ancak sık görülen bir cilt bulgusudur. Livedo retikularis SLE'ye ikincil olarak antifosfolipid sendromu (APS) olan hastalarda sıktır. Alt ekstremitelerde eritemli, siyanotik renk değişikliği olarak kendini gösterir. Raynoud fenomeni ise el ve ayak parmaklarında görülen soğukla tetiklenen üç fazlı (solukluk, siyanoz, hiperemi) renk değişikliğidir. Cilt lezyonlarının tanısı için dikkatli bir fizik muayene gerekmektedir. Tanı için histopatolojik incelemeler yardımcı olabilir. İmmünfloresan incelemede dermo-epidermal bileşkede bant şeklinde IgG, IgM, C3 birikimi saptanabilir.

Kas-iskelet sistemi

Artralji, artrit, tenosinovit en sık görülen kas iskelet sistemi bulgularındandır. Artrit %20-74 oranında görülür. Simetrik, poliartiküler tipte olup, genellikle küçük eklemleri etkiler ve deformite bırakmadan iyileşir. “Jaccoud”artropatisi, tekrarlayan artrit atakları sonrasında ortaya çıkabilecek, kronik, eroziv olmayan, geri dönüşlü bir eklem hastalığıdır. Genellikle SLE ile ilişkilidir ve tüm vakaların yaklaşık %5 ‘inde görülür.

Renal bulgular

SLE de en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri renal tutulumdur. Çocukluk başlangıçlı SLE hastalarının %50-75’inde renal tutulum görülür ve çocukluk yaş grubunda (%60-80) erişkinlere göre (%34-48) daha çok renal tutulum beklenir. Renal bulgular minimal proteinüri ve/veya mikroskopik hematüriden nefrotik sendrom, hipertansiyon, böbrek yetmezliğine kadar değişen bir aralıkta kendini gösterir. SLE genelde glomerüler hastalık yapar, interstisyumun hastalığa katılması nadirdir. Amerikan Romatoloji Derneği (*American College of Rheumatology*, ACR) kriterlerine göre lupus nefriti; 24 saatlik idrarda 500 mg’dan fazla protein atılımı ya da spot idrar protein/kreatinin oranının 0,5 g/g’dan fazla olması ya da spot idrarda +3 proteinüri ve/veya idrar sedimentinde hücresel silendirler görülmesi olarak tanımlanır. *The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics* (SLICC) kriterlerine göre ise lupus nefriti, 24 saatlik idrarda 500 mg’dan fazla protein atılımı ya da idrar sedimentinde eritrosit görülmesi olarak tanımlanır. Erken tanı ve tedavi renal hastalığın prognozunu yakından etkilemektedir.

Hipovolemi, sepsis, ilaç intoksikasyonu gibi sekonder bulgular olmadan serum kreatininde artış, 24 saatlik idrarda 500 gr/gün'den fazla protein atılımı ve/veya idrar sedimentinde hücre varlığı, devam eden izole hematüri bulunması biyopsi endikasyonudur. Tedaviye rağmen proteinürinin sebat etmesi, yeni gelişen hematüri ya da böbrek fonksiyon testlerinde kötüleşme olduğunda biyopsinin tekrarlanması önerilmektedir. Biyopsi bulguları ilk olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1974'de yapılmış ve son olarak 2003 yılında Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği (ISN/RPS) tarafından yeniden düzenlemiştir. Bu yeni düzenlemede böbrek bulguları aktif (A), kronik (C) ya da her ikisini (A/C) de içermesine göre sınıflandırılmıştır (Tablo I).

Tablo I. ISN/RPS SLE nefrit sınıflaması*

KLAS I	Minimal mezengial Lupus Nefriti
KLAS II	Mezengial proliferatif Lupus Nefriti
KLAS III	Fokal Lupus Nefriti <%50 glomerül III(A): aktif lezyonlar III(A/C): aktif ve kronik lezyonlar III(C): kronik lezyonlar
KLAS IV	Diffüz Lupus Nefriti ($\geq$ %50 glomerül) IVS= Diffüz segmental IVG= Global IV (A): aktif lezyonlar IV (A/C): aktif ve kronik lezyonlar IV (C): Kronik lezyonlar
KLAS V	Membranöz Lupus Nefriti
KLAS VI	İleri sklerozan Lupus Nefriti ($\geq$ 90 $\geq$ 90 global skleroz)

ISN: International Society of Nephrology, RPS: Renal pathology Society. *9 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Renal biyopsi immünfloresan incelemede 'full house' birikim denilen IgG, C3, C1q başta olmak üzere, değişik düzeyde IgA, IgM birikimi tipiktir. Çocuklarda renal biyopsiler incelendiğinde %40-60 sıklıkta diffüz proliferatif

glomerulonefrit (Klas IV), %10-20 sıklıkta fokal proliferatif glomerulonefrit (Klas III), %3-28 sıklıkta membranöz glomerulonefrit (Klas V) gözlenir.

Nöropsikiyatrik tutulum

Nöropsikiyatrik tutulum SLE'nin ciddi komplikasyonlarından birisidir. Sant-ral, periferik, otonom sinir sistemi tutulumu olabilir. Baş ağrısı, konvülsiyon, serebrovasküler olay, kore, transvers miyelit, koma, nöropati, kraniyal sinir felci, ensefalopati, papil ödem, optik nörit gibi birçok farklı klinik şekilde karışımıza çıkabilir ve tanısı oldukça zordur. Nörolojik tutulum hastalığın başında karışımıza çıkabileceği gibi herhangi bir zamanda da görülebilir. Anti ribozomal P antikorları SLE'ye bağlı depresyonda ve psikozda da oldukça sensitiftir. Bazı Anti-DNA antikorlarının N-metil-D-aspartat resptorleri (NMDAR) ile çapraz reaksiyon verdiği gözlenmiş, SLE hastalarında yapılan çalışmalarda Anti-NMDAR antikorları ile nörolojik tutulum arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca serebrovasküler olaylarda antifosfolipid antikorlarının ilişkisi gösterilmiştir.

Hematolojik tutulum

Hematolojik tutulum, hastalığın kendi seyri esnasında görülebileceği gibi kullanılan ilaçların komplikasyonu olarak da karışımıza çıkabilir. SLE kronik bir hastalıktır ve hastalığın seyri esnasında kronik hastalık anemisi görülebilir. Genellikle normokrom normositerdir. Retikülosit sayısı düşük, demir seviyesi düşük, ferritin yüksektir. Genelde çoğu hasta asemptomatiktir ve tedavi gerekmez.

Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi yaklaşık hastaların %10'unda görülür. Anemiye otoimmün trombositopeni eşlik edebilir. Laboratuvar bulgularında anemi, artmış retikülosit sayısı, düşük haptoglobulin, artmış indirek bilirubin seviyesi, yüksek LDH ve pozitif direkt Coombs testi saptanır. Otoimmün hemolitik anemili hastaların çoğu immünsupresif tedaviye yanıt vermektedir ve transfüzyon gerekli olmamaktadır. Çoğu hastada kan grubu antijenlerine (Rh, Kell, Kidd, ve Duffy) karşı otoantikör mevcuttur. Bu nedenle transfüzyondan zorda kalmadıkça kaçınılmalıdır.

SLE hastalarında demir eksikliği anemisi de sık görülür. Nutrisyonel eksikliklere, gastrointestinal kayıplara ve menstrüel sıklusa bağlı olabilir. Kronik renal hastalığa bağlı azalmış eritropoetin salgısı da aneminin diğer önemli bir nedenidir.

Önemli hematolojik bulgulardan bir diğeri lökopenidir. Çocukluk çağında %46-64 oranında karşımıza çıkar. Genelde lenfopeni ($<1.500/mm^3$) daha sıktır ve hastalık aktivitesi ve antidsDNA titresi ile koreledir. Nötropeni daha nadirdir ve genellikle alınan ilaçlara bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Lökopeninin bir diğer nedeni makrofaj aktivasyon sendromudur. Nadir bir komplikasyondur ama hayatı tehdit eder.

Pediyatrik yaş grubunda trombositopeni %25-37 oranında görülür. Trombositopeninin nedeni olarak anti GPIIb/IIIa ve anti trombopoetin reseptör antikorları sorumlu tutulmaktadır. Kronik immün trombositopenik purpuralı (İTP) çocuk ve ergenlerde ANA pozitifliği SLE gelişimi için risk oluşturmaktadır.

Kardiyo-pulmoner tutulum

Kardiyak tutulum en çok perikardit olarak karşımıza çıkar. Hastaların %16-26'sında görülür. İnflamatuvar bir durum olduğundan CRP yüksekliği görülebilir. Miyokardit lupusun kendi tutulumuna bağlı olabileceği gibi enfeksiyöz ajanlara, kullanılan ilaçlara ve hipertansiyona bağlı gelişebilir. Libman-Sacks endokarditi denilen lupus için tipik endokardit ise genelde mitral kapak üzerinde steril, küçük verrüköz kapak lezyonları olarak görülür.

Laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları hastalığın hem tanısında hem de takibinde çok önemlidir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) inflamasyonu göstermede iyi bir belirteçken C-reaktif protein (CRP) hastalık aktivitesini göstermez. Ancak SLE'li bir hastada CRP yüksek ise enfeksiyon ve seroziti akla getirmelidir.

SLE'nin en belirleyici özelliği birçok otoantikoru bir arada bulundurmasıdır. Antinükleer antikor (ANA) her hastada pozitif saptanır. Pozitif kabul edilmesi için 1/160 ve üzeri dilüsyonda titre görülmesi gerekir. 1/200, 1/320, 1/640 gibi değerler hastalık açısından anlamlı olup, pozitif kabul edilirken, 1/80, 1/20

gibi değerler hastalık açısından anlamlı değildir, negatif kabul edilir. ANA, SLE dışında başka romatolojik hastalıklarda da pozitif olabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda sağlıklı çocukların %20-30' unda ANA pozitifliği gösterilmiştir.

Kompleman seviyeleri ve anti-çift sarmal DNA (Anti-dsDNA) hastalığın tanısında ve aktivitesinin takibinde önemlidir. Hastalık aktivitesi arttıkça kompleman düzeyleri düşer, anti-dsDNA titresi artar. Erken kompleman birleşenlerindeki eksikliklerle SLE arasında ilişki gösterilmiştir. Kompleman sistemindeki eksiklikleri saptamak için klasik (CH50) ve alternatif (AH50) kompleman yolları ölçülür. Anti-dsDNA antikorlarının varlığı renal tutulum ve prognoz açısından yol göstericidir. Ekstrakte nükleer antijenlere karşı antikorlar (anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB ve antiribonükleoprotein (anti-RNP)) tespit edilebilir. Anti-Sm SLE'ye oldukça spesifiktir. Anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B antikorlar otoimmün konjenital kalp bloğu, neonatal lupus, sicca sendromu ve subakut kütanoz lupus ile yakından ilişkilidir. Antihiston antikorları ilaç ilişkili lupus hastalarında gösterilmiştir. Antiribozomal P antikorlarının ise nöropsikiyatrik tutulumla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Antifosfolipid antikorların (aPL) varlığı tromboz riski açısından önemlidir. Lupus nefritinin takibinde idrar analizi ve spot idrarda protein/kreatinin oranları önemlidir.

Tanı

SLE hastalığının tanısı genellikle zordur ve tipik klinik belirtiler ve pozitif serolojilerin kombinasyonuna dayanılarak yapılır. Klinik bulguların geniş heterojenliği göz önüne alındığında, zamanla epidemiyolojik ve araştırma amacıyla çeşitli sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir.

İlk olarak 1971 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tanı için bir sınıflandırma yayınlamış, daha sonra 1982 ve 1997 yıllarında bu sınıflandırma yeniden düzenlenmiştir. Tanı için 11 kriterden 4'ünün sağlanması gerekmektedir (Tablo II). *The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics* (SLICC) kanıta dayalı yeni sınıflandırma kriterlerini 2012 yılında düzenlemiştir. SLICC kriterleri 11 klinik ve 6 immünolojik kriterden oluşur. Tanı için en az bir klinik ve bir immünolojik olmak koşulu ile 4 kriter gereklidir ya da biyopsi ile gösterilmiş renal tutulum varlığında ANA ya da Anti-dsDNA otoantikor pozitifliği yeterlidir (Tablo III).

Tablo II. ACR 1997 SLE sınıflama kriterleri* (11 kriterden 4'ü pozitif olmalı)

1- Malar döküntü
2- Diskoid Döküntü
3- Fotosensitivite
4- Oral ülserler
5- Artrit (≥ 2 eklemden non eroziv)
6- Serözit (Plevrit veya Perikardit)
7- Renal bozukluk (proteinüri >0.5 gram/gün veya 3+ proteinüri veya hücre silindirleri)
8- Nörolojik bozukluk (nöbet veya psikoz /ilaç veya metabolik bozukluk yokluğunda)
9- Hematolojik bozukluk
a) Hemolitik anemi veya
b) Lökopeni $<4.000/\text{mm}^3$ veya
c) Lenfopeni $<1.500/\text{mm}^3$ veya
d) Trombositopeni $<100.000/\text{mm}^3$
10- İmmünolojik bozukluk (Anti-dsDNA veya Anti Sm veya Anti Apl pozitifliği)
11- Anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği (ilaç ilişkili SLE yokluğunda)

ACR: American College of Rheumatology *10 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo III. SLICC 2012 Sınıflandırma Kriterleri*

Klinik Kriterler	İmmünolojik Kriterler
1- Akut kütanöz lupus	1- ANA pozitifliği
2- Kronik kütanöz lupus	2- Anti- dsDNA pozitifliği
3- Oral veya nazal ülserler	3- Anti-Sm pozitifliği
4- Alopesi	4- Antifosfolipid antikor pozitifliği
5- Sinovit/Artrit	5- Düşük kompleman düzeyi
6- Serözit	6- Direkt Coombs testi pozitifliği (hemolitik anemi olmadan)
7- Renal tutulum	En az 1'i klinik ve 1'i immünolojik olacak şekilde 4 kriter sağlanmalı
8- Nörolojik tutulum	
9- Hemolitik anemi	
10- Lökopeni ($<4.000/\text{mm}^3$) Lenfopeni ($<1.000/\text{mm}^3$)	
11- Trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$)	

SLICC: Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics. *11 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır

Tedavi

Sistemik lupus eritematozus (SLE) tedavisinde amaç hastalık aktivitesini ve ilaç toksisitelerini kontrol altına alarak organ hasarını ve gelişebilecek komorbiditeleri önlemektir. SLE tedavisi indüksiyon tedavisi ve uzun süreli remisyonu sağlayan tedavilerden oluşur. Tedavide kullanılan ilaçlar büyümeyi, seksüel maturasyon ve dış görünüşü etkileyebilir. Hem SLE'nin kendisi hem de kullanılan ilaçlar nöro-bilişsel gelişmeyi etkileyebilir. Bu yüzden SLE tedavisi hastanın organ tutulumları, tedaviye uyumu, yaşı gibi özellikleri göz önüne alınarak kişiye özel olarak planlanmalıdır.

Güneşten korunma

Cilt bulgularını ve atakları önlemek için öncelikle hastanın güneş ışınlarından korunması çok önemlidir. Geniş kenarlı şapka ve uzun kollu kıyafet kullanımı önerilmelidir. Ayrıca güneşe çıkılmadan yarım saat önce güneş koruyucu kremler sürülmeli ve her 3-4 saatte bir yenilenmelidir.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler bağışıklık sisteminin tüm bileşenlerini etkiler. Yüksek doz veya bolus kortikosteroidler yaşamı veya organı tehdit eden durumlarda otoimmün yanıtı hızla azaltmak için çok önemlidir. İntravenöz bolus metilprednizolon (20-30 mg/kg/gün maksimum 1 gr/gün) anında tedavi edici bir etki sağlar ve oral kortikosteroid tedavisinin daha düşük dozda başlanmasına olanak sağlar. Oral prednizolon dozu 1-2 mg/kg/gün'dür ve 60 mg/günü aşmamalıdır. Kortikosteroidlerin birçok yan etkisi olması nedeniyle immünsüpresif tedavinin erken ve etkin dozda başlanması kortikosteroid tedavinin azaltılmasını ve kesilmesini hızlandırmak açısından önemlidir.

İmmünomodülatörler

1. Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin, B hücre reseptörü ve Toll like reseptör (TLR) inhibisyonunun yanı sıra hücre içi TLR-3 ve-7 aktivasyonunun inhibisyonu ile immün

yanıtı düzenler. *Stimulator of Interferon genes* (STING) yolağına müdahale ederek anti-tip 1 interferon etkisini artırır. Bir immünsüpresif değildir ve bu yüzden de enfeksiyon riskini arttırmaz.

Hidroksiklorokin, SLE tedavisinin temel taşıdır ve sağkalımı arttırdığı gösterilen tek ilaçtır. G6PD eksikliklerinde kontraendikedir ve kontraendike olmadıkça her hastada kullanılmalıdır. Hidroksiklorokin 4-6,5 mg/kg/gün; maksimum 400 mg/gün dozunda kullanılır. Özellikle cilt bulguları ve artriti iyileştirir. SLE alevlenmelerini, kardiyovasküler olayları ve nöropsikiyatrik lupus gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir. Hidroksiklorokin'in tromboz riskini azalttığı ve kemik yoğunluğu üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Retina toksisitesi açısından hastaların yıllık göz muayenesi yapılmalıdır. Yan etki olarak hiperpigmentasyon meydana gelebilir.

2. Vitamin D

D vitamini, immünomodülatör etkileri nedeniyle, yetersizliği veya eksikliği olan tüm SLE hastalarına takviye edilmelidir. Aynı zamanda yapılan çalışmalar in vitro olarak, D vitamininin antiinflamatuvar, anti-proliferatif ve antifibrotik olduğunu göstermiştir. SLE'li hastalarda, D vitamini eksikliği, artan hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Önemli olarak, D vitamini takviyesi, bir gözlemsel kohortta ve randomize kontrollü bir çalışmada gösterildiği gibi, proteinürinin azalması, daha yüksek kompleman düzeyleri ve hastalık aktivitesindeki iyileşmeyle ilişkili bulunmuştur.

Sitotoksik immünsupresanlar

1- Azatiyopürin

Azatiyopürin bir pürin analogudur. İn-vivo olarak 6-merkaptopürine, ardından tioinosinik asit ve 6-tiyoguanine dönüştürülür; DNA ve RNA sentezini inhibe eder. Hem B hem T hücre fonksiyonlarını hem de antikor üretimini baskılar. Azatiyopürin, 1960'ların sonlarından itibaren renal ve ekstrarenal lupusta yaygın olarak kullanılmaktadır. İki küçük randomize çalışmada, şiddetli böbrek veya merkezi sinir sistemi hastalığı olan hastalar da dahil olmak üzere mortaliteyi, alevlenme oranını ve kortikosteroid kullanımını azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, kör olmayan randomize kontrollü bir çalışma,

mikofenolatın, hastalık aktivitesini kontrol etmek ve alevlenmeleri (renal ve ekstrarenal) önlemek için Azatiyopürinden daha üstün olduğunu göstermiştir. Ayrıca, fetüste 6-MMP metaboliti üretilmediğinden hamilelik sırasında renal ve ekstrarenal hastalıkları kontrol etmek için mükemmel bir seçimdir.

2- Metotreksat

Metotreksat, dihidrofolat redüktaza geri döndürülemez şekilde bağlanarak, pürin sentezini azaltır ve DNA sentezi, onarımı ve replikasyonunu bozar. Randomize çalışmalar ve çeşitli gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, metotreksatın eklem ve cilt hastalığı için etkili olduğunu ve anti-dsDNA ve kompleman seviyelerini iyileştirdiğini göstermiştir.

3- Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat T ve B hücrelerindeki guanozin nükleotidlerinin proliferasyonu inhibe eder. İnflamasyon olan dokuya lenfosit ve monosit akımını baskılar. Mikofenolat, lupus nefritinin hem indüksiyon hem de idame tedavisinde etkilidir. Açık etiketli randomize kontrollü bir çalışmada mikofenolat ile tedavi edilen hastaların %22,5'inin, siklofosfamid grubunda ise %5,8'inin, 24 haftada tam renal remisyona sağladığını göstermiştir. Daha büyük bir lupus nefrit indüksiyon çalışması, siklofosfamide kıyasla mikofenolatın benzer etkinliğini göstermiştir. Bununla birlikte, mikofenolat daha iyi bir güvenlik profiline sahiptir. Ayrıca mikofenolatın nefrit nökslerini önlemede azatiyopürinden daha üstün olduğu da gösterilmiştir.

4- Kalsinörin inhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri, kalsinörinin inhibisyonunu sağlayarak T hücrelerini hedef alır. Böylece, aktif T hücrelerinin nükleer faktörü gibi transkripsiyon faktörlerinin (NFAT) translokasyonu önlenerek IL-1b, IFN- γ , IL-6 ve IL-10'un azaltılmasıyla T hücrelerinin inhibisyonu sağlanır. Bununla birlikte, B hücresi aktivasyonu ve immünoglobulin üretimi de bozulur. Ayrıca kalsinörin inhibitörlerinin, podositleri stabilize ederek, mezenjiyal proliferasyonu azalttığı ve proteinüriyi iyileştirdiği gösterilmiştir. Kalsinörin inhibitörleri, lupus nefritinin idame tedavisinde ve nakil yapılan hastalarda nakil reddini önlemek için kullanılmaktadır. Takrolimusun yan etki profili siklosporine göre daha azdır.

5- Siklofosfamid

Siklofosfamid, T ve B hücrelerini ve antikör üretimini baskılayan bir alkille-yici ajandır. Hayatı ve organı tehdit eden durumlarda remisyon indüksiyonu için kullanılabilir. Özellikle lupus nefritinde, vaskülitte ve merkezi sinir sistemi tutulumunda faydalıdır. İntravenöz formu oral formundan daha etkilidir. Kemik iliği baskılanması, gonadal baskılanma, saç dökülmesi ve hemorajik sistit görülebilen komplikasyonlarıdır. Erken gonadal yetersizliğe sebep olabilir ancak prepubertal hastalar daha az risk altındadır.

Biyolojik ajanlar

1- Rituksimab

Ritüksimab, periferik B hücrelerinin tükenmesine yol açan bir anti-CD20 monoklonal antikordur. Birçok gözlemsel çalışma SLE’de fayda gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak renal ve renal olmayan lupusta yapılan iki büyük randomize plasebo kontrollü çalışma birincil sonuçlarını karşılayamadığı için sonlandırılmıştır. B hücrelerinde tükenme, tedavi edilen hastaların yaklaşık %90’ında elde edilmiş, anti-dsDNA titrelerinin azaldığı ve C3 ve C4 seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir. Daha ileri analizler, rituksimabın proteinüriyi 18 ayda tek başına mikofenolattan daha iyi azalttığını ve ayrıca siklofosfamid ihtiyacını azalttığını göstermiştir. Hayatı ve organı tehdit eden durumlarda standart immünsupresif tedaviye yanıt alınamadığında ya da intolerans durumunda, dirençli olgularda önerilmektedir. Özellikle dirençli hematolojik tutulumu olan olgularda önerilmektedir

2- Belimumab

Belimumab, çözünür B lenfosit stimülatörünün (*Bylis, BAFF*) B hücrelerine bağlanmasını önleyen bir insan immünglobulin G1 monoklonal antikordur. Şu anda böbrek dışı SLE tedavisi için onaylanmış tek biyolojik ajandır. Belimumab FDA tarafından standart tedaviye rağmen aktif, otoantikör pozitif SLE erişkin hastalarda ek tedavi olarak onaylanmıştır. Özellikle ağır cilt ve eklem tutulumunda faydalı olduğu gösterilmiştir.

Faz III çalışmalarda, intravenöz veya subkütan belimumab ile birlikte standart tedavi, hastaların genel durumunu kötüleştirmeden veya yeni organ sis-

temlerinde önemli hastalık aktivitesi geliştirmeden; genel hastalık aktivitesini azaltmak, alevlenmelerin insidansını ve şiddetini azaltmak açısından etkili bulunmuştur. Belimumab ayrıca steroid tedavisinin azaltılmasına olanak sağlanmasıyla, yaşam kalitesi ve yorgunlukta klinik olarak anlamlı iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Belimumab, düşük immünojenisite oranları ile klinik çalışmalarda genellikle iyi tolere edilmiştir.

3- Anifrolumab

Tip 1 interferon sinyalleşmesine tip I IFN- α / β / ω reseptörü (IFNAR) aracılık eder. Anifrolumab, IFNAR'ı bloke eden bir monoklonal antikordur. Üç yüz beş SLE hastası ile yapılan faz 2b çalışmasında, anifrolumab kullanan hastaların oral kortikosteroidler ihtiyacının azalması, anti-dsDNA titrelerinde azalma ve C3 seviyelerinde yükselme sağlandığı, hem cilt hem de eklem tutulumunda olumlu yanıt alındığı görülmüştür. İnfluenza ve herpes zoster da dahil olmak üzere hafif bir viral enfeksiyon riski tespit edilmiştir. Bununla birlikte, birinci faz III çalışması şu anda devam etmektedir.

Aşılama

SLE hastaları hem hastalığın doğası hem de kullanılan ilaçlar nedeniyle enfeksiyon açısından yüksek risk altındadır. Bu nedenle doğru ve zamanında aşılama bu hastalar için oldukça önemlidir. SLE'li bir hastada, kontrendike değilse, tedaviye başlamadan önce özellikle Pneumococcus, Meningococcus ve Haemophilus influenza gibi kapsüllü organizmalara karşı aşılama önerilmektedir. İmmüsuprese ilaç alan SLE'li çocuklarda canlı veya zayıflatılmış canlı aşılar kontrendike olabilir. Yıllık influenza aşısı her türlü DMARD ve biyolojik ajan kullanan hastada önerilmektedir. SLE'li hastalarda servikal kanser insidansının arttığı gösterilmesi nedeniyle adolesanlar kız hastalara HPV aşısı mutlaka önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). Ann. Rheum. Dis 2007; 66: 1168– 1172.

2. An J, Woodward JJ, Sasaki T, Minie M, Elkon KB. Cutting Edge: Antimalarial Drugs Inhibit IFN- β Production through Blockade of Cyclic GMP-AMP Synthase–DNA Interaction. *Journal of Immunology* 2015; 194: 4089–4093.
3. Cambridge G, Isenberg DA, Edwards JCW, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: relationships among serum B lymphocyte stimulator levels, autoantibody profile and clinical response. *Ann. Rheum. Dis* 2008; 67: 1011–1016.
4. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis, *N. Engl. J. Med* 2000; 343: 1156–1162.
5. Cooper GS, Parks CG. Occupational and environmental exposures as risk factors for systemic lupus erythematosus. *Current Rheumatology Reports* 2004; 6: 367–374.
6. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies., *Lupus* 2013; 22: 1286–1294.
7. Deng Y, Tsao BP. Advances in lupus genetics and epigenetics. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 482–492.
8. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 736–745.
9. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 713–723.
10. Fox R, Anti-malarial drugs: possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development. *Lupus* 1996; 5: 4–10.
11. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an Anti–Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus, *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69: 376–386.
12. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3918–3930.
13. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Science Translational Medicine* 2011. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201.
14. Generali E, Ceribelli A, Stazi MA, Selmi C. Lessons learned from twins in autoimmune and chronic inflammatory diseases. *Journal of Autoimmunity* 2017; 83: 51–61.
15. Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1788–1796.

16. Groot N, Graeff N, Marks SD, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1965-1973. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211898
17. Grootsholten C, Ligtnerberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney International* 2006; 70: 732–742.
18. Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 9813–9818.
19. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *J Pediatr.* 2018; 196: 22-30.
20. Herrinton LJ, Liu L, Goldfien R, Michaels MA, Tran TN. Risk of Serious Infection for Patients with Systemic Lupus Erythematosus Starting Glucocorticoids with or without Antimalarials. *J. Rheumatology* 2016; 43: 1503–1509.
21. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism* 1997; 40: 1725.
22. Hollander MC, Sage JM, Greenler AJ, et al. International consensus for provisions of quality-driven care in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1416-1423.
23. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology* 2010; 6: 538-546.
24. Lan L, Han F, Chen J, Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis, *J. Zhejiang Univ. Science B.* 2012; 13: 731–744.
25. Lehman T, Nuruzzaman F, Taber S. Systemic lupus erythematosus: etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and management. In: Sarzi Puttini F (ed). *Handbook in systemic autoimmune diseases. pediatrics in systemic autoimmune diseases.* Oxford, UK: Elsevier; 2016: 173- 189.
26. Li X, Ren H, Zhang Q, et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis, *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2012; 27: 1467–1472.
27. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley KA, Drenkard C, The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002–2004: The Georgia lupus registry. *Arthritis Rheumatology* 2014; 66: 357–368.
28. Lo MS. Monogenic Lupus, *Current Rheumatology Reports* 2016; 18: 1–7.
29. Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Scand. J. Rheumatol* 2007; 36: 329–337.

30. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism* 2012; 64: 2677–2686.
31. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology* 2002; 16: 847–858.
32. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996; 5: 16–22.
33. Rekvig, O.P., Van der Vlag, J. The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 301–311.
34. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Pijoan J-I et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 577–583.
35. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Ann. Rheum. Dis* 2010; 69: 20–28.
36. Schwartz N, Goilav B, Putterman C. The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 502–509.
37. Symmons DP. Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus*. 1995; 4: 176–178.
38. Szejnbok M, Stewart A, Diamond H, Kaplan D. Azathioprine in the treatment of systemic lupus erythematosus. A controlled study, *Arthritis Rheumatology* 1971; 14: 639–645.
39. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism* 1982; 25: 1271–1277.
40. Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM, et al. International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521–530.

JÜVENİL DERMATOMİYOZİT

Dr. Ümmüşen KAYA AKCA*, Dr. Yelda BİLGİNER**

Giriş

Jüvenil dermatomiyozit (JDM); çocukluk çağı idiyopatik inflamatuvar miyopatileri arasında en sık görülen hastalıktır. Proksimal kas güçsüzlüğü ve cilt bulguları ile karakterizedir. Deri ve kas tutulumunun yanı sıra eklemleri ve diğer organ sistemlerini de etkileyebilir.

Epidemiyoloji

JDM insidansı, 2-4/1.000.0000 çocuk olarak bildirilse de ırklar arasında farklılık göstermektedir. Ülkemizdeki insidansı ile ilgili net bir veri yoktur. Hastalık çocuklarda herhangi bir yaşta bulgu verebilmekle birlikte, 5-10 yaş aralığında ve kızlarda daha sık izlenmektedir. Hastalık bulgularının 7 yaş civarında daha sık izlendiği rapor edilmiştir.

Etiyopatogenez

Jüvenil dermatomiyozitin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik olarak yatkın kişilerde çevresel faktörlerin otoimmün yanıtın tetiğini çektiği düşünülmektedir.

Genetik faktörler

Bazı doku grup antijen (HLA) bölgelerinin JDM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Belirli HLA allelleri; B8, DRB1*0301, DQA1*0501 ve DQA1*0301 bu hasta grubunda daha sık izlenmiştir. HLA genleri dışındaki proinflamatuvar

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

sitokin genlerinden TNFa, IL-1a ve IL-1b gibi bazı lokusların da JDM için risk faktörü olduğu belirtilmiştir. TNF alfa genindeki TNF308A polimorfizminin, hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İmmün mekanizmalar

JDM gelişimine hem hücrel hemde humoral bağışıklık sistemi bileşenleri katkıda bulunur. Hastalık patogeneğinde ilk basamaktaki olaylar net bilinmese de, kas kapiller endotelyumuna immün yanıt gelişmesi, plazmasitoid dendritik hücrelerin infiltrasyonu sonucu tip I interferon (IFN) yanıtı oluşması, miyofibrillerin üzerinde MHC sınıf I ekspresyonunun “*up-regülasyonu*”nun ana olaylar olduğu düşünülmektedir. İmmün kompleks aracılı vaskülopatide, kompleman aktivasyonu ve immün kompleksi birikimi (IgM, IgG, C3, membran atak kompleksinden bir veya birkaçı) gösterilmiştir. Patogenezdeki bir diğer tetikleyici etken, kas liflerinin hücre yüzeyi üzerinde MHC sınıf I antijeninin “*up-regülasyonu*”dur. Normal kas hücreleri MHC sınıf I antijenlerini eksprese etmezler, ancak JDM hastalığında bu antijenler güçlü bir şekilde eksprese edilir. Miyofibrillerde MHC sınıf I’in ekspresyonu endoplazmik retikülumdaki stres cevabı ile ilişkilidir. Katlanmamış protein yanıtı ve nükleer faktör (NF)- κ B ve ubiquitin proteazom yolağının aktivasyonu, kas proteinlerinin ubiquitinasyonuna ve kas hasarına neden olur. Miyofibrillerde MHC sınıf I ekspresyonundan sonra, baskın olarak plazmasitoid dendritik hücreler olmak üzere CD4 + T lenfositleri, B hücreleri ve makrofajların dahil olduğu perivasküler ve perimisyal infiltrasyon gelişir. Aktive olmuş plazmasitoid dendritik hücrelerin baskınlığı, birçok interferon ile regüle edilmiş gen ve kemokinin aktivasyonu sonucu karakteristik bir tip I IFN yanıtı ile sonuçlanır. Tip I IFN, MHC sınıf I’in miyofibrillerde ekspresyonunu, T hücresinin hayatta kalmasını ve aktivasyonunu sağlayarak bu süreci destekler. T hücre yanıtında ise, CD4 + T lenfositlerinin bir alt kümesi olan Th17 hücrelerinin ekspresyonu izlenmektedir. Th17 hücrelerinin tutulumu ayrıca, IFN yanıtı ve aktif hastalık ile ilişkili olan IL-6 ve IL-17’nin indüksiyonuna yol açmaktadır.

Jüvenil dermatomiyozitli hastaların kas ve deri biyopsilerindeki lenfoid agregatlarda aktif B hücrelerinin ve plazma hücrelerinin bulunması, patogeneizde B hücresi ve otoantikorların önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Otoantikorlar JDM hastalığında sık izlenmektedir ve iki gruba ayrılmaktadır (Tablo I).

Tablo I. Juvenil dermatomiyozitte izlenen otoantikorlar: *

	Otoantikorlar	Sıklık	Klinik Özellikleri
MAA	Anti-Ro (SSA)	%6 JDM %14-25 Overlap miyozit	- Uzun süreli takipte kötü prognoz ile ilişkili
	Anti-La (SSB)	%2-12 Overlap miyozit	- İdiopatik inflamatuvar miyopatiler ile önemli ilişki tanımlanmamış
	Anti-U1-RNP	%3-8 JDM/JPM %25-40 Overlap miyozit	- Polimiyozit ve overlap polimiyozit fenotipi - İleri yaş hastalık başlangıcı
	Anti-PM-Scl	%3-5	- Overlap miyozit özellikle overlap skleroderma fenotipi - Erişkinde raynaud, interstisyel akciğer hastalığı ve artrit ile ilişkili - Kalsinozis ve lipoatrofi ile ilişki tanımlanmış
MSA	Anti- Ku	%9-19 Overlap miyozit	- Overlap konnektif doku hastalığı - Artmış artralji, Raynaud, ILD ve kas-iskelet sistemi bulguları
	Anti-TIF1 (Anti-p155/140)	%18-35 (Beyaz ırkta daha sık)	- Cilt lezyonları şiddetli (fotosensitif cilt döküntüleri, cilt ülserleri) - Erişkinde malignite riski yüksekken çocuklarda nadir
	Anti- NXP2 (Anti- MJ)	%15-25 (Beyaz ırkta daha sık)	- Ciddi hastalık seyri - Kalsinozis, kas atrofisi sık - Kas tutulumuna bağlı disfoni ve disfaji
	Anti-MDA5	%6-38	- Hızlı progresif interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili - Cilt ülserleri ile ilişkili
	Anti-Mi2	%4-10 (Beyaz olmayan ırkta özellikle Hispaniklerde sık)	- Tipik cilt bulguları ile gider (heliotropik döküntü, gotttron papülleri gibi) - Tedaviye yanıt iyidir ve interstisyel akciğer hastalığı riski düşüktür.
	Anti- SAE	%6-8 Avrupa kohortunda %-2 Asya kohortunda	- Cilt bulguları baskın - Başlangıçta amiyopatik olup kas tutulumu sonra çıkabilir.
	Anti-aminoasıl tRNA sentetaz (Jo-1 sentetaz ve non-Jo-1 sentetaz)	%2-4	- İnterstisyel akciğer hastalığı ile sık ilişkilidir. - Ateş, artrit, raynaud, makinist eli ile birlikteliği sık
	Anti-SRP	%2 (Siyah ırkta daha sık)	- Juvenil polimiyozitte daha sık - İlerleyici hastalık seyri, artmış kas tutulumu, yüksek CK değerleri, tedaviye direnç. - Nekrotizan miyopati ile ilişkili - Kardiyak tutulum ile ilişkili olabileceği bildirilmiş.
	Anti-HMGCR	%~1	- Polimiyozitte daha sık - Kas güçsüzlüğü ve disfaji riski yüksek

MSA: Myositis spesifik otoantikodlar; MAA: Myositis ilişkili otoantikodlar; SSA: Sjögren's syndrome-related antigen A; SSB: Sjögren's syndrome-related antigen B; Anti-U1-RNP:

*Anti-nuclear ribonucleoprotein (anti-nRNP) antibodies; Anti-PM-Scl: Polymyositis-scleroderma related antibodies; Anti-TIF1: transcription intermediary factor 1-gamma antibodies; Anti- NXP2: antinuclear matrix protein 2 antibody; Anti-MDA5: melanoma differentiation-associated protein 5 antibody; Anti- SAE: anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme; Anti-SRP: signal-recognition particle antibodies; Anti-HMGCR: Anti-HMG-coenzyme A reductase; ANA: Antinuclear antibody; RF: Rheumatoid factor. *43 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.*

- 1) Miyozit spesifik antikorlar (inflamatuvar miyopatili hastalara spesifik)
- 2) Miyozit ilişkili otoantikorlar (inflamatuvar miyopatili hastalara spesifik değildir, otoimmün hastalıklar ve overlap sendromlarında da izlenebilir)

Çalışmalarda JDM tanılı hastaların yaklaşık %70’inde miyozit spesifik veya miyozit ilişkili antikorlardan bir veya daha fazlasının olduğu gösterilmiştir. Miyozit otoantikorlarının hastalık patogenezindeki rolü belirsiz olmasına rağmen, bu otoantikorların klinikle güçlü ilişkisi gösterilmiştir. Miyozit hastalarına özgü otoantikorlar, klinik hastalığın başlangıcından önce bulunur. Titre ile hastalık aktivitesi arasında ilişki vardır ve hastalık remisyona girdiğinde titre azalabilir.

Çevresel faktörler

Üç büyük kohort çalışmasında, JDM semptomlarının başlangıcından üç ile altı ay önceki dönemde öncü bir üst solunum yolu enfeksiyonu veya gastrointestinal hastalık sıklıkla izlenmiştir. *Coxsackie virus, influenza, A grubu streptokok, Toxoplasma gondii, Parvovirus B19, hepatit B virüsü, Epstein-Barr virüsü, Borrelia burgdorferi ve Leishmania* ile enfeksiyon sonrası gelişen JDM vakaları bildirilmiştir. Fakat, JDM hastalarının etkilenen kaslarında polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak viral genom varlığı araştırmaları olumsuz sonuç vermiştir. Bir başka teori ise β -hemolitik streptokokların M5 proteini ve insan iskelet kası miyozin arasındaki moleküler benzerliğin immünolojik yanıtı neden olarak JDM patogenezinde rol oynayabileceğidir.

JDM başlangıcı ile çevresel maruziyet hakkında çok az bilgi mevcuttur. İlaçlar, aşılarda, stres, ultraviyole ışınlarının hastalığı tetiklediğine dair çalışmalar mevcuttur. İlaçlar arasında statinler, “caine” anestezikleri ve büyüme hormonu te-

davisinin JDM ile ilişkisi gösterilmiştir. İlaç kesimi ile iyileşme izlenip, ilacın tekrar başlanması ile de bulgular tekrar etmiştir. JDM hastalarında sıklıkla cilt bulguları ışığa duyarlıdır. Genç hastalarda, hastalık başlangıcından önce ultraviyole maruziyeti, özellikle kızlarda ve anti-p155 / 140 (TIF-1) otoantikorları olan hastalarda JDM riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, enfeksiyöz olmayan etkenlerin patogenezdaki yeri halen bilinmezliğini korumaktadır.

Klinik Bulgular

Klasik JDM tablosunda genellikle tanıdan üç ile altı ay öncesinde başlayan halsizlik, kolay yorulma, kas güçsüzlüğü, ateş ve döküntü izlenir. Başlangıç genellikle ilerleyici kas güçsüzlüğü ve ağrı gelişimi ile sinsidir; ancak çocukların yaklaşık üçte birinde daha akut bir başlangıç meydana gelebilmektedir.

Kas iskelet sistemi bulguları

Kas güçsüzlüğü ağırlıklı olarak proksimaldir ve boyun fleksörleri, omuz kemeri ve kalça fleksörlerini etkileyen simetrik tutulum yaygındır. Bulgular erken dönemde hafif olabilir ve yorgunluk ile karıştırılabilir. Ancak, kas zayıflığı ilerleyicidir ve çocuklar başının üzerindeki nesneleri kaldırmak, saçını taramak, yüzünü yıkamak, merdiven çıkmak ve yataktan kalkmakta zorluk çekerler. Boyun kas güçsüzlüğü, çocukların başını yastıktan kaldırmakta güçlük çekmesine neden olabilir. Küçük çocuklar sık sık düşebilirler. Miyalji sık görülür ve bas-kın semptom olabilir. Alt ekstremitte kas zayıflığı veya pelvik kuşak zayıflığını değerlendirmek için Gower's bulgusu olup olmadığına bakılabilir. Zayıflık ilerledikçe, distal kaslar tutulabilir ve bu da zayıf kavrama gücüne neden olur. Hastaların kas gücü muayeneleri mutlaka muayene sırasında kaydedilmelidir. JDM tanılı hastalarda artralji ve deformite bırakmayan geçici artrit eşlik edebilir. Özellikle el eklemlerinin simetrik poliartiküler tutulumu sıktır.

Palatal ve krikofaringeal kas güçsüzlüğü disfoniye, yutma güçlüğüne, yiyeceklerin nazofarenkse reflüsüne ve hatta trakeal aspirasyona neden olabilir. Üst ösefagusun tutulumu, tipik olarak yeme veya içme sırasında öksürük ile ortaya çıkan disfajiye yol açabilir. Hastalarda hastalık aktivitesinden bağımsız olarak asemptomatik disfonksiyonel yutma olabileceği gösterilmiştir. Bu

nedenle özellikle semptomu olan JDM'li çocukların yutma işlev bozukluğu açısından objektif olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

Cilt bulguları

Başvuru anında hastaların % 72.9-100'ünde karakteristik cilt bulguları bildirilmiştir. Kas güçsüzlüğü ile eş zamanlı olarak veya sonrasında izlenebilir. JDM hastalığının en sık görülen ve karakteristik özellikleri göz kapaklarının heliotrop renk değişikliği ve Gottron papülleridir (Resim 1). Klasik heliotrop döküntüsü, üst göz kapaklarında, kırmızımsı morumsu bir renk değişikliği olarak ortaya çıkar. Malar döküntü, göz kapakları ve yüzde ödem heliotrop döküntüsüne eşlik edebilir (Resim 2). Gottron papülleri, eklemelerin ekstansör yüzeyleri üzerindeki simetrik, parlak, morumsu veya soluk olabilen eritematöz papül veya plaklardır. Sıklıkla metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemelerde izlenmekle birlikte, dirseklerin ve dizlerin ekstansör yüzeyleri ve daha az sıklıkla malleoller de dahil olabilir.



Resim 1. Gottron papülleri.
(Hasta ve ailesinden izin alınarak paylaşılmıştır)



Resim 2. Malar döküntü. (Hasta ve ailesinden izin alınarak paylaşılmıştır)

Gottron bulgusu ise aynı bölgelerde görülebilen maküler eritemdir. Periungual cilt ve kapiller yatak anormallikleri de JDM tanılı hastaların %35-90'ında mevcuttur. Bazı çalışmalarda azalmış kapiller yoğunluk ile şiddetli kronik

hastalık seyri, kütanöz ülserasyon veya kalsinozis gelişimi arasında bir ilişki bulmuştur. Bu hastaların takibinde düzenli kapilleroskopi yapılması önerilmektedir.

JDM tanılı hastalarda ultraviyole ışığa maruz kalmaya bağlı ciltte duyarlılık gelişebilir. Cildin güneşe maruz kalan bölgelerinde genel eriteme neden olabilir. Göğüs ve boyun üzerindeki eritem “şal işareti” olarak bilinir.

Kalsinozis

JDM tanılı çocukların %12-47’sinde görülür. Kalsinozis başlangıçta mevcut olabileceği gibi hastalık kontrol edilmezse daha sonra da gelişebilir. Kalsiyum, yüzeysel plaklar veya nodüller olarak, genellikle subkütan dokularda veya kasların etrafındaki fasyada birikir (Resim 3). Kalsinozis ağrılı olabilir, steril inflamasyon içerebilir ya da ikincil olarak enfekte olabilir. Kas veya eklem düzlemlerinde birikirse eklem hareketini sınırlayabilir. Kalsinozis için risk faktörleri arasında tanı gecikmesi, tedavi edilmeyen hastalık süresi, aktif hastalık süresi, yetersiz tedavi, altta yatan kalp veya akciğer hastalığı, erkek cinsiyet, tanıdan sonra uzun süreli kalıcı hastalık aktivitesi ve bazı otoantikörler (anti-NXP-2 ve anti PM-Scl) yer almaktadır.



Resim 3. Kalsinozis. (Hasta ve ailesinden izin alınarak paylaşılmıştır)

Lipodistrofi

Subkütan yağ dokusunun yavaş, ilerleyici ve simetrik kaybı ile karakterize lipodistrofi, hastaların %10-14'ünde rapor edilmiştir. JDM'nin lipodistrofi ile ilişkili en yaygın sistemik otoimmün hastalık olduğu düşünülmektedir. Bu bozukluk yaygın, parsiyel (ekstremitelerde yağ doku kaybı) veya fokal (özellikle üstteki kalsinozis bölgelerin altında bölgesel yağ doku kaybı) olarak izlenebilir. Lipodistrofi, insülin direnci veya diğer metabolik anormallikler ile ilişkili olabilir.

Kardiyopulmoner bulgular

JDM'li hastalarda perikardit, endokardit ve kardiyak aritmilerin varlığı bildirilmiştir. En sık saptanan kardiyak anormallik spesifik olmayan sinüs taşikardisidir. Bu hasta grubunda eşlik eden üfürüm veya kardiyomegali de raporlanmıştır. Uzun dönem komplikasyon olarak steroid tedavisine sekonder hipertansiyon gelişebilir. Tanıda EKG ile kardiyak değerlendirme ve tüm hastalar için ekokardiyografi yapılması önerilmektedir. Kardiyak tutulum riski yüksek olan hastalarda (hipertansiyon, tanıdan bir yıl sonra yüksek hastalık aktivitesi, uzun süreli yüksek kortikosteroid kullanımı veya kronik devam eden aktif hastalık) tekrarlanan kardiyak değerlendirme düşünülmelidir.

Akciğer tutulumu (interstisyel akciğer hastalığı) hastaların yaklaşık %8'inde görülür ve sıklıkla asemptomatiktir. Semptomatik olanlarda efor dispnesi izlenebilir. Morbidite ve mortaliteye neden olabilmesi nedeniyle tüm çocukların tanıda solunum fonksiyon testlerinin (karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümü de dahil olmak üzere) değerlendirilmesi gerekmektedir. Anormal restriktif paterni olanlarda, ilave testler gereklidir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, JDM'de interstisyel akciğer hastalığının saptanması için invazif olmayan ve duyarlı bir testtir. Özellikle miyozit hasar indeksi skoru yüksek olanlarda ve anti-RNA sentetaz ve anti-MDA5 antikorları pozitif olan hastalarda akciğer fonksiyonunun düzenli olarak değerlendirilmesi önemlidir.

Diğer sistem bulguları

Sistemik vaskülitik tutulumla bağlı bulgular çocuklarda nadir olarak görülebilmektedir. Gastrointestinal sistemde kas tutulumu dışında vaskülitik tutulu-

ma bağılı ülserler, perforasyon veya kanama görülebilir. Bunun dışında gözde periorbital şişliği olan vakalarda küçük damar tıkanıklıklarına bağlı retinal sinir hasarı, optik atrofi gelişebilir. Santral sinir sistemi tutulumu izlenen vaka sunumları bildirilmiştir. Sistemik vaskülitik tutulum varlığında yoğun tedavi ihtiyacı gerekmektedir.

Laboratuvar Bulguları

Çocukluk çağında dermatomiyozitten şüphelenilen hastalarda kas enzimleri, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), miyozite özgü ve miyozit ilişkili antikorlar, tam idrar tetkiki, böbrek fonksiyonu ve karaciğer fonksiyon testleri, tırnak yatağı kapilleroskopik incelemesi, EKG ve EKO görüntülemeleri, solunum fonksiyon testleri, kas manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), kas biyopsisi (özellikle döküntü yokluğunda/atipik prezentasyon varlığında), elektromiyografi (EMG) testi (özellikle nöromusküler kavşak bozukluğu veya nöropati şüphesi varsa), abdominal ultrasonografi görüntülemesi yapılması önerilmektedir. Cilt bulgularının olmadığı vakalarda ayırıcı tanıda yer alan enfeksiyonlar, endokrin bozukluklar (tiroid fonksiyon bozuklukları, elektrolit dengesizlikleri, vitamin D eksikliği), metabolik ve mitokondriyal miyopatiler için diğer tetkiklerin yapılması önerilmektedir.

Kas enzimleri

Kas enzimlerinin serum seviyeleri tanı ve tedavinin etkinliğini izlemek için önemlidir. Enzim yükselme paterninde bireysel değişiklikler gözlenebilir. Bu nedenle, erken hastalıkta aspartat aminotransferaz (AST), kreatin kinaz (CK), laktat dehidrojenaz (LDH) ve aldolazın, temel bir değerlendirme elde etmek için ölçülmesi tavsiye edilir. Genel olarak, ilk önce CK düzeylerinde değişiklikler meydana gelir ve tedaviye başladıktan birkaç hafta sonra normal aralığa düşer; aldolaz veya LDH seviyeleri en son cevap veren gruptur. Hastalık alevlenmelerinin en iyi AST ve LDH kombinasyonu ile tahmin edildiği ve CK'nın miyozit alevlenmesini göstermede kötü bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Tüm kas enzimlerinin serum seviyeleri genellikle kas kuvvetinde iyileşme öncesi üç ile dört hafta önce azalır ve klinik nüksetmeden beş ila altı hafta önce yükselir.

Serum konsantrasyonundaki yükselme derecesi CK için normalin 1,5 ile 15 katı ve aldolaz, LDH, AST ve alanin aminotransferaz (ALT) için normalin 1,3 ile 5,5 katı arasında değişir. CK düzeyi her zaman hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. Hastaların %20'sinden fazlası başvuru sırasında normal CK'ya sahiptir ve devam eden aktif hastalığa veya daha sonra hastalık seyrinde aktivasyona rağmen kas enzimleri normal olabilir.

Diğer laboratuvar incelemeleri

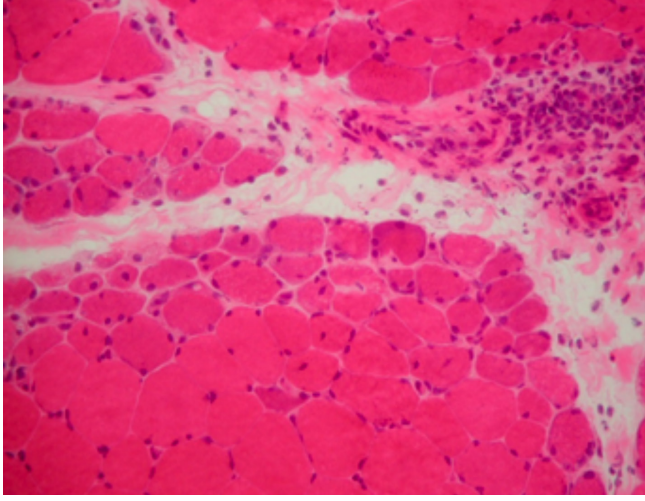
İnflamatuvar belirteç (ESH, CRP) incelemeleri yapılmalıdır, ancak bu incelemeler aktif hastalığa rağmen normal sonuçlanabilir. Antinükleer antikorların, JDM'li hastaların % 41-72 arasında değişen sıklıkta pozitif olabileceği bildirilmiştir. Miyozit spesifik ve miyozit ilişkili otoantikorlar tanı amaçlı kullanılsa da klinikle güçlü ilişkisi nedeniyle önemlidir.

Elektromiyografi (EMG)

EMG tanı için zorunlu değildir. Bazen JDM tanısını doğrulamak, şiddetini değerlendirmek ve kas biyopsisi için en iyi yeri seçmekte kullanılabilir. JDM tanısı şüpheli olgularda miyopatiyi nöropatiden ayırt etmede yardımcı olabilir.

Kas biyopsisi

Kas biyopsisi JDM tanısını doğrulamak için altın standart olarak kabul edilmektedir. Juvenil dermatomiyozitte kas biyopsisinde perifasiküler etkilenme, atrofik ve dejenere lifler ile perimisyal ve perivasküler mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir (Resim 4). Kas fibrillerinde MHC sınıf I ekspresyon artışı olur. Bununla birlikte, kastaki inflamasyon odakları düzensiz olabilir. EMG veya MRG biyopsi için bölgeyi lokalize etmekte yardımcı olabilirler. Klinik seyrin atipik olduğu durumlarda, özellikle cilt belirtilerinin yokluğunda kas distrofilerini ve mitokondriyal sitopatileri dışlamak için kas biyopsisi yapılması önemlidir. Kas biyopsisi invazif olması nedeniyle günümüzde daha az yapılmaktadır. Klasik cilt bulguları, proksimal kas güçsüzlüğü ve tipik MRG değişiklikleri olan hastalarda tanı için artık kas biyopsisi gerekli değildir.



Resim 4. *Jüvenil dermatomyozitte kas biyopsisinde perifasiküler etkilenme, atrofik ve dejene-re lifler ile perimisyal ve perivasküler mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu*

Radyolojik İncelemeler

Manyetik rezonans görüntüleme, tanıya yardımcı olmak veya hastalığı izlemek için kullanılabilir. T2 ağırlıklı STIR (“short tau inversion recovery”, yağ baskılanmış) görüntüleri kastaki ödemi ve subkütan doku, fasya ve ciltteki inflamasyonu gösterir. T1 ağırlıklı görüntüler kas atrofisini, fibrozisi ve yağ infiltrasyonunu tespit edebilir. Aktif miyozit en iyi yağ baskılanmış T2 ağırlıklı görüntülerle (serum kas enzimlerinde yükselme veya klinik olarak kas güçsüzlüğü olmasa bile) belgelenir.

Tanı ve ayırıcı tanı

Jüvenil dermatomyozit tanısı modifiye Bohan ve Peter kriterlerine göre koyulmaktadır (Tablo II). Bu kriterlerden bir tanesi cilt bulgularını yansıtır ve tanı için şarttır. Cilt bulgusuna en az üç kriter varlığının eşlik etmesi tanı koydurur. Ayırıcı tanı ise, jüvenil polimiyozit (JPM) dahil diğer inflamatuvar miyopati formları, enfeksiyöz miyopatiler, inflamatuvar olmayan miyopatiler, kas güçsüzlüğü yapabilen sistemik hastalıklar ve psoriasis gibi döküntüleri taklit edebilen hastalıkları kapsar. Karakteristik cilt lezyonlarının yokluğu ile tanımlanan JPM hastalığında başlangıç yaşı daha yüksektir (ortalama 12 yaş).

JPM tanılı hastalar daha şiddetli bir hastalık başlangıcı ve daha yüksek CK seviyelerine sahip olma eğilimindedir. Distal güçsüzlük, miyalji, Raynaud fenomeni, kilo kaybı, akciğer hastalığı ve kardiyak anomaliler daha sık izlenmektedir. JPM tanılı hastaların yaklaşık %50'sinde kronik bir hastalık seyri vardır ve yaklaşık %30'u tekerlekli sandalye kullanır. Kas biyopsisi genellikle diğer miyopatileri dışlamak ve kesin tanı için gereklidir. JDM veya JPM'nin başka bir sistemik bağ dokusu hastalığı ile örtüşmesi, hastaların %3-12'sinde görülür. En sık SLE, juvenil idiyopatik artrit ve skleroderma ile birliktelik izlenir. "Overlap" miyoziti olan hastalarda prognoz daha kötüdür. Raynaud fenomeni, interstisyel akciğer hastalığı ve periungual kapiller bulgular daha sık izlenmektedir. Karakteristik cilt bulgularının yokluğunda, çeşitli nöromusküler bozukluklar da ayırıcı tanıda yer almaktadır. Bunların dışında özellikle *influenza A, B* ve *Coxsackie virus* enfeksiyonları sonrası akut, geçici miyozit izlenebilir. Miyalji genellikle çok şiddetlidir ve takibinde tamamen iyileşir.

Kas yakınmaları ile başvuran hastalarda endokrin nedenler (hipotiroidi, hipertiroidi, hipoparatiroidi, hiperparatiroidi, Cushing sendromu ve adrenal yetmezlik), metabolik nedenler (vitamin D eksikliği, elektrolit dengesizlikleri, kronik böbrek yetmezliği gibi) ve metabolik hastalıklar ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Tablo II: Juvenil dermatomiyozit tanı kriterleri*

Dermatomiyozite ait karakteristik cilt bulgusu
Simetrik proksimal kas güçsüzlüğü
Kas enzim serum seviyelerinde yükselme
Kas biyopsi histopatolojisi
Manyetik rezonans görüntülemeye inflamatuvar miyozit bulguları
Elektromiyografide inflamatuvar miyopati ile uyumlu değişiklikler

*49 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Tedavi

Tedavinin ana hedefi; erken hastalık remisyonunu sağlamak ve inflamasyonu baskılamak için erken yoğun tedavidir. Erken ve yoğun tedavi ile organ hasarı

ve kalsinozis gibi hastalık komplikasyonları önlenabilir. JDM hastaları, hafif cilt döküntüsü ve kas güçsüzlüğünden solunum yetmezliği ve iç organ tutulumuna neden olan hayatı tehdit eden bir hastalığa kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Topikal takrolimus veya topikal kortikosteroidler, özellikle cilt lezyonlarının tedavisinde yardımcı olabilirler. JDM döküntüleri güneş ışığı ile tetiklenebildiği için güneş koruyucu kullanımı önerilmelidir. Uzun dönem steroid tedavisi kullanan bu grupta D vitamini desteği de önemlidir.

Glukokortikoidlerle erken ve yeterli tedavi, prognozun iyileştirilmesindeki en önemli basamaktır. Akut hastalık, glukokortikoidlerin baskılayıcı dozları ile tedavi edilmektedir. Çoğu merkez başlangıçta intravenöz metilprednizolon ve ardından oral glukokortikoidler ile tedaviye [genellikle 2mg/kg, (max:60 mg)] başlar. Bazı merkezler hafif hastalığı olanlarda daha düşük doz glukokortikoid tercih edebilmektedir. Tedavi, kas güçsüzlüğü, cilt bulguları ve kas enzimlerinin serum seviyelerinin takibi ile azaltılır. Tedaviye başlandıktan sonra konstitüsyonel bulgular kısa sürede düzelirken, kas enzimlerinin serum seviyeleri tedavinin ilk 1-2 haftasında önemli ölçüde azalmaktadır. Cilt bulgularında iyileşme öngörülemez, döküntünün seyri kas hastalığının seyrine paralel olmayabilir. Kas gücünde düzelme daha geç olmaktadır.

Steroid tedavisi ile metotreksat (MTX) kombinasyonu artık çoğu merkezde birinci basamak tedavi olarak yer almaktadır. Metotreksatın (steroid ile kombinasyon halinde) miyozit ve kalsinozis gibi komplikasyonları kontrol etmekte başarılı olduğu gösterilmiştir. Pediatrik Romatoloji Uluslararası Araştırma Örgütü (PRINTO) tarafından yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada prednizolon monoterapisi, prednizolon+metotreksat ve prednizolon+siklosporin A tedavileri ile karşılaştırılmıştır. Kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında hem metotreksat hem de siklosporin, kortikosteroid monoterapisine kıyasla daha iyi hastalık kontrolü sağlamıştır. Siklosporinin yan etkilerinin daha fazla görülmesi nedeniyle MTX daha üstün bulunmuştur. Ancak, MTX intoleransı olanlarda siklosporin A veya mikofenolat mofetil tedaviye alternatif olabilir. Siklosporin A ve mikofenolat mofetil tedavisinin refrakter hastalıkta da kas gücü ve cilt bulgularında düzelme gösterdiği raporlanmıştır.

Şiddetli hastalığı olan vakalar (ağır disfaji, cilt ülserleri, interstisyel akciğer hastalığı ve gastrointestinal perforasyon gibi) sıklıkla intravenöz siklofosfamid ile tedavi edilir. Yan etki profili nedeniyle, siklofosfamid ciddi veya

refrakter hastalığı olan hastalarda tercih edilmelidir. Dirençli hastalık için intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Birinci basamak tedaviye cevabı zayıf olanlarda tedaviye IVIG eklenmesinin daha iyi hastalık kontrolü sağlayabileceği belirtilmiştir. İmmünsüpresyon yapmaması ve hızlı etki etmesi avantajlarıdır. Bazı çalışmalarda başlangıç tedavisinde de kullanılabileceği raporlanmıştır. IVIG infüzyonları genel olarak iyi tolere edilmesine rağmen, yüksek düzeyde IgA içeren IVIG preparatları ateş, halsizlik, bulantı ve kusma şikayetlerine neden olabilmektedir. Küçük vaka serileri, özellikle belirgin kütanöz hastalığı olan veya kortikosteroid toksisitesi olanlarda tedaviye yardımcı olabileceğini göstermiştir. Refrakter hastalığı olanlarda anti-TNF ajanlar da düşünülebilir. JDM tedavi önerilerinde infliksimab veya adalimumab tedavileri etanersept tedavisinin üzerinde tutulmuştur. Dirençli vakalarda ritüksimab tedavisi de bir alternatiftir. Randomize kontrollü çalışmalarda tedaviye dirençli olan ve özellikle otoantikorları pozitif olan vakalarda etkili olduğu gösterilmiştir.

Hidroksiklorokin, JDM’de cilt lezyonlarının tedavisinde etkili bir ilaç olarak önerilmiştir. Klinisyenler hafif hastalık için prednizolon ve metotreksat ile kombinasyon olarak kullanma eğilimindedir, ancak ciddi hastalık için yaygın kullanılmamaktadır.

Prognoz

Dermatomiyozinin çocuklardaki prognozu erişkine göre daha iyidir. Erişkinlerde JDM’ye eşlik eden artmış malignite insidansı çocuklarda izlenmemektedir. JDM hastalığının prognozu son on yılda tedavide steroidlerin ana basamakta yer alması ile belirgin iyileşmiştir. Ancak, yine de bağ doku hastalıkları içerisinde kötü seyreden ve ciddi morbiditelerin izlenebildiği bir hastalık grubudur.

JDM’nin seyri üç kategoriye ayrılabilir:

- (1) Monosiklik; hastanın, teşhisten sonraki 2 yıl içinde aktif hastalık kanıtı olmadan remisyona ulaşması
- (2) Polisiklik; hastada belirli bir remisyondan sonra aktif hastalık nüksü
- (3) Kronik persistan; hastalığın 2 yıldan fazla aktif devam etmesi

Geniş hasta katılımının sağlandığı bir çalışmada hastaların %37'sinde monosiklik seyir izlenirken, hastaların %63'ünde ise kronik persistan veya polisiklik bir seyir izlenmiştir.

Erken hastalık özelliklerine dayalı hastalık prognozunun belirlenmesi zordur. Gottron papülleri ve periungual tırnak kıvrımı kılcal değişikliklerinin tanıdan sonraki ilk altı ay içinde devam etmesi, remisyon için daha uzun bir süre öngörmektedir. Teşhiste gecikme olmaması ve cilt bulgularının daha hafif olması monosiklik bir hastalık seyri ihtimalini arttırmaktadır. Tedavide gecikme ve yetersiz tedavi de kronik seyir açısından önemli risk faktörleridir. Kronik hastalık seyri olan hastalar kas hasarı, cilt bulguları ve kalsinozis için daha büyük risk altındadır.

KAYNAKLAR

1. Al-Mayouf S, Al-Mazyed A, Bahabri S. Efficacy of early treatment of severe juvenile dermatomyositis with intravenous methylprednisolone and methotrexate. *Clin. Rheumatol.* 2000; 19: 138–141.
2. Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. *J. Rheumatol.* 2000; 27: 2498–2503.
3. Baechler EC, Bilgic H, Reed AM. Type I interferon pathway in adult and juvenile dermatomyositis. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13: 249. doi: 10.1186/ar3531
4. Bellutti Enders F, Bader-Meunier B, Baildam E et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 329–340.
5. Bingham A, Mamirova G, Rother KI, et al. Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 70–86.
6. Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J. Pediatr.* 1983; 103: 882–888.
7. Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, et al. An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 990–993.
8. Christen-Zaech S, Seshadri R, Sundberg J, Paller SA, Pachman ML. Persistent association of nailfold capillaroscopy changes and skin involvement over thirty-six months with duration of untreated disease in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 571–576.

9. Dugan EM, Huber AM, Miller FW, Rider LG. Photoessay of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Dermatol. Online J.* 2009; 15: 1.
10. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008; 371: 2201-2212.
11. Guzmán J, Petty RE, Malleson PN. Monitoring disease activity in juvenile dermatomyositis: the role of von Willebrand factor and muscle enzymes. *J. Rheumatol.* 1994; 21: 739-743.
12. Harris-Love MO, Shrader JA, Koziol D, et al. Distribution and severity of weakness among patients with polymyositis, dermatomyositis and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 134-139.
13. Hasija R, Pistorio A, Ravelli A, et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multi- center PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3142-3152.
14. Huber AM. Update on the clinical management of juvenile dermatomyositis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018; 14: 1021-1028.
15. Lam CG, Manlhiot C, Pullenayegum EM, Feldman BM. Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 2089-2094.
16. Lang BA, Laxer RM, Murphy G, et al. Treatment of dermatomyositis with intravenous gammaglobulin. *Am. J. Med.* 1991; 91: 169-172.
17. Lowry CA, Pilkington CA. Juvenile dermatomyositis: extramuscular manifestations and their management. *Curr Opin Rheumatol.* 2009; 21: 575-580.
18. Mamyrova G, O'Hanlon TP, Monroe JB, et al. Immunogenetic risk and protective factors for juvenile dermatomyositis in Caucasians. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3979-3987.
19. Mamyrova G, O'Hanlon TP, Sillers L, et al. Cytokine gene polymorphisms as risk and severity factors for juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 3941-3950.
20. McCann LJ, Garay SM, Ryan MM, Harris R, Riley P, Pilkington CA. Oropharyngeal dysphagia in juvenile dermatomyositis (JDM): an evaluation of videofluoroscopy swallow study (VFSS) changes in relation to clinical symptoms and objective muscle scores. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1363-1366.
21. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, et al. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum.* 2003 ;49: 300-305.
22. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, Stolp KA, Murray JA, Bassford JR. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients, *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 441-447.
23. Pachman LM, Hayford JR, Chung A, et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J. Rheumatol.* 1998; 25: 1198-1204.

24. Pachman LM, Jonasson O, Cannon RA, Friedman JM. Increased frequency of *HLA-B8* in juvenile dermatomyositis. *Lancet* 1977; 2: 1238-1239
25. Paganoni S, Amato A. Electrodiagnostic evaluation of myopathies. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2013; 24: 193–207.
26. Papadopoulou C, Wedderburn LR. Treatment of Juvenile Dermatomyositis: An Update. *Paediatr Drugs.* 2017; 19: 423-434.
27. Qiong Wu, Lucy R. Wedderburn, Liza J. McCann. Juvenile dermatomyositis: Latest advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017; 31: 535-557
28. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3570–3578.
29. Ramanan AV, Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2002; 28: 833–857.
30. Ravelli A, Trail L, Ferrari C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res.* 2010; 62: 63–72.
31. Reed AM, Pachman L, Ober C. Molecular genetic studies of major histocompatibility complex genes in children with juvenile dermatomyositis: increased risk associated with *HLA-DQA1 *0501*. *Human Immunol* 1991; 32: 235–240.
32. Rider LG, Giannini EH, Harris-Love M, et al. Defining Clinical Improvement in Adult and Juvenile Myositis. *J. Rheumatol.* 2003; 30: 603–617.
33. Rider LG, Lachenbruch PA, Monroe JB, et al. Damage extent and predictors in adult and juvenile dermatomyositis and polymyositis as determined with the Myositis Damage Index. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 3425–3435.
34. Rider LG, Miller FW. Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *JAMA* 2011; 305: 183–190.
35. Rider LG, Wu L, Mamyrova G, et al. Environmental factors preceding illness onset differ in phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2381–2390.
36. Robinson AB, Reed AM. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7: 664-675.
37. Ruperto N, Pistorio A, Ravelli A, et al. The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1533-1541.
38. Sallum AM, Pivato FC, Doria-Filho U, et al. Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J. Pediatr. (Rio J)* 2008; 84: 68–74.

39. Scheja A, Elborgh R, Wildt M. Decreased capillary density in juvenile dermatomyositis and in mixed connective tissue disease, *J. Rheumatol.* 1999; 26: 1377–1381.
40. Schmeling H, Stephens S, Goia C, et al. Nailfold capillary density is importantly associated over time with muscle and skin disease activity in juvenile dermatomyositis, *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 885–893.
41. Shah M, Mamirova G, Targoff IN, et al. The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 25–41.
42. Shah M, Targoff IN, Rice MM, Miller FW, Rider LG. Brief report: ultraviolet radiation exposure is associated with clinical and autoantibody phenotypes in juvenile myositis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1934–1941.
43. Shinji Sato, Masataka Kuwana. Utility of dermatomyositis-specific autoantibodies for diagnosis and clinical subsetting. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2015; 10: 257–271.
44. Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM. Predicting the course of juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheumatism* 2008; 58: 3585–3592.
45. Varnier GC, Pilkington CA, Wedderburn LR. Juvenile dermatomyositis: novel treatment approaches and outcomes. *Curr Opin Rheumatol.* 2018; 30: 650–654.
46. Wang SQ, Balagula Y, Osterwalder U. Photoprotection: a review of the current and future Technologies. *Dermatol. Ther.* 2010; 23: 31–47.
47. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009; 23: 665–678.
48. Whitaker JN, Engel WK. Vascular deposits of immunoglobulin and complement in idiopathic inflammatory myopathy. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286: 333–338.
49. Rider LG, Katz RD, Jones OY. Development in the classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies, *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2013; 39: 877–904.

ÇOCUKLARDA SKLERODERMA

Dr. Özlem NECİPOĞLU*, Dr. Ezgi Deniz BATU**

Skleroderma, ciltte sertleşme ile karakterize, kronik, otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır. Hastalık patogenezinin temelinde yer alan artmış fibrozis, cildin yanı sıra diğer organlar ve vasküler yapılara da hasar verebilmektedir. Çocuklarda, juvenil sistemik skleroz (JSS) ve juvenil lokalize skleroderma (JLS) olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Patogeneizde ortak noktalar olmakla birlikte, JSS ve JLS genellikle iki ayrı hastalık olarak değerlendirilir ve klinik bir spektrumun iki ucunu temsil etmezler. Sklerodermada tanıda gecikme sık görülmektedir. Hastalara erken dönemde tanı konularak, çocuk romatolojisi uzmanlarına yönlendirilmesi ve tedavinin erken başlanması hastalığın prognozu açısından büyük önem taşır.

Epidemiyoloji

Çocuklarda, sklerodermanın daha iyi prognoza sahip alt tipi JLS, JSS'ye göre 6-10 kat daha sık görülmektedir. JLS'nin yıllık insidansı 0,34-2,7/100.000 vaka olup, prevelansı 5/10.000'tir. Ortalama başlangıç yaşı 6-10 yaş civarındır ve kızlarda yaklaşık iki kat daha sık görülür.

Sistemik sklerozun (SS) çocukluk çağında başlaması çok nadirdir. JSS'nin yıllık insidansı 0,27/1.000.000 olarak bildirilmiştir. Tüm SS olgularının %3'ünün çocukluk çağında başladığı, %2'sinde ise başlangıç yaşının 10 yaş altı olduğu tahmin edilmektedir. JSS için başlangıç yaş aralığı 8-11 yaştır ve kızlarda yaklaşık üç kat daha sık görülür.

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

** Doktor Öğretim Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

Patogenez

Sklerodermanın etiopatogenezi net olarak bilinmemektedir. Muhtemelen otoimmüniteye yatkınlığı olan bireylerde çevresel/genetik bir faktör ile tetiklenen immün cevabın, fibrozisi uyarması sonucu hastalık oluşmaktadır. Ciltte oluşan klinik tablo benzer olmakla birlikte, JSS ile JLS'nin patogenezinin temelinde farklılıklar gösterdiği düşünülmektedir. Örneğin otoantikör pozitifliği daha çok JSS'de görülür, bu nedenle, patogeneizde otoimmün mekanizmanın JSS'de daha temel bir nokta olduğu söylenebilir.

Hastalık patogenezinde, hem doğal hem edinsel bağışıklık sistemlerinin katkıları görülmektedir. Temel olarak rol oynayan hücreler, Th17 ve Th2 alt tipteki yardımcı T hücreler, otoreaktif B hücreler, fibroblastlar ve endotel hücreleridir. T ve B hücrelerin etkisi ile aktif hale gelen fibroblastlar, artmış düzeyde pro-fibrotik ve pro-inflamatuar sitokinler (TGF- β ve PDGF gibi) salgırlar. Azalmış veya bozuk regulatuar T hücre cevabı da patogeneze katkıda bulunur. Antiendotelyal antikörler, mikrovasküler inflamasyon ve endotelyal hücre apoptozisine neden olur. Bu hasar sonucu oluşan doku hipoksisi ve oksidatif stres, vazokonstriksiyona yol açar. Bu durum hem tutulan diğer organlardaki değişikliklerden hem de vazokonstriksiyonun direkt sonucu olan Raynaud fenomeninden sorumludur. Fibroblast ve endotel hücrelerinin yanı sıra, makrofaj ve diğer inflamatuvar hücrelerin de hasarlı dokulara olan göçü ile anormal kolajen birikimi, fibrozis, lipoatrofi, dermal fibrozis, ter bezi ve saç folikülü kaybı meydana gelir.

Genetik etkiler açısından bakıldığında, karmaşık multigenik bir etkiden sözülebilir. Sklerodermada ailesel olgulara pek rastlanmaz, ancak sklerodermalı hastaların birinci derece akrabalarında %10-30 oranında otoimmün hastalık öyküsü bulunduğu bilinmektedir. Çalışmalar daha çok HLA ile skleroderma (özellikle sistemik alt tip) ilişkisi üzerine yoğunlaşmıştır. Erişkin sistemik skleroz hastalarında, HLA DRB*04:04 ve HLA-B*37 alellerinin, hastalık ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Hastalık oluşmasında, çevresel etkilerin tetikleyici faktör olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Lokalize skleroderma hastalarında, hastaların yaklaşık %15'inde hastalık başlangıcından önce tetikleyici bir olay (sıklıkla travma) bildirilmiştir. Travma olarak, kaza ile oluşan travmanın yanı sıra, ameliyat, enjeksiyonlar, herpes zoster enfeksiyonu ve radyasyon maruziyeti

ile oluşan travmalar da tetiği çekebilmektedir. Sistemik sklerozda ise enfeksiyonlar, organik çözücülere maruziyet, östradiol maruziyeti ve kanserler hastalığı tetikleyebilmektedir.

Tanı ve klinik bulgular

Jüvenil lokalize skleroderma (JLS)

Cilt bulguları

Skleroderma gruplarında ortak özellik kolajen birikimine ikincil olarak kalınlaşmış olan deridir. Lokalize skleroderma için tutulum genel olarak cilt ve cilt altı doku ile sınırlıdır. Lokalize sklerodermanın alt tipleri Tablo I’de gösterilmiştir.

Tablo I. *Jüvenil lokalize skleroderma alt tipleri**

Sınırlı (“ <i>circumscribed</i> ”) morfea	-Yüzeysel -Derin
Lineer skleroderma	-Gövde/ekstremiteler -Baş • “ <i>En coup de sabre</i> ” • Progresif hemifasiyal atrofi (“ <i>Parry Rhombberg syndrome</i> ”)
Yaygın (Jeneralize) morfea	
Pansklerotik morfea	
Karma morfea	

*6 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Bir ya da daha fazla sayıda persistan, tek taraflı, lineer ya da oval, eritematöz ya da mor renkli ya da mumsu görünüm oluşturan lezyonlar varlığında veya sertleşmeyle birlikte deri kalınlaşması olan lezyonlarda JLS akla gelmelidir. Lezyonlar sıklıkla hiperpigmente ya da subkütanöz yapıların atrofisine ikincil deprese ve sınırlı olurlar. Saçlı deride yerleşen lezyonlar, saç kaybına sebep olabilir.

Lineer skleroderma pediatrik hastalarda en sık görülen JLS alt tipidir. Başlangıçta, birbirinden ayrı lezyonlar olarak çıkıp ve daha sonrasında daha uzun bir lezyon olarak birleşebilirler. Lineer sklerodermada gövde ya da ekstremiteler-

ri kapsayan çizgisel endurasyon alanları mevcuttur. Sıklıkla cilt altı dokuya ve kas dokusuna yerleşiktir. Alttaki dokuların atrofisine bağlı çökme ve oluk benzeri görünüm alır. Dermis ve cilt altı doku tutulumuna bazen kemik ve kas tutulumu eşlik edebilir. Baş bölgesinde tutulum mevcut olduğunda karşımıza “*en coup de sabre*” olarak da bilinen saçlı deri, kaş, kirpiklerde alopesiye neden olan lezyonlar çıkmaktadır. *En coup de sabre*, Fransızca “kılıç darbesi” demektir. Lezyon, kılıç darbesine benzetildiğinden bu isimle anılır. Bu hastalarda epilepsi, üveit, diş anormallikleri, oküler kas disfonksiyonu da görülebilir. Resim 1’de baş bölgesinde lineer skleroderma lezyonu (*en coup de sabre*) olan bir hastanın resmi görülmektedir.

Parry Romberg sendromu olarak da bilinen progresif hemifasiyal atrofi baş bölgesinde görülen diğer bir lineer skleroderma formudur. *En coup de sabre* ile birlikte olabilir. Hatta bazı araştırmacılar tarafından, *en coup de sabre*’nin ağır formu olarak değerlendirilmektedir. Parry Romberg sendromunda alnın aşağısında, cilt altı yağ dokusu, kas ve kemik dokularını etkileyebilen, değişen derecelerde atrofi mevcuttur. Epidermis veya dermiste etkilenme yoktur veya hafif derecededir.



Resim 1. Baş bölgesinde lineer skleroderma (*en Coup de sabre*) (Hasta ve ailesinden izin alınarak paylaşılmıştır.)

Erişkinlerde lokalize sklerodermanın en sık alt tipi olan sınırlı (*circumscribed*) morfea, JLS'lerin %30'unu oluşturur. Bu lezyonlar tek ya da çoklu olabilir. Yüzeysel ve derin olmak üzere iki ana tutulum şeklinden söz edilebilir. Yüzeysel tutulumda dermis ve epidermise sınırlı oval lezyonlar mevcuttur. Plak olarak da bilinirler. Gövdede yerleşim ekstremitelere göre daha sıktır, yüz korunmuştur. Derin tutulumda, lezyonlara komşu deride belirgin sertleşme görülür. Cilt altı dokuya ve hatta bazen kas ve kemik dokusuna invazyon görülebilir.

Sınırlı morfeada görülen lezyonlar büyük ve birçok bölgede bulunursa yaygın (jeneralize) morfea olarak adlandırılır. Yaygın morfeada en az 3 cm büyüklüğünde dört veya daha fazla sayıda plak bulunmaktadır ve bu plaklar birleşme eğilimindedir. Lezyonlar en az iki farklı bölgede bulunmaktadır. Baş-boyun, sağ ve sol üst ekstremiteler, ön veya arka gövde en çok tutulan vücut kısımları arasındadır. Bu alt tip çocuklarda nadir olarak görülmektedir.

Pansklerotik morfea, çok nadir görülen ve en ağır seyreden lokalize skleroderma alt grubudur. Ekstremiteleri çevresel olarak tutan ve cilt, cilt altı doku, kas ve kemik dokularını etkileyen derin lezyonlar mevcuttur. Parmak uçları ve ayak parmaklarında tutulum olmaz. İç organ tutulumu olmaması ile SS'den ayrılır.

Karma morfea, iki veya daha fazla alt tipin kombinasyonundan oluşur ve JLS hastalarının %14-23'ünde görülür.

Modifiye Rodnan Skoru

Modifiye Rodnan skoru, JLS'de cilt tutulumunun yaygınlığı ve şiddetini daha objektif bir şekilde belirleyip takip edebilmek amacıyla oluşturulmuştur. Bu skorda, vücut yüzeyi, yüz, göğüs, abdomen, üst kol (2x), ön kol (2x), el (2x), parmaklar (2x), uyluk (2x), bacak (2x) ve ayak (2x) olmak üzere 17 bölgeye bölünür ve her bir bölge için deri kalınlığı 0-3 puan arasında skorlanır. Bu puanların toplamı ise Modifiye Rodnan skorunu verir. 0-3 arasındaki değerlendirme şu şekilde yapılır:

- 0: Normal deri
- 1: Kalınlaşmış deri
- 2: Orta derecede kalınlaşmış, zor tutulabilen deri
- 3: İleri derecede kalınlaşmış, tutulamayan ve hareket ettirilemeyen deri

JLS'nin cilt dışı tutulumu

Cilt dışı tutulum morbiditenin asıl sebebidir ve tüm alt tiplere eşlik edebilir. JLS hastalarının %22-71'inde tespit edilmiştir. En çok artralji, artritis, eklem kontraktürleri, miyozit, miyalji, kas spazmları, skolyoz, hemiatrofi gibi kas-iskelet sistemi tutulumu görülür. Özellikle, hemiatrofi, ekstremitelerin fonksiyonunu sınırlar, yüzde olduğunda, görme ve diğer fonksiyonları etkilediğinde cerrahi müdahale gerektirir.

Baş bölgesinde lezyonları olan hastalar nörolojik, oral, dental ve oküler komplikasyonlar açısından daha risklidir. Baş ağrısı, kraniyal sinir paralizileri, trigeminal ve periferik nöropati, nöropsikiyatrik sorunlar, hareket bozuklukları, bilişsel fonksiyon bozuklukları, eşlik edebilen nörolojik problemlerden birkaçıdır. Nöbetler tedavi ile gerileyebilir. Oküler tutulum olduğunda fibrotik değişikliklere ikincil üveit, episklerit, hemianopsi, diplopi, pitoz, optik nörit, keratit veya strabismus gelişebilir.

Gastrointestinal, pulmoner, kardiyak ve renal tutulum genellikle görülmez.

Jüvenil lokalize skleroderma daha az sıklıkla hafif eritematöz lezyonlar veya atrofik doku ile karşımıza çıkabilir. Nadiren ise hastalar cilt dışı tutulumla başvurabilir. Hatta bu hastalarda deri lezyonları bu tutulumlardan aylar ya da yıllar sonra oluşabilir.

Jüvenil sistemik skleroz (JSS)

Jüvenil sistemik sklerozis (JSS), kronik multisistemik, otoimmün bir hastalıktır. Cilt tutulumuna iç organ tutulumları da eşlik eder. Çocukluk yaş grubunda, erişkin döneme göre belirgin olarak daha nadirdir ve başlangıç şekli farklılık gösterebilir.

Tanı kriterleri, Tablo II'de sunulmuştur. Tanı için bir majör ve en az 2 minör kriter bulunmalıdır.

JSS'nin yaygın ve sınırlı alt tipleri bulunmaktadır. Genellikle yaygın olarak seyreder. SS'nin kısıtlı formu olan CREST (kalsinozis, Raynaud fenomeni, ösofagus motilite bozuklukları, sklerodaktili ve telenjiyektazi) sendromu, çocuklarda çok nadiren görünür. JSS yaygın formunda gastrointestinal sistem ve akciğer tutulumu, böbrek ve kalp tutulumuna göre daha sıktır.

Tablo II. *Jüvenil sistemik sklerozis tanı kriterleri**

Majör kriter	Metakarpofalangeal veya metatarsofalangeal eklemlerin proksimalindeki ciltte endüasyon ve/ya skleroz
Minör kriterler	Cilt: Sklerodaktili
	Kas-iskelet sistemi: Artrit, miyozit, tendonlarda friksiyon kırıkları
	Vasküler: Raynaud fenomeni, parmak ülserleri, tırnak dibi kapiller değişiklikler
	Renal: Renal kriz, yeni başlangıçlı arteriyel hipertansiyon
	Gastrointestinal: Gastroözefageal reflü, disfaji
	Kardiyak: Aritmi, kalp yetmezliği
	Akciğer: Pulmoner fibrozis, pulmoner hipertansiyon, azalmış CO difüzyon kapasitesi
	Nörolojik: Nöropati, karpal tünel sendromu
	Serolojik: ANA pozitifliği, özgün antikor pozitifliği (anti-Scl70, antisentromer gibi)

ANA, anti-nükleer antikor. * 6 ve 8 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

JSS'nin yaygın ve sınırlı alt tipleri bulunmaktadır. Genellikle yaygın olarak seyreder. SS'nin kısıtlı formu olan CREST (kalsinozis, Raynaud fenomeni, ösefagus motilite bozuklukları, sklerodaktili ve telenjiyektazi) sendromu, çocuklarda çok nadiren görünür. JSS yaygın formunda gastrointestinal sistem ve akciğer tutulumu, böbrek ve kalp tutulumuna göre daha sıktır.

Hastalık başlangıcı, çocuklarda genellikle izole Raynaud fenomeni ile kendini gösterir. Bu dönemde ANA (anti-nükleer antikor) pozitifliği olması ve tırnak dibi kapilleroskopi incelemesinde değişikliklerin görülmesi, JSS'ye işaret eder. Ciltte sertleşme şeklinde olan klasik bulgu, aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabileceği için, JSS olgularında tanı genellikle gecikmiş olarak konur.

Çocukluk ve erişkin yaş grubu arasındaki farklara bakıldığında, interstisyel akciğer hastalığı, gastrointestinal motilite bozukluğu ve renal tutulumun erişkinlerde çocuklara göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. Artrit, kas inflamasyonu ve “*overlap*” sendrom varlığı ise çocuklarda biraz daha sıktır. “*Overlap*” sendromu, skleroderma, dermatomiyozit/polimiyozit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, inflamatuvar artrit gibi romatolojik hastalıkların farklı bulgularının bir arada görülmesi durumudur.

Cilt tutulumu

JSS'de cilt tutulumu genellikle ödem ile başlar, takibinde endurasyon görülür ve son olarak atrofi gelişir. Endurasyon parmaklarda olduğunda sklerodaktili adını alır. Cilt tutulumunun sıklıkla bilateral, simetrik olması ve ekstremitelerin hem distal hem proksimal kısımlarında olması dikkat çekici özelliklerindendir. Ayrıca, ekstremiteler, gövdeye oranla daha çok etkilenmektedir.

Raynaud fenomeni

Hastaların %75- %100'ünde görülür. Soğuk veya stres tetiklemesi sonrası periferik arter ve arteriyollerin geçici vazospazmına bağlı olarak oluşur. Etkilenmiş bölgede renk değişikliği oluşur, staza bağlı deoksijenizasyon sebebi ile siyanoz eşlik edebilir. İlk olarak arteriyel vazokonstriksiyona bağlı hipoperfüzyon gelişir ve solukluk/beyazlaşma görülür, sonrasında gelişen venöz staza bağlı siyanoz, son olarak ise refleks vazodilatasyon sonucu eritem gözlenir. Hipoperfüzyon ve soluklaşmanın olduğu evrede uzamış vazospazm etkisi ile uyuşma, parestezi ve ağrı olabilir. Hipoperfüzyon özellikle kulaklar, burun ucu, başparmaklar ve ayak parmakları gibi vücudun distal kısımlarını etkiler. Ağrı lokal iskelemi gösterir. İskemiyin uzaması sonucu oluşabilen doku enfarktı, dijital ülser ya da gangren oluşumuna sebep olabilir.

Skleroderma'da görülen Raynaud fenomeni, sekonder Raynaud olarak adlandırılır. Raynaud fenomeni ile başvuran hastalarda klinik değerlendirme ile skleroderma varlığı araştırılması ve hastaların bu açıdan takip edilmesi gereklidir.

Kas-iskelet tutulumu

Jüvenil sistemik skleroz hastalarında kas iskelet tutulumu %50-80 oranında görülür. Artralji, eklem sertliği, kontraktürler, miyalji ve kas güçsüzlüğü saptanabilir. El fonksiyonları ödem, sinovit, fibrozis (sklerodaktili) sebebi ile kısıtlı olabilir, hatta bu bulgular erken dönemde JSS hastalarına yanlışlıkla poliyartiküler jüvenil idiyopatik artrit (JİA) tanısı konmasına neden olabilir. Dijital iskelemeyle ilgili olarak çocuklarda sivri parmak uçları, orta ve distal falanks-larda kısalık gelişebilir. Kas tutulumu genellikle simetriktir ve proksimal kas grupları tutulur.

Gastrointestinal tutulum

Hastaların %40-70'inde görülür. Ösefagus en sık tutulan gastrointestinal organ-dır ve tutulumu genellikle erken dönemde gelişir. Ösefageal dismotilite, motilite yavaşlaması, striktürler ve bunlara bağlı olarak yanma hissi, disfaji, yemek son-rası şişkinlik hissi, gece öksürüğü ve ağrı görülebilir. Bağırsakların herhangi bir kısmı etkilenebilir ve bu durum genellikle kabızlık veya ishale neden olur. Diğer gastrointestinal sorunlar; malabsorbsiyon, intestinal psödoobstruksiyonlar, bak-teriyel çoğalma ve azalmış anal sfinkter tonusudur. En önemli sorunlardan biri malnütrisyonudur. Azalmış kilo alımı ya da kilo kaybı hastaların yaklaşık %14-18'inde karşımıza çıkar. Bu nedenle, büyüme mutlaka izlenmelidir.

Kalp ve akciğer tutulumu

Kardiyopulmoner hastalık, özellikle de interstisyel akciğer hastalığı ve pul-moner arteriyal hipertansiyon, JSS hastalarında mortalitenin asıl sebebidir. Akciğer tutulumu hastaların %34-55'inde, kalp tutulumu ise %4-17'sinde gö-rülür. Semptomlar arasında kuru öksürük, nefes darlığı ve yorgunluk bulunur. Bütün JSS hastalarında akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. Özellikle azalmış zorlu vital kapasite ve azalmış difüzyon kapasitesi, restriktif akciğer hastalığını telkin eder ve bu hastalar yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomog-rafi (YÇBT) ile değerlendirilmelidir. YÇBT'de buzlu cam dansitesinde opasi-teler, fibrozis, bal peteği görünümü, bronşiyektazi olması, interstisyel akciğer hastalığına işaret eder. JSS hastaları, ekokardiyogram ile pulmoner arteriyal hipertansiyon (PAH) açısından da mutlaka taranmalıdır. PAH, sağkalım açı-sından prognostik öneme sahiptir. Erişkin SS hastalarında PAH görülme sık-lığı %10-15 iken, çocuklarda bu sıklık %7'dir. EKO bulguları normal ancak PAH şüphesi yüksek ise altın standart olan sağ kalp kateterizasyonu ile de tanı koyulabilir. Perikardit, aritmiler, ventriküler disfonksiyon ve kardiyomiyopati görülebilen diğer problemlerdir.

Diğer organ tutulumları

Renal tutulum, JSS hastalarının %5'inden azında görülür ve genellikle pro-teinüri veya kreatinin yüksekliği şeklinde belirti verir. Nadiren ise renal kriz

görülür. Renal kriz, hızlıca gelişen akut böbrek yetmezliği ve hipertansiyon tablosudur. Hayatı tehdit eden bir komplikasyondur.

Erişkinlerde, renal kriz oluşması açısından risk oluşturan faktörler, yüksek doz steroid kullanımı, hızlı ilerleyen cilt tutulumu, tendon tutulumu ve RNA polimeraz 3 otoantikörleri olarak belirlenmiştir. Nöbet, periferik ve kraniyal nöropatiler gibi nörolojik komplikasyonlar da renal tutulumu benzer şekilde çocuklarda nadirdir.

Laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri

Laboratuvar tetkikleri

JLS ve JSS için tanısal tek bir laboratuvar tetkiki yoktur. Tanı ve takip sürecinde kullanılan laboratuvar tetkikleri, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve tam idrar analizidir. Yaygın tutulum olan hastalarda, kreatinin kinaz, aldolaz, laktat dehidrogenaz gibi kas enzimleri ve immünglobulin seviyeleri değerlendirilmelidir.

Artmış lökosit sayısı, eozinofili, akut faz reaktanlarında (ESH ve CRP) yükselik ve yükselmiş kas enzimleri hem JSS hem de JLS’de görülebilir. Anemi JSS’de kronik hastalığa ikincil olarak gelişebilir. Ayrıca, malabsorbsiyona bağlı vitamin B12 ve folat eksikliği veya gizli kan kaybına ikincil olarak demir eksikliği gelişebilir.

Otoantikörler

Sklerodermada, özellikle de SS alt tipinde, otoantikörler üretilmektedir. ANA pozitifliği (genellikle benekli veya nükleolar paternde), JSS’li hastaların %80-95’inde görülmektedir ve ANA pozitifliğinin, eklem kontraktüleri, kas atrofisi ve ekstremiteler kısılıkları ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Sistemik sklerozun belirleyici otoantikörlerinden biri olan anti-topoizomeraz I (anti-Sc170), JSS’li hastaların yaklaşık üçte birinde pozitifdir. Anti-sentromer antikor, JSS hastalarının sadece %7’sinde pozitif bulunmuştur. Renal tutulum ile ilişkilendirilen anti-RNA-polimeraz III otoantikörü pozitifliği ise, renal tutulum gibi, JSS’de çok nadirdir.

JLS’de de otoantikör pozitiflikleri farklı oranlarda görülmektedir. ANA, hastaların yaklaşık yarısında pozitifdir. Yine hastaların yarısına yakınında anti-histon antikoru pozitifliği görülür. Daha çok SS ile ilişkilendirilmiş olan anti-Scl 70 antikoru hastaların %2-3’ünde, antisentromer antikoru ise hastaların sadece %2’sinde pozitifdir. Bu otoantikörlerin varlığı, JLS için tanı koydurucu değildir.

Görüntüleme tetkikleri

Ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) doku inflamasyonunun tespitinde faydalı olabilir. Ultrason hafif ve orta derecedeki doku tutulumunu göstermede daha duyarlı iken, MRG, fasyal, derin kas ve eklem tutulumu açısından daha duyarlıdır. Baş bölgesinde tutulumu olan JLS hastalarda kranial MRG ile sinir sistemi ve orbita tutulumu mutlaka değerlendirilmelidir. Bunların yanı sıra, akciğer tutulumunun değerlendirilmesinde, akciğer grafisi ve YÇBT, gastrointestinal tutulumun değerlendirilmesinde ise baryumlu grafiler kullanılabilir.

Histopatolojik inceleme

Cilt biyopsisi tanı için gerekli değildir, daha çok atipik cilt tutulumu ya da hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. JLS ve JSS’de histopatoloji ayırt edilemeyecek kadar benzerdir. Bununla birlikte, inflamatuvar hücreler JLS lezyonlarında daha sık karşımıza çıkmaktadır. Erken dönemde artmış anormal perivasküler, interstisyel ve periadneksiye inflamasyon görülmektedir. İlerleyen dönemde aşırı fibrozis hakim olur, adneksiye yapılar, yağ hücreleri, kan damarları ve diğer normal dokularda da yoğun kolajen birikimi görülür.

Tedavi

Medikal tedaviler

Tedavide asıl amaç inflamasyonu erken dönemde kontrol altına almak, fibrozis ve vaskülopatiyi sınırlamak ve ilerleyici organ tutulumunu önlemektir.

Jüvenil lokalize skleroderma

JLS'de tedavi, hastalık alt tipine ve hastalık aktivitesine, derinliğine ve yaygınlığına göre değişiklik gösterir. Sınırlı, yüzeysel, ilerleyici olmayan plakları olan hastalarda tedaviye topikal ajanlar ile başlanabilir. Topikal olarak uygulanabilen ilaçlar, temel olarak kortikosteroid, takrolimus ve kalsipotrioldür. Sınırlı morfea tedavisinde en sık topikal kortikosteroidler kullanılır.

Ultraviyole (UV) içeren fototerapi, 12 yaşından büyük, aktive lezyonları olan hastalarda önerilmektedir. Önerilen toplam tedavi 30-60 doz arasında değişmektedir ve hastaların yanıt oranı %60-100 arasındadır. Ancak idame tedavi süresi uzundur ve biriken UV maruziyeti, erken cilt yaşlanması ve karsinogeneze neden olabilir. Ayrıca, bu tedavi sonrası, hastaların yaklaşık yarısında rekürens görülmektedir.

Lineer, pansklerotik ve yaygın (jeneralize) LS tiplerinde sistemik immünsüpresan tedavi önerilmektedir. Haftada bir ağızdan veya subkütan enjeksiyon ile 15 mg/m² dozunda uygulanan metotreksat tedavide ilk seçenektir. Metotreksat tedavisine genellikle 2 yıl süre ile devam edilir. Bu sürecin ilk 3 ayında köprü tedavisi olarak oral steroid de (0,5-1 mg/kg/gün, prednizolon) genellikle verilir. Eğer lezyonlar metotreksat tedavisine cevap vermiyorsa, alternatif olarak mikofenolat mofetil (MMF) tedavisi verilebilir. Bu tedaviye de dirençli olan olgularda, takrolimus, siklofosfamid veya biyolojik ilaçlar (anti-interlökin 6 veya anti-TNF ilaçlar gibi) kullanılabilir ancak bu ilaçların kullanımı ile ilgili büyük ölçekli çalışmalar yoktur.

Jüvenil sistemik skleroz

JSS nadir görüldüğü için, tedavi ile ilgili stratejiler, daha çok erişkin hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda geliştirilmiştir. JSS tedavisindeki ana odak noktalardan biri damarsal sorunların tedavisinde kullanılan vazodilatör tedaviler, diğeri ise sistemik organ tutulumuna yönelik immünsüpresan tedavilerdir.

Raynaud fenomeni tedavisinde ilk tercih edilen ilaç kalsiyum kanal blokörleridir (KKB) (örn. nifedipin). KKB'ye dirençli olgularda fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (sildenafil) ve/ya endotelin reseptör antagonisti (bosentan) tercih edilir.

Dijital enfarkt ve ülserlere ilerleyen daha ağır olgularda, prostosiklin analogu olan iloprost tedavisi de kullanılabilir. Bosentan, sildenafil ve iloprost, PAH tedavisinde de kullanılır.

Cilt, cilt altı doku ve eklem tutulumlarında öncelikli sistemik tedavi metotreksat olup, metotreksat dirençli olan veya metotreksat intoleransı olan hastalarda alternatif ilaç MMF'tir.

Kas-iskelet sistemi tutulumunda (miyozit, tenosinovit gibi) kısa süreli düşük doz steroid tedavisinin yanı sıra nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar da tedavide kullanılabilir.

Majör organ tutulumu durumunda (özellikle interstisyel akciğer hastalığı), intravenöz siklofosamid tedavisi tercih edilmektedir. Genellikle dörder hafta arayla 6 doz şeklinde uygulanır. Fakat kısa dönemde lökopeni ve enfeksiyon; uzun dönemde ise infertilite, karsinogenez ve kemik iliği depresyonunu şeklindeki yan etkileri nedeniyle çocukluk yaş döneminde kullanımı kısıtlıdır. MMF bu tedaviye iyi bir alternatiftir. Tedaviye dirençli hastalarda ritüksimab tedavisi de uygulanabilir. Özellikle hızlı ilerleyen ağır JSS'de hematopoetik kök hücre nakli de bir tedavi seçeneği olabilir ancak yeterli deneyim mevcut değildir.

Temel immünsüpresif ve vazodilatör tedavilerin yanı sıra, gastroösefagial reflü varlığında proton pompa inhibitörleri, dismotilite tedavisinde prokinetik ilaçlar (metaklopropomid gibi) ve intestinal bakteriyel aşırı çoğalma durumunda aralıklı ve dönüşümlü antibiyotik tedavileri kullanılabilir.

Medikal olmayan tedaviler

Hastalık yönetiminde fizyoterapi gibi bütüncül yaklaşımlar da morbiditeyi azaltmaktadır. Multidisipliner yaklaşım özellikle eklem fonksiyonlarını iyileştirmede ve kozmetik uygulamalarda önemli olmaktadır.

Kas güçsüzlüğü, kontraktürler, hareket kısıtlılığı veya ekstremitelerde uzunluk farklılığı olan hastalarda kas iskelet fizyoterapisi ile hayat kalitesi artırılabilir. Fizyoterapiye yanıt alınamayan hastalarda cerrahi yaklaşım değerlendirilmelidir. Ayrıca fasiyal asimetrisi olan olgularda rekonstrüktif ve plastik cerrahi yaklaşımı, doku transfer operasyonları, yağ greftleri yapılabilir. Cerrahi tedavi, hastalığın inaktif olduğu dönemlerde uygulanmalıdır.

Cilt iyileşmesindeki zayıflık göz önünde bulundurulduğunda travmalara karşı dikkatli olunmalıdır. Cildin nemlendirmesi önemlidir. Hastalar, Raynaud fenomenini tetikleyecek kış sporlarından veya soğuk suda yüzmek gibi soğuk maruziyetinden, sigara, kafein ve duygusal stresten olabildiğince kaçınılmalıdır. Güneşten korunma, karsinogenez riskini azaltmak açısından önemlidir. Boy ve kilo takibi çocuk hastalar için çok önemlidir. Özellikle gastrointestinal tutulum olan hastalarda kilo ve beslenme takibi önemli olmaktadır. Baş bölgesinde tutulum olan hastalar için rutin diş ve göz muayenesi, olası lezyonlar ve invazyonları değerlendirmek için önemlidir. Çocuk hastalar sosyal aktivite ve okul hayatı açısından da desteklenmelidir.

Prognoz

JLS genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır. Aktif hastalığın ortama olarak 5-7 yıl kadar sürdüğü bilinir ancak 15-20 yıl kadar aktif kaldığı da rapor edilmiştir. Daha çok derin doku tutulumu olan hastalarda bu durum mevcuttur. Erişkinlere oranla JLS daha kötü prognozla sonuçlanır ve hastalığın daha derin tutulumla seyreden linear skleroderma, karma skleroderma ve pansklerotik morfea alt tipleri çocukluk yaş döneminde daha sık görülmektedir. Ayrıca, juvenil formda, cilt dışı tutulum daha sıktır ve hastalık süresi de daha uzundur. JLS’de ülsere cilt lezyonlarının komplikasyonu sonucu sepsis ve skuamöz hücreli karsinom gelişebilmektedir.

JSS hastalığında ise erişkin tipe göre prognoz daha iyidir. Major organ tutulumu ve mortalite juvenil formda daha az görülür. JSS’de mortalite daha çok miyokard tutulumu sonucunda gelişen kalp yetmezliği ve pulmoner fibrozis ile ilişkilidir.

KAYNAKLAR

1. Adrovic A, Oztunc F, Barut K, et al. The frequency of pulmonary hypertension in patients with juvenile scleroderma. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 2015; 15: 30-35.
2. Ambartsumyan L, Zheng HB, Iyer RS, Soares J, Henstorf G, Stevens AM. Relationship Between Esophageal Abnormalities on Fluoroscopic Esophagram and Pulmonary Function Testing in Juvenile Systemic Sclerosis. *Arthritis Care & Research* 2019; 71: 1444-1449.

3. Li SC. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. *Pediatric Clinics of North America* 2018; 65: 757-781.
4. Pena-Romero AG, Garcia-Romero MT. Diagnosis and management of lineer scleroderma in children. *Current Opinion Pediatrics* 2019; 31: 482-490.
5. Petty Ross E. Pediatric Rheumatology: The Study of Rheumatic Diseases in Childhood and Adolescence. In: Petty Ross E, Laxer Ronald M, Lindsley Carol B and Wedderburn Lucy (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology* (7th ed). Philadelphia: Elsevier, 2016: 384-418.
6. Torok KS, Li SC, Jacobe HM et al. Immunopathogenesis of Pediatric Lokalized Scleroderma. *Frontiers in Immunology* 2019; 10: 908.
7. Van Mater HA, Rabinovich CE. Scleroderma and Raynaud phenomenon. . In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21st edition. Philadelphia: Elsevier, 2019: 1285-1289.
8. Zulian F. Scleroderma in children. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2017; 31: 576-595.

KAWASAKİ HASTALIĞI

Dr. Erdal ATALAY*, Dr. Yelda BİLGİNER**

Giriş

Kawasaki hastalığı mukokütanöz lenf nodu sendromu olarak da bilinen; akut, kendini sınırlayan, orta çaplı damarların özellikle de koroner arterlerin tutulabildiği bir vaskülitir. Gelişmekte olan ülkelerde kazanılmış kalp hastalığının en sık sebebi romatizmal kalp hastalığı iken gelişmiş ülkelerde Kawasaki hastalığıdır.

Epidemiyoloji

Hastalık en sık beş yaş altındaki çocuklarda görülür. Ancak herhangi bir yaşta, hatta yetişkinlerde de ortaya çıkabilir. Erkek/kız oranı 1- 1,5/1 olarak bildirilmiştir. Erkek çocuklarda komplikasyon ve ölüm oranı daha yüksektir.

Kawasaki hastalığının 4 aydan küçük çocuklarda seyrek görülmesi maternal antikörlerin koruyucu rolünü düşündürmektedir. Özellikle Japon ırkında olmak üzere Asya kökenli çocuklarda sık görülen bir hastalıktır. Beyaz ırkta en az görülür. Amerika veya Kanada’da beş yaş altındaki çocuklarda hastalığın insidansı 10-20/100.000 iken Japonya, Tayvan ve Kore’de 50-250/100.000 olarak bilinir.

Etiyoloji ve Patogenez

Kawasaki hastalığının etiyolojisi halen bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar *HLA-B1* ve *HLABw22j2* serotiplerinin, kemokin reseptör

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

gen kümesi *CCR2-CCR5* haplotiplerinin ve *immünglobulin G (IgG) reseptörü FCGR3A* polimorfizmi gibi genetik faktörlerin hastalığa yatkınlık oluşturduğunu göstermiştir. Kawasaki hastalığı görülen kişilerin kardeşlerinde genel topluma göre hastalığın ortaya çıkma riski 10-20 kat daha fazladır. Hastalığın patogeneziyle ilgili birçok bakteriyel ve viral etken suçlanmıştır. Ancak bugüne kadar hiçbirinin hastalığa neden olduğu gösterilememiştir. Bununla birlikte KH tanısı konulan çocukların yaklaşık %40'ında solunum yolu viral patojenlerine yönelik yapılan incelemelerde pozitif sonuçlar saptanmıştır.

Muhtemelen enfeksiyöz bir ajan solunum yollarından vücuda girerek lenfositleri ve başta tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), interlökin (IL)-1, IL-4, IL-6 ve metalloproteinazlar (MMP3 ve MMP9) gibi sitokinleri ve proteinazları aktive eden bir cevabı başlatır. Oligoklonal immünglobulin A (IgA)'nın; plazma hücrelerinin koroner arterite yol açtığı kaskad içinde önemli bir rolü vardır. Bu hücrelerin aynı zamanda solunum yollarında da sık bulunan hücreler arasında olması hastalığı tetikleyen faktörün solunum yolu enfeksiyon ajanları olduğunu düşündürmektedir. Bu aktivasyon miyokardit ve arterite yol açar.

Elastik laminanın fibrinoid nekrozu damar duvarında zayıf bir bölgenin oluşmasına sebep olur ve bu bölgeye nötrofil invazyonu gerçekleşmesiyle anevrizma oluşumuna zemin hazırlanır. Monosit ve makrofaj aktivasyonunun Kawasaki hastalığına özgü vasküler lezyonlara yol açtığı, doğal immünitenin bu süreci tetiklediği düşünülmektedir. Haftalar ve aylar sonra koroner arter anevrizmalarının yol açtığı duvar kalınlığı artışı miyokard infarktüsü (MI), iskemiyle ilişkili disritmi, rüptür ve ölüme yol açabilen stenoz ve trombüs oluşumuna neden olabilir. Kardiyak komplikasyon riskinin en yüksek olduğu zaman trombositoz periyodudur. Hastaların %60'ında geç konvelesan dönemde, inflamatuvar belirteçler normale döndüğünde, küçük koroner anevrizmalar iyileşebilir.

Kawasaki hastalığının erken evresinde damarların media tabakasının nötrofiller tarafından harabiyeti söz konusudur. Koroner arteritte karakteristik olarak granümatöz inflamasyon hastalığın seyri sırasında 6-8 günde gelişir ve damarın tüm katmanlarında görülür. Hastalık ilerledikçe nötrofil infiltrasyonunun yerini monosit ve fibroblastlar alır. Böylelikle arteriyel “*remodeling*” meydana gelir.

Klinik Bulgular

Kawasaki hastalığının en önemli bulgusu ateş ve genel bitkinlik halidir. Tedavi edilmemiş hastalığın doğal seyri üç döneme ayrılabilir. Akut febril dönem 10-14 gün sürer. Ardından iki-dört hafta süren subakut dönem gelir. Subakut dönem; trombosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) normale dönmesiyle sona erer, sonrasında aylar veya yıllar süren konvelesan (iyileşme) dönemi takip eder.

Akut Febril Hastalık

Kawasaki hastalığında ateşin başlangıcı karakteristik olarak gürültülüdür. Bazen öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu veya gastrointestinal sistemi ilgilendiren semptomlar görülebilir. Kawasaki hastalığı tanısı konulan 198 çocuğun tanı konulmadan 10 gün öncesine kadar bulunan semptomlarının incelendiği bir çalışmada huzursuzluk %50, kusma %44, iştahsızlık %37, ishal %26, öksürük %28, burun akıntısı %19, güçsüzlük %19, karın ağrısı %18 ve artralji veya artrit %15 oranında bildirilmiştir. Perianal soyulma (*deskumasyon*) Kawasaki hastalığının bir başka erken bulgusu olabilir. Üç-dört gün sonra servikal lenfadenopati, konjunktivit, oral mukozada değişiklikler, pleomorfik bir döküntü, el-ayaklarda eritem ve ödem bulguları gelişir. Belirtilerin belirli bir ortaya çıkış sırası yoktur ve hastalığın ilk yedi-on gününde dalgalı bir seyir gösterebilir. Ayrıntılı bir öykü, dikkat çekmeyen ve geçici bulguları ortaya koymak için önemlidir. Tedavi edilmeyen Kawasaki hastalığında bulgular ortalama 12 günde geriler. Miyokardit gelişmesi, genellikle erken ortaya çıkan taşikardi, S3 gallop ritmi ve bazen konjestif kalp yetmezliği bulgularıyla kendini gösterir. Perikardit, karın ağrısı, asit ve safra kesesi hidropsu da bu dönemde görülebilen bulgulardır.

Subakut dönem

Akut dönemden sonra, intravenöz immünglobulin (IVIG) verildiyse çocuk asemptomatik olabilir. Bu dönemde ciltte soyulma özellikle parmak uçlarında periungual soyulma tek bulgu olabilir. Trombositoz bu dönemde belirgindir. Akut dönemin geç döneminde veya subakut dönemde bir veya birkaç eklemde artrit de 1/13 sıklıkta görülebilir. Koroner arter anevrizmaları sıklıkla subakut

dönemde, bazen daha erken gelişir. Nadir olarak IVIG ile tedavi edilen çocuklarda daha geç dönemde ortaya çıkabilir. Akut dönemde çok belirgin olan huzursuzluk subakut dönemde azalır ve tamamen kaybolur.

Konvelesan-iyileşme dönemi

İyileşme döneminde çocukların çoğu asemptomatiktir. Komplikasyon olmadığı sürece akut faz cevabı genellikle normale döner. Tırnaklarda birçok akut inflamatuvar hastalığın belirtisi olabilen horizontal çizgiler (*Beau çizgileri*) bu dönemde görülebilir. Konvelasan dönem genellikle hastalık başlangıcından 3 ay sonrasına denk gelir. Bu dönemde kardiyak belirtiler halen mevcut olabilir. Ancak hastalık başlangıcından 8 hafta sonra yeni kardiyak anevrizma gelişmesi sık görülmez.

Tanı

Kawasaki hastalığının tanısı belirli klinik kriterlere göre konulur. Bu kriterler AHA (*"American Heart Association"*) tarafından belirlenmiştir. Tablo I' de güncel AHA 2017 tanı kriterleri gösterilmiştir.

Tablo I. Kawasaki hastalığının tanı kriterleri (AHA 2017)*

5 gün veya daha fazla süren ateş (Zorunlu kriter) ile birlikte aşağıdaki 5 kriterden 4'ünün bulunması	(Zorunlu kriter)
1. Konjunktivit	Bilateral, bulbar, eksuda olmadan konjunktival kızarıklık
2. Lenfadenopati	Servikal, sıklıkla >1,5 cm genellikle tek taraflı
3. Döküntü	Makülopapüler, diffüz eritrodermi veya eritema multiforme
4. Dudaklar ve oral mukozada değişiklikler	Kırmızı çatlamış dudaklar, çilek dil veya orofarinkste diffüz eritem
5. Ekstremitte değişiklikleri	Akut dönemde avuç içlerinde ve ayak tabanlarında eritem ve ödem, subakut dönemde periungal soyulma

*Koroner arter anormallikleri varlığında 4 kriterden daha az kriterle de KH tanısı konulabilir: American Heart Association. *2 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır*

Tanı için 5 günden fazla süren ateş ile birlikte 5 kriterden 4'ünün mevcut olması gerekir. Ateş ve koroner arter değişiklikleri ile birlikte 4'ten az kriterle de KH tanısı konulabilmektedir. Huzursuzluk ve BCG skarında hiperemi veya endurasyon kriterler arasında yer almamasına rağmen KH tanısını destekleyen önemli bulgulardır. Son zamanlarda Kawasaki hastalığı tanısıyla ilgili klinikte sık karşılaşılan sorunların ele alındığı öneriler yayınlanmıştır. Bu öneriler Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Kawasaki hastalığı'nın tanısı ve değerlendirilmesinde SHARE ("Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe") önerileri *

ÖNERİ	Kanıt düzeyi	Önerinin gücü
1. KH için farklı tanı kriterleri mevcuttur. AHA tanı kriterleri (Tablo I) komplet KH tanısı koymak için kullanılmalıdır.	4	D
2. Ateşli döküntülü hastalığı ve inflamasyon kanıtları olan, özellikle de ateşi 4 günden fazla devam eden tüm çocuklarda, KH tanısı düşünülmelidir.	4	D
3. Aşağıdaki durumlarda Kawasaki hastalığının tanı ve tedavisi ertelenmemelidir: Ateşin 5. gününden önce KH tanı kriterlerinden 5/6'si mevcutsa Koroner arter dilatasyonu mevcutsa Başka nedenlerle açıklanamayan ≥ 5 gün inflamatuvar belirtiçlerin sürekli yüksekliği ve/veya sürekli ateş varlığında özellikle de süt çocukları veya büyük çocuklarda	4	D
4. Kawasaki hastalığından şüphelenilen bir hastada, tüm kriterler henüz karşılanmadığında, aşağıdaki bulgular KH şüphesini artırır: Huzursuzluk BCG skarı bölgesinde yeni eritem ve/veya endurasyon.	4	D
5. İnkomplet vakaların (AHA kriterlerini doldurmayan) olduğu görülmektedir. Bu hastalarda özellikle süt çocuklarında koroner arter dilatasyonu riski olabilir.	4	D
6. İnkomplet KH tanısına yönelik kriterler oluşturulmalı ve güvenilirliği kanıtlanmalı veya desteklenmelidir.	4	D
7. Kawasaki hastalığının altı kriterinden beşinden azıyla başvuran (inkomplet KH), açıklanamayan sistemik inflamasyon bulguları olan çocuklarda (örneğin CRP, ESH veya lökosit yüksekliği) EKO incelemesi yapılması düşünülmelidir	3	D
8. Aşağıdaki laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır ESH, CRP, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (bilirubin, AST, ALT), albümin, serum sodyum düzeyi, böbrek fonksiyon testleri ve idrar analizi. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) şüphesinde ferritin ve fibrinojen düzeyi de incelenmelidir.	3	C

9. Enfeksiyöz menenjit dışlamak için beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi önemli olabilir.	4	D
10. Aşağıdaki laboratuvar değerleri IVIG direnci riskini değerlendirmede önemli olabilir: Düşük serum sodyum düzeyi, artmış serum bilirubin düzeyi, yüksek ALT, düşük trombosit sayısı, yüksek CRP, düşük serum albümin düzeyi	3	C
11. Aşağıdaki laboratuvar değerleri inflamasyonu takip etmede önemli olabilir: ESH (IVIG tedavisinden önce), CRP ve tam kan sayımı.	2B	C
12. Kawasaki hastalığından şüphelenilen tüm hastalarda EKO incelemesi ve EKG tanıdan şüphelenir şüphelenmez hemen yapılmalıdır.	1A	C
13. KH olan, ilk EKO incelemesi normal olan ve hastalık aktivitesi azalan tüm hastalarda ikinci EKO, ilk IVIG tedavisinden 2 hafta sonra yapılmalıdır.	1A	B
14. KH olan tüm hastalar da hastalık başlangıcından sonra 6-8. haftada EKO incelemesi yapılmalıdır.	2A	C
15. Bu hastalardan devam eden aktif inflamasyonu (artmakta olan veya persistan CRP yüksekliği ve/veya persistan belirti ve bulgular) olanlarda haftalık EKG ve EKO incelemesi kardiyak sekel gelişimini izlemek açısından yapılmalıdır.	2A	C
16. Bu hastalardan ilk EKO incelemesinde koroner arter anormallikleri saptananlarda klinik stabilizasyon sağlanana kadar hastalık progresyonunu takip etmek için haftalık EKO yapılmalıdır.	2A	C
17. Koroner arter anevrizması gelişen çocuklarda, EKG ve EKO koroner arter anevrizmalarının ciddiyetine göre 3-6 ay aralıklarla yapılmalıdır.	4	D

Bu SHARE tavsiyeleri inkomplet KH vakalarının tanı ve tedavisini tanımlayan AHA 2017 kriterlerinin yayınlanmasından önce belirlenmiştir. AHA algoritması (Şekil 4) kanıta dayalı olmamasına rağmen faydalı bir tanısal yaklaşım olanağı sunmaktadır.

IVIG direnci riskini belirlemek için üç ana skolorlama sistemi mevcuttur veya çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından başka türlü tavsiye edildiği şekilde

AHA: American Heart Association; ALT: alanin transaminaz; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; AST: aspartat transaminaz; IVIG: intravenöz immünglobulin; KH: Kawasaki Hastalığı; EKO: Ekokardiyografi; EKG: Elektrokardiyografi; SHARE: "Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe"; Kanıt düzeyi: 1A: meta analiz, kohort çalışmaları; 1B: meta-analiz, vaka kontrol çalışmaları; 2A: kohort çalışmaları; 2B: vaka kontrol çalışmaları; 3: karşılaştırmalı olmayan tanımlayıcı çalışma; 4 uzman görüşü; Önerinin gücü: A: 1. düzey kanıta dayalı; B: 2. düzey kanıta dayalı veya 1 düzey kanıtan sonuç çıkarma; C: 3. düzey kanıta dayalı veya 1 veya 2. düzey kanıtan sonuç çıkarma; D: 4. düzey kanıta dayalı veya 3 veya 4. düzey uzman görüşünden sonuç çıkarma; CRP: C- reaktif protein

*1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Tanı Kriterlerinin Klinik Özellikleri

Ateş

Genellikle 40°C 'ye kadar yükselen yüksek ateş, KH'nın en belirgin bulgusudur. Ateş inatçıdır. Ateş düşürücü tedavilere iyi cevap vermez. Hastalığın akut

fazı boyunca çoğunlukla 38.5 °C'nin üzerinde seyreder. Ateşin sebebi vasküler inflamasyonun mediatörleri olan TNF-alfa ve İL-1 düzeylerinin artışıdır.

Konjunktivit

Bilateral eksüdatif olmayan bulbar konjunktivit Kawasaki hastalarının %85'inden fazlasında görülen bir bulgudur. Tipik olarak kornea çevresindeki limbus tutulmaz. Palpebral konjunktivanın inflamasyonu belirgin değildir. Pürülan akıntı beklenmeyen bir bulgudur ve ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklar lehinedir. Tanı kriteri olmayan ancak Kawasaki hastalarında görülebilen diğer göz bulgusu hastalığın ilk haftasında kawasaki hastalarının dörtte üçünde görülebilen fotofobidir. Akut anterior üveitin bir bulgusudur. İki yaşın üzerindeki çocuklarda sık görülür. Gözlerdeki inflamasyon spesifik bir tedavi gerektirmeden kendiliğinden sekelsiz iyileşir. Nadiren posterior sineşi, konjunktival veya skleral skar, retina ve vitreus değişiklikleri görülebilir.

Dudak ve oral mukoza değişiklikleri

Dudaklarda şişme, kızarıklık, dikey çatlaklar ve çilek dili Kawasaki hastalığının karakteristik özelliklerindendir (Resim 1). Farinkste diffüz hiperemi de görülür. Vezikül, ülser ve tonsillerde eksuda görülmesi beklenmeyen bulgulardır. Viral veya bakteriyel enfeksiyonları düşündürür.



Resim 1. Kawasaki hastalığında oral mukoza değişiklikleri. (Hasta ve ailesinden izin alınarak paylaşılmıştır.)

Döküntü

Kawasaki hastalığının cilt bulguları değişkendir. Döküntü genellikle gövde- de başlamasına rağmen, hastalığın ilk günlerinde perineal bölgede sıklıkla mevcuttur. Birçok vakada döküntüyü, diaper bölgede yaklaşık altıncı günde ortaya çıkan soyulma izler. Resim 2’de Kawasaki hastalığında diaper bölgede soyulma gösterilmiştir. Gövde ve ekstremitelerde maküler, morbiliform ve hedef şeklinde döküntü en karakteristik döküntülerdir. Kaşıntı genellikle yoktur. Veziküler ve büllöz lezyonlar seyrekir.



Resim 2. Kawasaki hastalığında perianal soyulma. (Hasta ve ailesinden izin alınarak paylaşılmıştır.)

Lenfadenopati

Hastalığın akut döneminde ön servikal bölgede lenfadenopati görülebilir. Genellikle tek taraflıdır. Ultrason veya bilgisayarlı tomografi incelemesinde bakteriyel adenitteki gibi izole lenfadenitten çok EBV enfeksiyonunda görülen lenfadenopatiye benzer şekilde küme oluşturan lenfadenopati saptanır. Bazen bir lenf nodu hızlıca büyür ve enfeksiyöz lenfadenopati ile karışabilir, 3-4 gün sonra tedavisiz küçülür. Diffüz lenfadenopati ve splenomegali KH için tipik değildir. Viral hastalıkları düşündürür.

Ekstremitte Değişiklikleri

El ve ayak sırtlarında ödem, el ve ayak tabanlarında kırmızı mor renkli eritem erken dönemde görülür (Resim 3) ve genellikle 1-3 gün sürer. Soyulma ateşin başlamasından 10 gün veya daha fazla süre sonra görülür. Tipik olarak parmak uçlarından başlar. Soyulma bulgusu hastalıkla ilgili tedavi kararından çok geriye dönük tanının doğrulanması açısından faydalı olabilir.



Resim 3. Kawasaki hastalığında el sırtında ödem ve parmak uçlarında eritem (Hasta ve ailesinden izin alınarak paylaşılmıştır.)

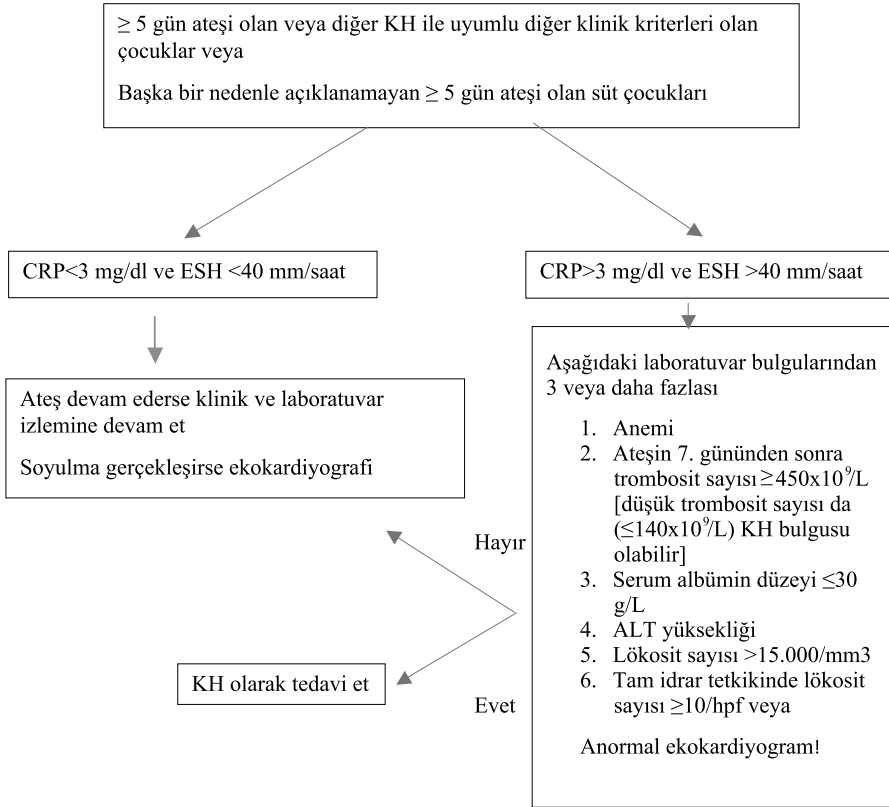
Diğer Klinik Bulgular

Kawasaki hastalığında hepatit, parotit, intusepsiyon, nöbetler, aseptik menenjit, aortik anevrizma, valvüler yetmezlik, epididimit, orşit ve üretrit, ve safra kesesi hidropsu ender görülen diğer bulgulardır.

İnkomplet Kawasaki Hastalığı

Amerikan Kalp Derneği (“*American Heart Association*”, *AHA*) tarafından 2017 yılında Kawasaki hastalığı tanısında kullanılan kriterler güncellen-

miştir. Ateş zorunlu kriter olmak üzere Kawasaki hastalığının altı kriterinden beşini karşılayan hastalara tanı konulmaktadır. Ancak beş kriterden az bulgusu olup EKO incelemesinde kardiyak anormallikleri olan hastalara da KH tanısı konulmaktadır. Bu hastalar inkomplet Kawasaki hastalığı olarak bilinmektedir. Özellikle bir yaşın altındaki çocuklar ve büyük çocuklarda inkomplet Kawasaki hastalığı'na diğer yaş gruplarından daha sık rastlanır. AHA bu hastalar için bir algoritma belirlemiştir (Şekil 1).



*1 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Şekil 1. *Inkomplet Kawasaki Hastalığı tanısından şüphelenilen hastaların yönetimi (AHA 2017)**

Beş günden fazla süren açıklanamayan ateş yüksekliği olan veya beş günden fazla süren ateşle birlikte KH tanı kriterlerinden bazıları gözlenen ancak

KH tanısı koyulamayan çocuklarda: bu algoritmaya göre CRP <3 mg/dl (30 mg/L) ve ESH <40 mm/saat olan hastaların günlük muayenelerle takip edilmesi önerilmektedir. Eğer ateş devam eder ve ciltte soyulma gerçekleşirse ekokardiyografi (EKO) incelemesi yapılmalı, anevrizma tespit edilirse tedavi edilmelidir. CRP >3 mg/dl (30 mg/L) ve ESH >40 mm/saat olan hastalarda EKO incelemesi hemen yapılmalıdır.

Laboratuvar

Kawasaki hastalığının tanısı ve takibinde yapılması gereken testler EKO, elektrokardiyografi (EKG), tam kan sayımı, biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve tam idrar analizidir. Hafif-orta derecede normositik anemi akut hastalık döneminin özelliği iken trombositoz subakut dönemde görülür. Trombositopeniye hastalığın akut fazında daha az sıklıkta rastlanır. Fakat koroner arter anevrizması gelişme riskinin arttığının göstergesidir. Hipoalbüminemi daha şiddetli ve uzun hastalık seyri ile ilişkiliyi gösterir. Hiperbilirubine mi ve karaciğer enzimlerinde artış hepatik konjesyona bağlı obstrüktif sarılık veya safra kesesi hidropsuna bağlı olabilir.

Akut faz reaktanları mutlaka yüksektir. Üç ayın altındaki çocuklarda Pro B tipi natriüretik peptid (Pro-BNP) düzeyindeki artışın koroner arter anevrizma riskinin artmasıyla ve IVIG direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İdrar analizinde görülebilen steril piyüri üretrit bulgusudur. Ayırıcı tanı amacıyla lomber ponksiyon ile BOS örnekleme yapılsa yanlışlıkla viral menenjit olarak değerlendirilebilir çünkü aseptik menenjit bulguları Kawasaki hastalığında yaygındır. Eşlik eden solunum yolu enfeksiyonları sık olduğundan solunum yolu patojenlerine yönelik pozitif PCR incelemesi sonuçlarının saptaması, Kawasaki hastalığı tanısından uzaklaşmaya yol açmamalıdır.

Hastalığın akut döneminde koroner arter anevrizmasını dışlamak için EKO incelemesi yapılmalıdır. Proksimal sol anterior inen ve sağ koroner arterler en sık etkilenen koroner arterlerdir. Anevrizmalar fusiform, sakküler, ektazik veya segmente olabilir. Fusiform, küçük ve distal anevrizmalar gerilemeye yatkın olanlardır. Koroner arterlerin etkilenmesi haricinde aort kökü dilatasyonu, azalmış kontraktilite, valvüler disfonksiyon ve efüzyon gibi kardiyak tutulumun diğer belirtilerine de bakılmalıdır. EKO incelemesinin uygulayı-

cı bağımlı bir tetkik olması ve koroner arterlerin orta ve distal bölgelerinin görüntülenmesinde güçlük yaşanması nedeniyle koroner arter bilgisayarlı tomografi anjiyografisi (BTA) kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte BTA kullanımının avantajlarının yanı sıra radyasyona bağlı olumsuz etkilerin de göz önünde bulundurulması gereklidir. Manyetik rezonans anjiyografi (MRA) küçük lezyonlarda daha spesifik olması, intimal hiperplaziyi göstermesi ve radyasyona maruziyetin olmaması nedeniyle iyi bir alternatiftir. EKG’de uzamış PR aralığı, derin Q dalgaları, düşük voltaj, ST-T değişiklikleri ve aritmiler gibi miyokardiyal hasar ve repolarizasyon anormalliklerini gösteren bulgular saptanabilir. Koroner arter anevrizması saptanan çocuklarda reversible iskemi açısından kardiyak stres testlerinin yapılması önerilir. Komplike koroner arter anormallikleri olan hastalarda stenozun değerlendirilmesi için koroner anjiyografi gerekli olabilir. Gerekli vakalarda koroner anjiyografinin hastalığın başlangıcından 6-12 ay sonrasına ertelenmesi önerilmektedir.

Ayırıcı Tanı

Kawasaki hastalığının ayırıcı tanısında birçok enfeksiyon veya enfeksiyonla ilişkili hastalık bulunmaktadır. Bu hastalıklar;

- Preseptal selülit
- Peritonsiller apseler
- Retrofaringeal apseler
- Servikal lenfadenitler
- Grup A streptokok enfeksiyonu
- Adenovirus, Enterovirus, Parvovirus B19
- Kızamık
- Enfeksiyöz mononükleoz (Epstein-Barr virüsü)
- Kızıl
- Akut romatizmal ateş
- Toksik şok sendromu
- Menenjit
- Kayalık dağlar benekli humması

- Stafilokokal haşlanmış deri sendromu (SSSS)
- Toksik epidermal nekroliz (TEN)
- Lyme hastalığı
- Leptospiroz

Adenovirüs enfeksiyonunda da konjunktivit görülmektedir. Kawasaki hastalığının konjunktiviti ile arasındaki en önemli fark adenovirüste pürülan sekresyon olmasıdır. Kawasaki hastalığına bağlı lenfadenitin servikal lenfadenitin diğer etkenlerinden ayrımında, Kawasaki hastalığında lenfadenopatinin tek taraflı olması önemlidir. Kawasaki hastalığında retrofaringeal ödem görülebilir. Gerçek retrofaringeal apsede klinik semptomlar şiddetlidir ve görüntüleme bulgusu vardır. Toksik şok sendromu ve kızılta konjunktiva ve eklem tutulumu yoktur.

Kawasaki hastalığı çoklu ilaç reaksiyonu gibi diğer immünolojik reaksiyonlarla karışabilir. Juvenil idiopatik artrit, poliarteritis nodoza ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklar KH tanı kriterlerinin olmaması ve kronik seyirli olmaları ile ayrılırlar.

Tedavi

Kawasaki hastalığının tedavisi koroner arter anevrizması gelişme riskini azaltmaya yöneliktir. Koroner arter anevrizması gelişme riskinin en yüksek olduğu dönem, koroner arterlerdeki inflamasyonun azalmaya başladığı 2-4. haftalardır. Kawasaki hastalığı tanısı konulan tüm hastalara 2 gr/kg dozunda IVIG 10-12 saatte verilmelidir. Tedaviye hasta 48 saat ateşsiz kalana kadar yüksek doz asetilsalisilik asit (ASA) tedavisi eklenmelidir (50 mg/kg/gün bölünmüş dört dozda). Ateş düştükten sonra ASA tedavisine 3-5 mg/kg dozunda 6-8 hafta sonrasına kadar devam edilmeli bu süre sonunda kardiyak değişiklik gözlenmediğinde kesilmelidir. Asetilsalisilik asit tedavisinin inflamasyonu azalttığı, platelet aktivitesini düzenlediği ve tromboz gelişimini önlediği düşünülmektedir. Asetilsalisilik asidin koroner arter anevrizması gelişimini önlediğine dair kanıt yoktur. Son zamanlarda hastalığın akut fazında yüksek doz ASA tedavisiyle ilgili, potansiyel toksik etkilerden dolayı çekinceler vardır. Ayrıca influenza veya su çiçeği enfeksiyonu geçiren çocuklarda Reye sendromu gelişme riski olduğundan, ASA kullanan hastalara inaktif influenza aşısı

yapılmalı, canlı virüs aşısı olduğundan su çiçeği aşısından ise sakınılmalıdır. Klopidoğrel veya dipridamol ASA allerjisi gibi ASA in verilemediği durumlarda kullanılabilir.

Hastanın ilk IVIG dozundan 36-48 saat sonra halen ateşi varsa bir kez daha aynı dozda IVIG verilebilir. IVIG tedavisi koroner arter anevrizması gelişme riskini %25' ten %3,5'e düşürmektedir. Ateş başladıktan sonra 7-10 gün içerisinde verilmelidir. Hastaların %15-20'si ateşi devam ettiğinden ikinci IVIG dozuna ihtiyaç duymaktadır.

IVIG öncesi IgG seviyelerinin tedaviye cevap ve kardiyak sonuçlarla ilişkili olduğu, IgG düzeyleri düşük olan hastaların IVIG tedavisine daha dirençli olduğu ve daha yüksek koroner arter anevrizması gelişme riskine sahip olduğu gösterilmiştir. IVIG tedavisine direncin ve koroner arter anevrizması gelişme riskinin belirlenmesi için bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlardan en yaygın kullanılanı *Kobayashi* skorlamasıdır. Tablo III'de Kobayashi skorlaması gösterilmiştir.

Tablo III. Kobayashi skorlaması (Kawasaki hastalığında IVIG direncinin ve koroner arter anevrizması gelişme riskinin belirlenmesi için kullanılır)*

Kobayashi risk skoru		
Kan sodyum düzeyi	≤ 133 mmol/L	2 puan
Tedaviye başlanıldığında hastalık gün sayısı	≤ 4	2 puan
Aspartat transaminaz (AST)	≥ 100 IU/L	2 puan
Nötrofil yüzdesi	$\geq \%80$	2 puan
C reaktif protein (CRP)	≥ 10 mg/dl	1 puan
Yaş	≤ 12 ay	1 puan
Trombosit sayısı	$\leq 300 \times 10^3$ /L	1 puan

≥ 4 puan intravenöz immünglobulin tedavisine direnç riski yüksek olan Kawasaki hastalarını tanımlar.

*6 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Çalışmalar IVIG dirençli hastalarda steroid tedavisinin koroner arter anevrizmasını önlemede, ateşin süresini azaltmada, hastaneye yatış süresini kı-

saltmada ve inflamatuvar belirteçlerin normale gelmesinde faydalı olduğunu göstermektedir.

Koroner arter anevrizmasından dolayı ciddi perfüzyon eksikliği olan hastalara veya geri dönüşümlü iskemisi olup tekrarlayan miyokard infarktüsü görülen hastalara koroner arter by-pass cerrahisi yapılmalıdır. Perkütan girişim hastalığın şiddeti, arterlerdeki darlığın önemli derecede olması, yeni anevrizma gelişimi ve perforasyon riski gibi nedenlerden dolayı genellikle başarısız olmaktadır.

Akut hastalık döneminden (genellikle ateş başladıktan) 5-6 hafta sonra hastalığın uzun dönem yönetim süreci başlar. Takip süresi hastanın koroner arter tutulumuna, aldığı tedavilere, hastalığın şiddetine bağlıdır. Bununla birlikte AHA ve “*Japanese Circulation Society*” (JCS) orta-büyük koroner arter anevrizması olan tüm hastalara rutin kardiyak stres testi ve invazif olmayan görüntüleme yapılmasını önermektedir. Büyük koroner arter anevrizması olan hastalara antikoagülan ve antiagregan tedavi önerilmektedir. Trombosit aktivitesi hastalıktan sonra 3 ay-1 yıl süreyle yüksek seyretmektedir. Bu nedenle koroner arter tutulumu olan tüm hastalara 3 ay düşük doz antiplatelet tedavisi verilmelidir. Kawasaki hastalığının uzun dönem tedavisinin amacı kardiyak iskemi ve miyokard infarktüsü gelişme riskini önlemektir. Hastaların %50’sinde koroner arter lezyonları hastalık başlangıcından 1-2 yıl sonra tamamen düzelmektedir. Bu düzelmenin başlangıçtaki koroner arter lezyonunun boyutuyla ters orantılı olduğu düşünülmektedir.

Kawasaki hastalığının tedavisiyle ilgili “*Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*” (SHARE) önerileri Tablo IV’de gösterilmiştir.

Tablo IV. Kawasaki hastalığının tedavisinde SHARE önerileri*

KH tedavi önerileri	Kanıt düzeyi	Önerinin gücü
1. KH tanısı konulur konulmaz tedavi başlanmalıdır. a) Bu yaklaşım hem komplet hem de inkomplet KH için geçerlidir.	1A	A
2. Kawasaki hastalığının tedavisi 2 gr/kg dozunda tek infüzyon IVIG tedavisini içermelidir.	1A	A
3. Japon olmayan hastalarda Kobayashi kriterleri pozitif olması (skor $\geq$ 4) durumunda IVIG tedavisine direnç riskini gösterebilir. Fakat negatif olması (skor<4) IVIG direncini güvenilir olarak dışlamayabilir.	2A	C

4. KH tanısı konulup IVIG ile tedavi edilen tüm hastalara 30-50 mg/kg dozunda aspirin ateş düştükten 48 saat geçene kadar, klinik bulgulara düzelme olana kadar ve CRP seviyeleri düşene kadar verilmelidir.	2A	C
5. Ateş ve inflamasyon düzeldikten sonra aspirin 3-5 mg/kg/gün antitrombosit tedavi dozunda verilmeye devam edilmelidir.	3	D
6. Kawasaki hastalığının iyileşme döneminde anevrizma varlığı devam ederse, aspirin tedavisi antitrombosit tedavi dozunda (3-5 mg/kg/gün) uzun dönem, en azından anevrizma düzelene kadar, devam edilmelidir.	3	D
7. KAA düzelen hastalarda uzun dönem aspirin (3-5 mg/kg/gün) tedavisinin verilmesi hastaya göre risk/fayda gözetilerek düşünülebilir. Kawasaki hastalığının altı kriterinden beşinden azıyla başvuran (inkomplet KH), açıklanamayan sistemik inflamasyon bulguları olan çocuklarda (örneğin CRP, ESH veya lökosit yüksekliği) ekokardiyografi incelemesi yapılması düşünülmelidir.	4	D
8. Kortikosteroid tedavisi şiddetli KH hastalarına verilmelidir ^a : a) IVIG direnci olan yani 2 gr/kg tek doz IVIG tedavisinden ≥48 saat sonra devam eden ateşi ve/veya persistan inflamasyonu veya klinik bulguları olan hastalar. İkinci IVIG dozu tedavi eden hekimin kararına bağlıdır. b) Kobayashi skoru ≥5 c) Hemofagositik lenfhistiositoz (HLH) bulguları olan d) Şok bulguları olan e) 1 yaş altında olan f) Koroner ve/veya periferik anevrizmaları olan hastalar	1A 1A 3 4 4 4 4	C C C D D D D
9. Kortikosteroidler endike olduğunda, aşağıdaki tedavi rejimleri tercih edilebilir: <i>Rejim 1:</i> Metilprednizolon 0.8 mg/kg/gün iki dozda intravenöz (IV) 5-7 gün veya CRP değerleri normale gelene kadar; sonrasında oral prednizon/prednisolon 2 mg/kg/gün verilerek 2-3 haftada kesilir. <i>Rejim 2:</i> Metilprednizolon 10-30 mg/kg (maksimum 1 gr/gün) 3 gün boyunca günde bir kez IV, ardından oral prednizon/prednizolon 2 mg/kg/gün dozunda yedi güne veya CRP değerleri normale dönene kadar verilir, 2-3 haftada kesilir.	2A	B
10. TNF-alfa blokajı (örneğin infliksimab) IVIG, aspirin ve kortikosteroid tedavisine rağmen persistan inflamasyonu olan hastalarda, çocuk romatoloji uzmanı ile konsültasyondan sonra düşünülebilir.	2A	C
11. Siklofosfamid, metotreksat gibi hastalık düzenleyici anti romatizmal ilaçların (DMARD) anakinra ile birlikte kullanımı ve plazma değişimi tedavisi (çocuk romatoloji uzmanı ile konsültasyondan sonra verilmesi uygun görülenler hariç) tavsiye edilmez.	4	D

12. Dev anevrizma (iç çapı ≥ 8 mm, Z skoru ≥ 10) varlığında ve/veya koroner arter darlığında aspirine ek olarak başlangıçta heparinizasyondan sonra (heparin, INR 2-3 arasında stabil seyrederken kesilebilir) warfarin kullanılmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparin, özellikle warfarini güvenle kullanmanın zor olduğu küçük bebeklerde uygun bir alternatiftir.	2B	C
13. KH tanısı olan bir hastada iskemi veya koroner arter tıkanıklığı semptomları meydana geldiğinde pediatrik kardiyoloji uzmanı / kalp damar cerrahisi uzmanı/ girişimsel radyoloji uzmanı ile derhal konsülte edilmelidir.	4	D
14. Tüm canlı aşılar için, aşılama IVIG ile tedavi edilen KH epizodunu takip eden en az 6 ay sonrasına ertelenmelidir.	4	D
Ekokardiyografiyi beklerken tedavi ertelenmemelidir. Şiddetli Kawasaki hastalığında tüm bahsedilen durumlar için kanıt düzeyi 1A ve önerinin kuvveti A'dır. KAA: Koroner arter anevrizması, KH: Kawasaki Hastalığı, IVIG: intravenöz immünglobülin, HLH: Hemofagositik lenfositik lenfositosis, SHARE: "Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe". <i>Kanıt düzeyi</i>; 1A: randomize kontrollü çalışmaların meta analizi, 1B: randomize kontrollü çalışmalar, 2A: randomize olmayan kontrollü çalışmalar; 2B: benzer deneysel çalışmaları, 3: tanımlayıcı çalışma, 4: uzman görüşü. <i>Önerinin gücü</i>; A: 1. düzey kanıta dayalı, B: 2. Düzey kanıta dayalı veya 1 düzey kanıttan sonuç çıkarma, C: 3. düzey kanıta dayalı veya 1 veya 2. düzey kanıttan sonuç çıkarma, D: 4. düzey kanıta dayalı veya 3 veya 4. düzey uzman görüşünden sonuç çıkarma. *1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.		

Komplikasyonlar

Kawasaki hastalığı koroner arter anevrizması oluşumu, kalp yetmezliği, MI, miyokardit, valvülit, perikardit-perikardiyal efüzyon ve koroner arterlerin rüptürü sonucu hemoperikardiyum ve ani ölüm gibi ciddi tablolara yol açabilmektedir. Hastaların yaklaşık %9'unda akut fazda kardiyak komplikasyonlar görülürken, % 3'ünde kardiyak sekel gelişir. Hastalığın akut fazı sırasında, hastaların %50-70'inde miyokard inflamasyonu görülmesi Kawasaki hastalığının uzun dönemde kardiyak fonksiyonlar üzerinde etkisi olabileceği şüphesini akla getirmektedir. Kawasaki hastalığında nadiren mitral yetmezlik veya aort yetmezliği görülebilir.

Tedavi edilmeyen çocuklarda koroner arter anevrizması gelişme sıklığı %15-25'tir. Koroner arter anevrizması gelişme riskini arttıran faktörler şunlardır:

Ateşin sekiz günden fazla sürmesi (en önemli risk faktörü)

48 saatlik ateşsiz dönemden sonra ateşin tekrarlaması

Erkek cinsiyet (dev anevrizma gelişme riski üç kat daha fazladır)

Kardiyomegali

1 yaşından küçük hastalar

Asya pasifik adaları, hispanik ırk

Düşük IgG seviyeleri

Artmış pro-BNP seviyeleri

Artmış TNF-alfa seviyeleri

Başvuru sırasında trombositopeni

İnkomplet kawasaki hastalığı tanısı

Koroner arter anevrizmaları eskiden; beş yaş altında koroner arter çapının 3 mm'den, beş yaş üzerinde 4 mm'den büyük olması olarak tanımlanırken, günümüzde yaş, cinsiyet ve vücut yüzey alanına göre normal koroner arter çapından sapmanın göstergesi olan z skoru kullanılmaktadır. Z skorunun 2 den büyük olması anormal kabul edilmektedir. Tablo V'de Z skoruna göre koroner arter anormalliklerinin risk sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo V. Koroner arter anormalliklerinin risk sınıflaması*

Takip sırasında koroner arter anormalliklerinin risk sınıflaması

- 1-Hiçbir zaman tutulum yok (z skoru daima <2)
 - 2-Sadece dilatasyon ($2 < z$ skoru < 2,5)
 - 3-Küçük anevrizma ($2,5 \leq z$ skoru < 5)
 - 3.1-Mevcut veya persistan
 - 3.2-Sadece dilatasyon düzeyine veya normal lümen çapına gerileme
 - 4-Orta anevrizma ($5 \leq z$ skoru < 10 ve mutlak lümen çapı < 8 mm)
 - 4.1-Mevcut veya persistan
 - 4.2-Küçük anevrizma düzeyine gerileme
 - 4.3-Sadece dilatasyon düzeyine veya normal lümen çapına gerileme
 - 5-Büyük ve dev anevrizma (z skoru ≥ 10 veya mutlak lümen çapı ≥ 8 mm)
 - 5.1-Mevcut veya persistan
 - 5.2-Orta anevrizma düzeyine gerileme
 - 5.3-Küçük anevrizma düzeyine gerileme
 - 5.4-Sadece dilatasyon düzeyine veya normal lümen çapına gerileme
-

*3 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Çapı 8 mm'den büyük olan ve z skoru 10'a eşit ve daha büyük olan anevrizmalar dev anevrizma olarak adlandırılır ve bu anevrizmaların bir yıl içinde trombüs oluşumu sonucu miyokard infarktüsüne yol açma riski oldukça yüksektir. Koroner arter anevrizması tamamen düzelen hastaların bile damar duvarlarında önemli kalınlaşma vardır. Bu kişilerde erken koroner aterosklerotik kalp hastalığı riski artmıştır.

Kawasaki hastalığında nadiren makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilir. Sistemik semptomların ve çoklu organ yetmezliğinin ön planda olduğu Kawasaki şok sendromu da Kawasaki hastalığının az rastlanılan ancak hayatı tehdit eden bir klinik tablosudur.

Prognoz

Prognoz kardiyak hastalığın şiddetine bağlıdır. 1-9 yaş arasındaki çocuklarda prognoz daha iyidir. Çünkü bu hastalar genellikle klasik bulgularla başvurmakta ve erken tanı almaktadır. Rekürrens nadirdir. Kawasaki hastalığı ile ilişkili ölümler kardiyak komplikasyonlar sonucudur ve tipik olarak ateş başlangıcından sonra 15-45 gün içinde gerçekleşir. Amerika ve Japonya da mortalite hızı % 0,1 civarındadır.

Sonuç

Kawasaki hastalığı nadir bir hastalıktır. Fakat koroner arterlerde ciddi etkileri olabildiğinden Kawasaki hastalığından şüphelenilen her çocuk pediatrik kardiyoloji uzmanına konsülte edilmeli, EKO incelemesi yapılmalıdır. Hastaların başlangıç ve takip EKO incelemeleri yapılmalı, gerektiğinde antikoagülan tedavi verilmeli; hastalar koroner arter anjiyografisi gerekliliği açısından yakın takip edilmelidir. Tedavi sonrası kısa dönem prognoz iyidir. Fakat birçok çocuk yetişkin dönemde takip edilemediğinden hastalığın uzun dönemde sonuçları bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Graeff de N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease –the SHARE initiative. Rheumatology (Oxford) 2019; 58: 672-682.

2. Kelly A, Sales K, Fenton- Jones M, Tulloh R. Fifteen- minute consultation: Kawasaki disease: how to distinguish from other febrile illnesses: tricks and tips. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2020; 105: 152-156.
3. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e927–e999.
4. Petty Ross E. Pediatric Rheumatology: The Study of Rheumatic Diseases in Childhood and Adolescence. In: Petty Ross E, Laxer Ronald M, Lindsley Carol B and Wedderburn Lucy (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology* (7th ed). Philadelphia: Elsevier, 2016: 467-483.
5. Priya R. Soni, Magali Noval Rivas, Moshe Arditi. A Comprehensive Update on Kawasaki Disease Vasculitis and Myocarditis *Current Rheumatology Reports* 2020; 22. doi. org/10.1007/s11926-020-0882-1.
6. Rigante D, Andreozzi L, Fastiggi M et al. Critical Overview of the Risk Scoring Systems to Predict Non-Responsiveness to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Syndrome. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 278; 1-10.
7. Sosa T, Brower L, Divanovic A. Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *JAMA Pediatr* 2019; 173: 278-279.

SARKOİDOZ

Dr. Merve ERDEM*, Dr. Ezgi Deniz BATU**

Sarkoidoz, nekrotize olmayan granüloamatöz inflamasyon ile karakterize, sistemik bir hastalıktır. Çocukluk yaş döneminde genellikle iki gruba ayrılır. Birincisi, genellikle adolesan yaş grubunda görülen erişkin tip sarkoidoz, ikincisi ise beş yaş ve altındaki çocuklarda görülen erken başlangıçlı sarkoidoz (EBS) ve Blau sendromudur (BS). Beş yaş altında görülen sarkoidoz olgusu ailesel ise BS, sporadik ise EBS adını alır. Erişkin tip sarkoidozda ön planda akciğer ve lenf nodu tutulumu varken, EBS-BS’de poliartrit, üveit ve döküntünün oluşturduğu triyad tipiktir.

ERİŞKİN TİP SARKOİDOZ

Erişkin tip sarkoidoz, ilk defa 19. yüzyılda akciğerlerin ve lenfatik sistemin hastalığı olarak tanımlanmış ve Besnier-Boeck-Schaumann hastalığı olarak adlandırılmıştır. Erişkinlerde çocuklardan 10 kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Genel insidansı 10/100.000’dir ve sıklıkla 20-39 yaş arasında görülmektedir. Erişkinlerde kadınlarda daha sıktır. Çocuklarda ise tahmini insidansı 0,4-0,8/100.000’dir. Daha çok ergenlik döneminde görülmektedir.

Subklinik olarak seyredemediği gibi, çoklu organı-sistemi; deri, lenf nodları, göz, eklemler, beyin, böbrekler ve kalbi tutabilmektedir. Doku örnekleme ile histopatolojik özelliklerin değerlendirilmesi tanı için şarttır. Genel olarak asemptomatik olgularda izlem, semptomatik olgularda immünsüpresif tedaviler önerilmektedir.

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

** Doktor Öğretim Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

Sarkoidozun çocukluk yaş dönemindeki semptom ve bulgularının iyi bilinmesi; erken tanı ve hemen başlanan tedavi ile uzun dönemde gelişebilecek organ hasarlarının engellenmesi açısından önemlidir. Sarkoidozun çocuk hastalarda da görülebildiğini, klinik farklılıklarını, tanı yöntemlerini, ayırıcı tanılarını bilmek, erken tanı ve tedavi için önem taşımaktadır.

Etiyoloji

Sarkoidozda, hastalık etiyolojisinde, genetik duyarlılık ve beraberinde bazı çevresel faktörlere maruziyet ile tetiklenen inflamatuvar ve granülomatöz bir süreç olduğu düşünülmektedir.

Genetik

Sarkoidoz olgularının %3-5'inde ailesel formlarının gözlenmesi, hastalığın genetik temeli olabileceğini düşündürmüştür. Ancak, sarkoidoz ile ilgili yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında ("*Genome-Wide Association Studies*", GWAS); patojenik bir yolak tanımlanamamıştır. Bununla birlikte, son dönemlerde yapılan genetik çalışmalar, hastalığın oluşumunda rol oynayan çeşitli genleri veya bölgeleri ortaya çıkarmıştır. Bu genler ağırlıklı olarak T lenfositlerin ve makrofajların farklılaşma, aktivasyon ve regülasyonunda görev almaktadır. En sık çalışılanlar; *BTNL2* (*buty-rophilin like 2*), *Anxa11* (*Annexine A11*), *HLA-DRB1*, *CCDC88B* (*Coiled-Coil Domain Containing 88B*) ve *XAF1*'dir (*WIAP associated factor 1*).

Genetik olmayan nedenler

Sarkoidoz için genetik olmayan nedenlerin önemi son yıllarda tekrar gündeme gelmiştir. Bu nedenler, organik ve inorganik faktörler olarak incelenmektedir.

Organik faktörler olarak birçok mikroorganizmanın, özellikle de mikobakteriler ve propiyonibakterilerin hastalık patogeneğinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Sarkoidoz hastalarının bulgularının, klinik ve patolojik olarak *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonuna benzemesi, bu düşüncüyü desteklemektedir. Çoğu çalışmada, sarkoid dokuda hibridizasyon teknikleri ve poli-

meraz zincir reaksiyonu ile *M. tuberculosis*'in varlığının kanıtları bulunmuştur, ancak mikroorganizmanın saptanamadığı çalışmalar da mevcuttur.

İnorganik faktörler olarak da çeşitli minerallere maruziyet incelenmiştir. Çalışmalarda; çok sık görülmeyen silika, alüminyum, berilyum ve inorganik toz-lara maruziyet ile sarkoidoz insidansının artışı ilişkilendirilmiştir. Bu gözlem 2001 yılında dünya ticaret merkezi enkazına maruz kalan bireylerde, sarkoi-doz görülme sıklığının belirgin olarak artışı ile güçlenmiştir.

Patogenez

Sarkoidoz patogenezinde, tanımlanmamış bir antijen ile tetiklenen immün hücreler ve mediyatörler aracılığı ile yönetilen inflamatuvar bir reaksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Olası antijen; makrofaj, dentritik hücre gibi antijen sunabilen hücreler tarafından CD4+ T yardımcı lenfositlere sunulur ve inter-feron-gamma, interlökin-2 ve diğer sitokinler aracılığı ile granülom oluşum süreci başlar. Çeşitli dokularda ve organlarda kazeifiye olmayan granülomlar oluşmaktadır. Bu granülomlar sekelsiz kendiliğinden iyileşebilir veya inters-tisyel fibrozis gelişimi ile birlikte obliteratif fibrozise ilerleyebilir. Granülom-ların ilerlemesi, fibrozis ile seyretmesi halinde tutulan alanın büyüklüğüne bağlı olarak organların fonksiyonları bozulabilir.

Granülom yapısında; epiteloid hücreler olarak adlandırılan aktive makrofaj-lar ve CD4+ T lenfositler (temel olarak yardımcı T hücrelerinin alt tipi; Th1) tarafından oluşturulan merkezi bir folikül mevcuttur. Bu folikül merkezinin çevresi, CD8+ T lenfosit ve B lenfositlerden ve beraberinde çok nükleuslu dev hücreler, monositler, mast hücreleri, fibroblastlardan oluşan ve hiyalin kolajen içeren lenfositik bir yüzük tarafından sarılmıştır. Genelde nekrotik bir bölge içermez; yani kazeifiye değildir. Düzenleyici (regülatuar) T hücrelerin etkisi nedeniyle, hastaların tüberküloz deri testi genellikle negatiftir.

Sarkoidoz hastalığında nadiren nekrotizan granülomlar da oluşabildiği görül-müştür. Böyle olgularda ayırıcı tanı daha da zorlaşmaktadır.

Klinik özellikler

Çocukluk çağındaki sarkoidoz hastalarında en sık ve en belirgin bulgu ateştir. Ateş ile birlikte başvuru yakınmaları genellikle; bitkinlik, kilo kaybı veya kilo

alamamadır. Ağır halsizlik tariflenir. Tanı almadan önceki dönem için hastalar, aylarca, haftalarca süren bitkinlikten söz edebilir. Sarkoidoz tüm organ ve dokuları tutabilir, akciğer ve mediasten tutulumu sık görülmektedir.

Akciğer ve Mediasten Tutulumu

Erişkin tip sarkoidoz hastalarının büyük bir çoğunluğu akciğer ve mediasten tutulumuna bağlı solunum sistemi bulguları ile gelir. Akciğer tutulumu olmasına rağmen solunum sistemi semptomları olmayan hastalar da mevcuttur. En sık olandan en az olana doğru; kuru öksürük, dispne ve göğüs ağrısı görülür. İleri evrelerdeki hastalarda, eforla dispne, giderek günlük fiziksel aktivitelerini yapabilme kapasitesinde azalma görülebilir. Restriktif ve/veya obstruktif akciğer hastalığı bulguları da saptanabilir.

Hiler ve mediastinal lenf nodları, trakeaya ve/ya ösefagusa bası yaparak disfaji ve solunum sıkıntısına neden olabilirler.

Karın Tutulumu

Ekstrapulmoner tutulan bölgeler arasında sıktır. Hastalar karın ağrısı, karında rahatsızlık hissi, ateş ile başvurabilirler. Genellikle homojen olan hepatomegali ve/veya splenomegali, lenfadenopatiler (çölyak bölge, portal alan, paraaortik, parakaval) şeklinde görülmektedir. Ayrıca karaciğer ve dalakta nodüler tutulum ile de gidebilir. Karın içinde tutulan lenf nodları, lenfomada olandan daha küçüktür ve ayrı ayrıdır. Lenfomada daha çok konglemere lenf nodları saptanmaktadır.

Periton tutulumu nadirdir. Daha çok 4-6. dekadlarda bildirilmiştir. Hastalar, peritoneal kalınlaşma, peritonda nodüller ve asit ile gelebilmektedir.

Gastrointestinal sistemde ösefagus, mide, anal bölgeye kadar tutulum olabilmektedir. Disfaji, kilo kaybı, karın ağrısı, epigastrik ağrı, bulantı, kusma, ishal, kabızlık (kolon tutulumunda) ve hemotekezya ile başvuruda gastrointestinal sistem tutulumu olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Mukozal, ülseratif lezyonlar, akalazya benzeri hastalık, yaygın gastrik infiltrasyon ve pilor tutulumu, pilor stenozu ve tutulan lenf nodlarının dışardan basısı bu belirtilere neden olabilmektedir.

Eklemler Tutulumu

Sarkoidoz hastaları eklemlerde şişlik, kızarıklık, ağrı, sabah tutukluğu ile de başvurabilmektedirler. Kas veya kemik lezyonları olabileceği bildirilmiştir, ancak nadirdir.

Nörolojik Tutulum

Sarkoidoz, kraniyal sinirler, meninksler, beyin parankimi ve hipotalamusu tutabilmektedir. Hastalar, ensefalopati, serebellar tutulum, periferik sinirlerin tutulumu ve serebrovasküler olay ile başvurabilmektedirler. Konuşmada bozulma, bilinç kaybı, diplopi, para/tetra/hemiparezi, bulanık görme, periferik/santral fasiyal paralizi, trigeminal nevralji ve nöbet görülebilmektedir. Yalnızca nörolojik semptomlar ile gelen hastaların tanınması zordur. Tedavilerinin farklı olması nedeniyle malignite, diğer romatolojik hastalıklar, paraneoplastik sendromlar ve enfeksiyonlar mutlaka dışlanmalıdır.

Göz Tutulumu

Sarkoidozda optik sinir dahil olmak üzere gözün tüm bölümleri etkilenebilmektedir. Hastalarda en sık üveit olmak üzere; konjunktival nodül, episklerit ve konjunktivit görülebilir. Göz tutulumu ile nörosarkoidoz ilişkili bulunmuştur. Hastalar, göz kuruluğu, kırmızı göz ve göz hareketlerinde ağrı ile de başvurabilmektedirler. Sarkoidoz tanısı alan her hastanın göz muayenesi mutlaka yapılmalıdır.

Deri Tutulumu

Sarkoidozda deri tutulumu farklı şekillerde olabilmektedir. Papül, nodül, plak ve skar/fibrosis görülmektedir. Histopatolojik özellikleri diğer dokulardakine benzerdir ve nekrotizan olmayan granülomlar şeklindedir. Bu lezyonlar sarkoidoza özgün olmadığı için ayırıcı tanı dikkatli yapılmalıdır.

Eritema nodozum, sarkoidoz hastalarına özgün olmamakla birlikte, hastalığa bağlı görülen en sık cilt lezyonudur. Daha çok bacakların distalinde yerleşme eğilimindedirler. Bunlara ek olarak kalsinozis kutis (kalsiyum tuzlarının deri

ve deri altında birikmesi), Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz; ateş, nötrofili, eritemli, hassas papül, plak, nodüller), tırnaklarda çomaklaşma görülebilmektedir.

Testis Tutulumu

Sarkoidozda nadir olarak saptanan bir durumdur. Epididimis ve testis tutulumu literatürde bildirilmiştir. Genellikle orşiektomi yapılması gerekmektedir. Malignite ile ayrımı çok önemlidir. İlerleyen dönemlerde infertiliteye neden olabilir.

Kalp Tutulumu

Kalp tutulumu olan hastalar, erişkin hastaların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Çocuklarda net bir veri bulunmamaktadır. Klinik olarak aritmiler (atriyo-ventriküler blok gibi), konjestif kalp yetmezliği ve ani ölüm kalp tutulumuna bağlı olabilir. Nekrotizan olmayan granülomlar kalbin herhangi bir bölgesini tutabilir, ancak daha sık sol ventrikülü tutar. Az miktarda hastada görülmesine rağmen mortalite ve morbidite ile ilişkili olması nedeniyle tanı alması ve tedavi edilmesi önemlidir.

Endokard/miyokard biyopsisi ile kesin tanı konulmaktadır, ancak yapılması zor ve riskli bir işlemdir ve her zaman tanı için yeterli doku alınamayabilmektedir. Bu yüzden daha çok ileri görüntüleme yöntemleri ile invazif olmayacak şekilde tanı konulmaya çalışılmaktadır.

Hematolojik Tutulum

Hematolojik tutulumla bağlı solukluk, ekimoz, purpura saptanabilir. Kemik iliği biyopsisi ile nekrotizan olmayan granülomların gösterilmesi gerekmektedir.

Tanı

Sarkoidoz tanısı, birçok hastalık ile karışabilmesi nedeniyle temel olarak doku biyopsisi ile tipik granülomlar gösterilerek konulmaktadır. Tüberküloz

ve diğer mikobakteriler gibi granülomun diğer nedenleri ve malignitelerin dışlanması gerekmektedir (Tablo I). Ön tanının; biyopsiye kadar olan süreçte laboratuvar ve radyolojik tetkikler, özellikle akciğer tutulumunda solunum fonksiyon testleri ile desteklenmesi gerekmektedir.

Tablo I. Sarkoidoz hastalarında ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar*

Enfeksiyon	• <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ve diğer mikobakteriler • Fungal enfeksiyonlar, histoplazma, koksidioidomikoz • Bartonella • Toksoplazma • Brusella
Malignite	• Lenfoma ve diğer granülom benzeri lezyonlar yapan maligniteler
Romatolojik hastalık	• Sistemik vaskülitler
İmmün yetmezlikler	• Yaygın değişken immün yetmezlik hastalarında görülen granümatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı • Granülom ile seyreden immün yetmezlikler
Diğer	• İlaçlar • Ağır metal maruziyeti • Berilyozis • Ekzojen alerjik alveolitis, silikozis

*1 ve 17 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Sarkoidoz düşünülen olgularda izlenecek basamaklar şu şekilde olmalıdır:

- Ayrıntılı öykü ile tüm sistemlerle ilgili olabilecek semptomların sorgulanması
- Tam ve ayrıntılı fizik muayene yapılması
- Posterior-anterior (mümkün olmayan küçük çocukta anterior-posterior) akciğer direkt grafinin değerlendirilmesi
- İşlem için istenilenleri yapabilen hastalarda solunum fonksiyon testleri yapılması
- Elektrokardiyogram ile değerlendirme
- Tuberkülin deri testi (PPD) (0 mm olması sarkoidozis için destekleyici bir bulgu) veya interferon-gamma salınım testi yapılması

- Oftalmolojik muayene yapılması
- Temel laboratuvar tetkiklerinin yapılması:
 - ✓ Tam kan sayımı
 - ✓ Serum kalsiyum düzeyi, karaciğer transaminazları, alkalen fosfotaz
 - ✓ Kan üre azotu (BUN), serum kreatinini, tam idrar analizi
 - ✓ Serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (*Angiotensin converting enzyme; ACE*) düzeyi

Histopatolojik değerlendirme, sarkoidoz düşünülen her olguda gerekmektedir.

Laboratuvar tetkikleri; daha çok destekleyici bulgular elde etmek ve tutulan organın fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Eritrosit sedimentasyon hızında orta derecede bir artış ve kronik inflamasyona bağlı anemi, hipergamaglobulinemi, lenfositoz veya lenfopeni saptanabilir. Dalak ve kemik iliği tutulumunu düşündüren dirençli anemi veya trombositopeni gibi bulgular olabilir. Bu durumda kemik iliği biyopsisi ile tutulum mutlaka doğrulanmalıdır. Karaciğer tutulumunda; transaminazlarda artış saptanabilir. İnsanlarda böbreklerde üretilen kalsitriolün (aktif D vitamini), sarkoidoz hastalarında histiyositlerden de üretilmesi ve osteoblastlarda bulunan kalsitriol reseptörleri ile kemik yıkımının tetiklenmesi ile kalsiyum metabolizması etkilenebilmektedir. Bu nedenle sarkoidoz hastalarında hiperkalsemi saptanabilir. Kan ve idrar kalsiyum düzeyi mutlaka değerlendirilmelidir. Tüm bu bulgular sistemik hastalık yokluğunda nadirdir.

Serum ACE düzeyi yüksekliğinin varlığı sarkoidoz hastalarında tanıyı destekleyici bir bulgudur, ancak özgün değildir. Çocuklarda serum ACE düzeyi tanıya daha da az katkı sağlamaktadır. Erişkin hastalarda 52 mg/dl üzeri yüksek olarak kabul edilirken, çocuklarda bu sınır değer daha da yüksektir. ACE tüm endotellerde bulunmaktadır ve anjiotensin I'i anjiotensin II'ye çevirmektedir. Bireyler arasında, polimorfizme bağlı olarak farklılıklar görülebilmektedir, bu polimorfizmin koruyucu olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Serumda ölçülen ACE düzeyinin kaynağı akciğerlerdir. Sarkoidoz hastalarında sarkoid granülomlar tarafından da üretildiği için düzeyi fazla ölçülebilmekte ve tanıya katkı sağlayabilmektedir. Sistemik sarkoidoz hastalarında bazen tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir, ancak hem tanı için hem de

prognoz için değeri tartışmalıdır. Dissemine tüberküloz, fungal enfeksiyonlar, hipertiroidi ve Gaucher hastalığı gibi durumlarda da serum ACE düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir.

Santral sinir sistemi tutulumu varlığında görüntüleme ve sonrasında beyin omurilik sıvı (BOS) örneği alınmalıdır. BOS'ta proteinin artmış olması, lökositöz, pleositoz, ACE düzeyi artışı, immünglobulin G indeksi, CD4:CD8 lenfosit oranı-sitolojik inceleme, oligoklonal band pozitifliği, beta-2 mikroglobulin düzeyinde artış tanıyı desteklemek açısından değerlendirilmelidir.

Radyolojik tetkikler; akciğer ve mediasten tutulumunu değerlendirmenin en kolay yolu AP-PA (anterior posterior-posterior anterior) akciğer direkt grafisidir. Sarkoidozda akciğer grafisinde akciğer ve mediasten tutulumu için saptanan bulgular için bir evreleme yapılmıştır. Bu evreleme sistemine göre

Evre 0→ Normal olması,

Evre 1→ Akciğer tutulumu olmaksızın bilateral hiler ve mediastinal lenfadenopati olması,

Evre 2→ Fibrozis olmaksızın akciğer infiltrasyonu; bilateral hiler lenf nodlarında büyüme, parankimal opasiteler olması,

Evre 3→ Yalnızca parankimal infiltrasyonlar olması,

Evre 4→ Akciğer fibrozisi olması şeklindedir.

Çocuk sarkoidoz vakalarının bulunduğu, Danimarka, Fransa ve Amerika'dan üç büyük seriyi bir arada değerlendiren Nathan ve arkadaşları, çocuk hastaların %39'unun solunum sistemi belirtileri olmasına rağmen akciğer filmlerinin normal olduğunu belirtmişlerdir. Bu değerlendirme çalışmasında hastaların %34'ü evre 1'de iken, %10-15'i ise evre 2 ve 3'tedir. Evre 4 olan hasta bu üç seride bulunmamaktadır.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), akciğer ve mediasten tutulumunu belirlemede direkt grafiye göre daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Perilenfatik nodüller ile interstisyel akciğer hastalığı özellikleri, tutulan plevral yüzey, fissürler, peribronkovasküler interstisyumdaki mikronoduller, buzlu cam opasiteleri, alveolar konsolidasyonlar ve septal kalınlaşmalar YÇBT ile değerlendirilebilir. Tutulumun boyutunu tam olarak saptamak için YÇBT önemli bir tetkiktir.

Radyolojik tetkiklerde sarkoidozun akciğer ve lenf nodları bulguları tuberküloz, histoplazmozis ve maligniteler ile karışabilmektedir. Sarkoidozda anterior lenf nodlarının tutulumu nadirdir. Bu lenf nodlarının tutulumu olması, tanı sürecinde daha çok maligniteye ve lenfomaya yönlendirebilir; ancak her zaman ayırıcı tanı için doku örneklemesi ve histopatolojik inceleme şarttır.

Sarkoidoz hastalarında karın içi tutulumu değerlendirebilmek için karın ultrasonografisi (US) ve karın bilgisayarlı tomografisi (BT) sık kullanılır. Biyopsi yapılırken de US incelemesi kullanılabilir. Daha sık yaygın ve homojen, nadiren de nodüler olan karaciğer lezyonları ve hepatomegali, splenomegali, lenf nodlarının homojen bir şekilde büyümesi saptanmaktadır. Karın içi tutulum gösterilmiş olan tüm hastaların, semptomu olmasa bile toraks BT ile de değerlendirilmesi önerilmektedir.

Sarkoidoz şüphesi olan tüm hastaların **EKG ve ekokardiyografi** ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Ekokardiyografi ile; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düştüğü, anormal duvar hareketleri, anevrizma, duvar kalınlaşmaları, ventriküler dilatasyon gösterilebilir, ancak tüm bu bulgular sarkoidoza özgül değildir. Şüpheli olgular; daha ileri bir yöntem olarak gadolinyumlu manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilebilmektedir. Miyokard inflamasyonu, ^{18}F -FDG PET (^{18}F -fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi) ile de değerlendirilebilir.

Santral sinir sistemi gadolinyumlu manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilebilmektedir.

Bronkoskopi; trakea ve bronşlarda dışardan olan basıların belirlenmesi açısından önemlidir. Özellikle kortikosteroid tedavisinden önce fleksibl bronkoskopi ile bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı alınarak sitolojik inceleme, akciğer tutulumu açısından yol göstericidir. Bildirilen çocuk vaka serilerinde; makroskopik olarak akciğer tutulum gösterilmemiş olan hastaların büyük bir kısmının BAL sıvı örneklerinde orta düzeyde lenfositoz saptandığı gösterilmiştir. Özellikle T lenfositlerde bir artış beklenmektedir. CD4 T yardımcı lenfositlerde, CD8 sitotoksik T lenfositlere göre daha fazla artış saptanması sarkoidoz tanısını desteklemektedir. BAL'da CD4/CD8 oranı, hastaların yarısından fazlasında anormal saptanmaktadır. Literatürde sağlıklı insanlarda bu oran 1,5-2 arasında değişmekteyken, sarkoidoz hastalarında 3,5 ve üzerinde olarak bildirilmiştir. BAL hücre sayısının normal olması sarkoidoz tanısını dışlamaz.

Akciğer tutulumu olan sarkoidoz hastalarının *solunum fonksiyon testlerinde* zorlu vital kapasitenin (“*forced vital capacity*”; FVC) azalması ve hava yolu obstrüksiyon paterni görülebilmektedir. Karbonmonoksit difüzyon testinde (“*diffusing capacity for carbon monoxide*”; DLCO) azalma saptanabilir. Bazı çalışmalarda; akciğer fonksiyonlarının büyük çocuklarda daha küçük çocuklara (<10 yaş) göre daha çok bozulduğu bildirilmiştir.

Biyopsi; çocuklarda sarkoidoz tanısı için kritiktir. Biyopside genellikle nekrotizan olmayan granülomlar saptanmaktadır. Nadiren nekrotizan granülomlar da saptanabilmektedir. Sarkoid granülomlara; astreoid cisimler, Schaumann cisimleri, çift kırınımlı kristalin partiküller (kalsiyum oksalat ve diğer kalsiyum tuzları) eşlik edebilirler.

Nekrotizan granülom varlığında; fungal etkenler ve mikobakteriler açısından yapılan tetkiklerin negatif olması, mikobakteri polimeraz zincir reaksiyonunun negatif saptanması, serum antinötrofilik sitoplazmik antikorun (ANCA) negatif olması sarkoidoz tanısını destekler.

Biyopsi yapmak invazif bir işlemdir. Ayrıca yalnızca birkaç gün veya hafta kortikosteroid tedavisi sonrası granülom görünümünün baskılanması nedeniyle biyopsi ile tanı konulamaması halinde tüm bu risklerin karşılığında herhangi bir pozitif bulgu elde edilememiş olur. Bu yüzden biyopsi mümkünse steroid tedavisi başlanmadan önce yapılmalıdır. Genellikle tutulum düşünülen periferik lenf nodu, mediastinal lenf nodu, deri biyopsileri yapılmaktadır, ancak tanı koyulması için tipik granülomların gösterilmesi, genelde karaciğer, böbrek gibi doğrudan bir organ biyopsisi ile olmaktadır.

Tedavi

Sarkoidozda temel tedavi kortikosteroidlerdir. Başlangıç olarak ağızdan 1-2 mg/kg/gün şeklinde veya yüksek doz olarak üç gün, günlük 300-500 mg/m² intravenöz olarak verilmektedir. Kortikosteroid yanında kalsiyum düzeyine bağlı olarak D vitamini desteği verilir. Metotreksat, çocuk hastalarda steroid tedavisinden sonra en çok tercih edilen ilaç olarak bildirilmiştir. Sonrasında sırasıyla mikofenolat mofetil, hidroklorokin, infliksimab, siklofosfomid, etanersept, azatiyopürin, takrolimus kullanımı bildirilmektedir. İlaç seçiminde klinisyenin deneyimi önemlidir, çocuk hasta sayısı fazla olmaması nedeniyle standart bir algoritma yoktur.

Erişkinlerde sarkoidoz ile ilgili son bildirilen çalışmalarda, en sık kullanılan düşük doz metotreksat veya azatiyopürin tedavileridir. Yanıtsız olgularda, tümör nekrozis faktör- α inhibitörleri ve rituksimab kullanılabilir.

Akciğer ve kalp tutulumu olan hastalarda, seçilmiş vakalarda kalp ve akciğer nakli düşünülebilir. Kalp tutulumunda doğrudan sarkoidoza yönelik olmayan semptomatik tedavi olarak gerekirse diüretik tedaviler planlanabilir. Mobitz tip II, tam AV blok olan hastalarda kalp pili takılabilir.

Sarkoidozda özellikle kilo kaybı ile başvuran hastalarda, nutrisyonel destek önemlidir, pediatrik diyetisyenlerle birlikte yaş dönemlerine göre ve kortikosteroid kullanımına veya aldığı tedaviye uyulanabilecek besin destek yönetimi belirlenmelidir.

Prognoz

Çocuk hastalarda prognostik faktörler çok net değildir. Hastaların çoğu izlemde iyileşme dönemine girmektedir veya tedavi ile semptomsuz izlenebilmektedir. Genel olarak tanı yaşı ve radyolojik evre çocuk hastaların seyri ile ilişkilendirilememiştir, erişkin vakalarda akciğer fibrozisi ve pulmoner hipertansiyon varlığı mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde çocukta sarkoidozun mortal seyrettiği vakalar da mevcuttur. Nathan ve ark. ölen hastaların tanılarını; santral sinir sistemi tutulumu, sekonder akut lösemi, böbrek nakli yapılan granümatöz nefrit olarak bildirmiştir.

Çocuk hastaların izlemi için oluşturulmuş net bir protokol bulunmamaktadır. Tutulan organ sayısı, semptomatik olmaları, verilen tedavinin yan etkileri ve klinisyenin deneyimine göre bir izlem protokolü mutlaka oluşturulmalıdır. Hastaların uzun dönem izlemi gelişebilecek hastalık alevlenmelerinde, organ hasarı olmadan erken müdahale için olanak sağlamaktadır. Hastalığın kontrol altına alındığı veya iyileşme dönemine girip tedavisiz izlenen hastalarda, çalışmalar hastaların çoğunun erişkin dönemde yaşam kalitesinin normal popülasyondan farklı olmadığını göstermektedir.

ERKEN BAŞLANGIÇLI SARKOİDOZ VE BLAU SENDROMU

Sarkoidoz olgusunun beş yaş ve altında görülmesi, ailesel ise Blau sendromu (BS), sporadik ise erken başlangıçlı sarkoidoz (EBS) adını alır. BS ilk

kez 1985 yılında Blau ve arkadaşları tarafından otozomal dominant geçişli bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan değerlendirilmelerde sporadik vakaların da olduğu saptanmış ve bu olgular, EBS olarak adlandırılmıştır. EBS-BS insidansı 0,6/1.000.000'dir.

Blau sendromu; monogenik sistemik otoinflamatuar bir hastalıktır. Başlangıçta tanımlanan klasik triyadı, artrit, granülomatöz dermatit ve üveit şeklindedir. Görülme sıklığı açısından cinsiyetler arası anlamlı bir fark gösterilememiştir. Sporadik vakalarda da klinik seyir açısından bir fark bildirilmemiştir.

Genellikle bu alt grupta klinik bulgular 3-4 yaşından önce başlamaktadır. Tanı konulma yaşı daha ileri olabilmektedir. Rose ve ark. belirtilerin 2-6 ayda bile başlayabildiği göstermiştir.

Etiyoloji

Blau sendromunun nedeni *NOD2* (*nucleotide binding oligomerization domain containing 2*) (diğer adıyla CARD15) geninin mutasyon sonucu daha aktif çalışmasıdır. Ailesel olgularda otozomal dominant olarak geçiş göstermektedir. Sporadik olarak da *NOD2* gen mutasyonu olabilmektedir.

Patogenezi

EBS/BS'de patogenezin anlaşılabilmesi için öncelikle *NOD2* geninin fonksiyonlarının bilinmesi gerekmektedir. *NOD2* geni tarafından kodlanan NOD2 proteini; patojenlere karşı doğal immün yanıt ve inflamasyonun başlamasını sağlayan reseptörler olarak bilinen NOD-benzeri reseptör ailesinin bir üyesidir. Monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerde bulunmaktadır. NOD2, hücre içi bakteriler ya da toksoplazma gibi patojenleri tanıyan reseptördür ve doğal immün yanıtın oluşumunu sağlaması dışında, bu mikroorganizmalar tarafından başlanan otofaji sürecini de aktive etmektedir.

BS'de, *NOD2* gen mutasyonu ile NOD2 proteini fazla eksprese olarak bu yol aktive edilmiş olur ve böylece otoinflamatuar bir süreç tetiklenir ve inflamatuvar sitokinler daha fazla üretilmeye başlar. *NOD2* mutasyonu sonucu oluşan granülomlarda da çok fazla miktarda inflamatuvar sitokin ekspresyonu olduğu gösterilmiştir.

Klinik

EBS/BS'de ön planda eklem, cilt ve göz tutulumu tanımlanmıştır. Ancak tanı alan hastalar arttıkça farklı klinik özellikleri de ortaya çıkmaya başlamıştır. Ateş sıklıkla eşlik edebilmektedir. Hastaların, EBS/BS'nin üç tipik bulgusu olan artrit, dermatit ve üveit dışında farklı klinik bulgularla da başvurabildiklerini, hatta büyük damar tutulumu ile hayatı tehdit eden bir klinik tabloyla gelebildikleri gösterilmiştir.

Hastaların hemen hemen hepsinde görülen eklem tutulumu, genellikle 2-4 yaş arasında ortaya çıkar ve eklemler, poliartiküler ve simetrik olarak tutulur. Ancak oligoartiküler tutulum da görülebilmektedir. En sık tutulan eklemler el bileği, diz, ayak bileği, proksimal interfalangeal eklemler, dirsek ve metakarpofalangeal eklemlerdir. Çok nadir de olsa kalça eklemi tutulumu da bildirilmiştir. Romatoid artrit ve juvenil idiyopatik artritten farklı olarak sinovit ve tenosinovit şeklinde tutulum olur ve '*boggy*' artrit olarak adlandırılır. İlerleyen dönemlerde kamplodaktili ve kontraktürler gelişebilmektedir.

Göz tutulumu; genellikle bilateral anterior, posterior, orta-ara bölgelerde üveit, vitreus inflamasyonu, koryoretinit, retinal vaskülopati, band keratopati ve artmış intraoküler basınç şeklindedir. Sinsi başlangıçlıdır. Ortalama başlangıç yaşı 4,5 yaş civarı olarak bildirilmiştir. Klinikte bulgu vermesi daha geç olabilir ve tedavi edilmezse görme kaybı ile sonuçlanır. Hastalarda uzun dönemde sineşi, katarakt ve glokom da gelişebilir.

Az sayıda hastada, Takayasu arteriti benzeri tablo, sessiz aortit, fatal seyreden pulmoner hipertansiyon, damar tutulumu olmaksızın küçük çocukta şiddetli sistemik hipertansiyon veya renal arterin vaskülitik tutulumu ve hipertansiyon tablolarının görüldüğü bildirilmiştir.

Deri tutulumu hastaların genellikle ilk bulgusu olabilmektedir. Muayene sırasında döküntü olması veya bebeklik döneminde garip döküntü öyküsü olması BS için uyarıcı olmalıdır. En sık görülen döküntü; makülo-mikro papüler eritematöz döküntülerdir. İnce tabaka şeklinde pullanma vardır. Gövde ve ekstremitelerde yerleşimlidirler. Bu hastalar yoğun eritematöz döküntü ve pullanma nedeniyle genelde yanlış tanı almaktadırlar ve atopik dermatit, iktiyozis vulgaris gibi tanımlarla izlenmektedirler. Bu döküntüler; ilerleyen zamanlarda kirli pullu görünüm alabilmektedir. Erişkin tip sarkoidozda olduğu gibi eritema nodozum da görülebilmektedir ve cilt bulguları arasında ikinci en sık olarak bildirilmiştir.

Siyaloadenit, geçici nöropati, granüloamatöz glomerüler veya interstisyel nefrit, kronik böbrek yetmezliği, interstisyel akciğer hastalığı, perikardit, pulmoner emboli, karaciğerde granülomlar ve dalak tutulumu gibi çok geniş yelpazede olacak şekilde vücudun her bölgesinin granüloamatöz lezyonlar ile tutulumu olabilmektedir. Bu durumların küçük yaş grubunda ortaya çıkmış olması ayırıcı tanıyı daha da zorlaştırmaktadır. BS için aile öyküsünün ayrıntılı olarak sorgulanması önemlidir.

Kraniyal sinir tutulumu, özellikle de fasiyal sinir tutulumu bildirilen vakalar mevcuttur. Retiküloendoteliyal sistem tutulumu çok yaygın olmamakla birlikte hepatosplenomegali, yaygın lenfadenopati şeklinde tutulum bildirilmiştir.

Tanı

EBS/BS'da kullanılan tanı yöntemleri, her sistemi tutabildiği için erişkin tip sarkoidozdakine benzerdir. Fakat ön planda tutulan bölgeler; erişkin tip sarkoidozda akciğer ve mediasten olması nedeniyle akciğer direkt grafisi ve YÇBT tanı için ilk basamaklarda yapılmaktayken EBS/BS'de eklemlerin değerlendirilmesi için görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ve oftalmolojik muayene tanı yöntemleri arasında daha üst sıralara çıkmaktadır.

Eklemlerin değerlendirilmesinde; direkt grafide etkilenen eklemlerde eklem aralığında daralma ve difüz periartiküler osteopeni saptanabilmektedir. Genellikle tutulum simetriktr. Tutulan elin küçük eklemlerinde, kemiklerde displastik bulgular saptanabilmektedir.

Büyük damarların vaskülitik tutulumu için EKG, ekokardiyografi ve beraberinde konvansiyonel anjiyografi ile değerlendirme gerekebilmektedir.

Doku biyopsisi, erişkin tip sarkoidozda olduğu gibi tanı için şarttır. Kazeifiye olmayan, epiteloid ve dev hücrelerin olduğu granülomların gösterilmesi gerekmektedir.

Tedavi

EBS/BS'de de erişkin tip sarkoidoza benzer olarak tedavide sistemik kortikosteroidler ve beraberinde immünsüpresif tedaviler ve/veya biyolojik ilaçlar

kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan biyolojik ilaçlar, TNF- α inhibitörleridir. Eklem tutulumunun kontrol altına alınmasında fayda sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 573-581.
2. Brito-Zerón P, Bari K, Baughman RP, Ramos-Casals M. Sarcoidosis Involving the Gastrointestinal Tract: Diagnostic and Therapeutic Management. *American Journal of Gastroenterology* 2019; 114:1238-1247.
3. Calender A, Rollat Farnier PA, Buisson A, et al. Whole exome sequencing in three families segregating a pediatric case of sarcoidosis. *BMC Med Genomics* 2018; 11: 23.
4. Cardosa AV, Mota PC, Melo N, et al. Analysis of sarcoidosis in the Oporto region (Portugal) *Rev Port Pneumol* 2017; 23: 251–258.
5. Chiu B, Chan J, Das S, Alshamma Z, Sergi C. Pediatric Sarcoidosis: A Review with Emphasis on Early Onset and High-Risk Sarcoidosis and Diagnostic Challenges. *Diagnostics* 2019; 9: 160.
6. Hulten E, Aslam S, Osborne M, Abbasi S, Bittencourt MS, Blankstein R. Cardiac sarcoidosis—state of the art review. *Cardiovascular diagnosis and therapy* 2016; 6: 50-63.
7. Lee SW, Lee MH, Lee JE, Choi SY, Yi BH, Jung JM. Peritoneal sarcoidosis: A case report. *Medicine* 2019; 98: 24.
8. Linke M, Pham HT, Katholnig K, et al. Chronic signaling via the metabolic checkpoint kinase mTORC1 induces macrophage granuloma formation and marks sarcoidosis progression. *Nat Immunol* 2017; 18: 293-302.
9. Mukhopadhyay S, Wilcox BE, Myers JL, et al. Pulmonary necrotizing granulomas of unknown cause: clinical and pathologic analysis of 131 patients with completely resected nodules. *Chest* 2013; 144: 813-824.
10. Nathan N, Marcelo P, Houdouin V, et al. Lung sarcoidosis in children: uptodate on disease expression and manegement. *Thorax* 2015; 70: 537-542.
11. Nathan N, Sileo C, Calender A, et al. Paediatric sacoidosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2019; 29: 53-59.
12. Rosé CD, Pans S, Casteels I, et al. Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. *Rheumatology* 2015; 54: 1008-1016.
13. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2085-2091.

14. Saini SK, Rose CD. Liver involvement in familial granulomatous arthritis (Blau syndrome). *J Rheumatol* 1996; 23: 396–399.
15. Sfriso P, Caso F, Tognon S, Galozzi P, Gava A, Punzi L. Blau syndrome, clinical and genetic aspects. *Autoimmunity reviews* 2012; 12: 44-51.
16. Simonini G, Xu Z, Caputo R, et al. Clinical and transcriptomic response to the long-acting IL-1 blocker canakinumab in Blau syndrome-related uveitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 513-518.
17. Ungprasert P, Tooley AA, Crowson CS, Matteson EL, Smith WM. Clinical characteristics of ocular sarcoidosis: a population-based study 1976–2013. *Ocular immunology and inflammation* 2019; 27: 389-395.
18. Ungprasert P, Carmona EM, Utz PJ, et al. Epidemiology of sarcoidosis 1946–2013: a population-based study. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91: 183–188.
19. Wouters CH, Maes A, Foley KP, Bertin J, Rose CD. Blau syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. *Pediatric Rheumatology* 2014; 12: 33.

SJÖGREN SENDROMU

Dr. Merve ERDEM*, Dr. Ezgi Deniz BATU**

Sjögren sendromu, temel olarak lakrimal ve tükürük bezlerini tutan kronik otoimmün bir hastalıktır. İlk kez 1800'lü yıllarda Mikulicz tarafından tanımlanmıştır. Sjögren sendromu; izole olarak ortaya çıkabildiği gibi (primer Sjögren sendromu), diğer romatolojik hastalıklara (özellikle sistemik lupus eritematosus [SLE], romatoid artrit [RA], progressif sistemik skleroz gibi) sekonder olarak da ortaya çıkabilir (sekonder Sjögren sendromu).

Çocuklarda oldukça sinsi gidişli ve nadir olan bu hastalığın daha iyi tanınması ve tanımlanması önemlidir ve şüphesi durumunda; hastanın, çocuk romatoloji kliniğinde uzun süreli izlemi gerekmektedir.

Epidemiyoloji

Sjögren sendromu, tipik olarak 40-50'li yaşlardaki kadınların hastalığıdır. Erişkinlerde prevalansı 0,1-1/1.000'dir. Çok daha seyrek görülen juvenil Sjögren sendromunun insidans ve prevalansı ise kesin olarak bilinmemektedir. Literatürde 2000-2010 yılları arasında 81 primer Sjögren sendromlu çocuk hasta rapor edilmiştir. Çocuklarda medyan tanı yaşı 10 yaştır. Erişkinlerde kadın/erken oranı 10-20/1 iken çocuklarda bu oran 5/1 civarındadır. Etnik kökenlerin Sjögren sendromu ile ilişkisine dair net bir veri yoktur.

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

** Doktor Öğretim Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

Patogenez

Sjögren sendromunun patogenezinde, genetik olarak yatkın olan bir bireyde, ekzojen faktörlerin (özellikle viral enfeksiyonlar) tetiklemesi ile başlayan bir otoimmün süreç olduğu düşünülmektedir.

Bu süreçte hem kazanılmış hem de doğal immünite rol oynamaktadır. Tetiği çeken virüsler olarak EBV, CMV, HHV-8, HTLV-1, hepatit C virüsü, enterovirus ve *paramyxovirus* düşünülmüştür. Temel olarak olası bir viral antijenin veya konak-ilişkili bir ligandın, TLR'leri (*toll-like receptor*) uyarması ve bu uyarı sonucunda tip I interferon (IFN) yolağının aktive olması söz konusudur. Bununla uyumlu olarak, Sjögren sendromlu hastaların kanlarında ve tükürük bezi biyopsilerinde tip I IFN imzası (tip I IFN ilişkili genlerin artmış ekspresyonu) tespit edilmiştir. Artmış IFN sinyalleri sonucu da B hücre ve yardımcı T hücreler, organlarda infiltrasyona ve hasara yol açar. B hücre hiperaktivitesi, Sjögren sendromu zemininde oluşan lenfoma için de risk faktörüdür.

Tanı ve Klinik Belirtiler

Sjögren sendromu tanısı, hastalığın sinsi gidişli olması nedeniyle ortalama olarak üç yıl gecikmektedir. Erişkinlerde daha sık olarak kuruluk (*sicca*) semptomlarına neden olurken, çocukluk yaş grubunda daha yaygın olarak tekrarlayan parotite neden olur ve kuruluk semptomları daha nadirdir. Bu nedenle, çocukluk yaş grubunda, tanı gecikmesi daha çok görülmektedir.

Tanı ve sınıflama kriterleri

Primer Sjögren sendromu sınıflaması için en son yayınlanan kriterler, 2016 “*American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism*” (ACR/EULAR) kriterleridir. Bu kriterler, temel olarak erişkin hastalardan toplanan veriler doğrultusunda oluşturulmuştur (Tablo I). Bu kriterlere göre, bir hasta, dahil etme kriterini karşılıyorsa ve dışlama kriterlerinden hiçbirine sahip değilse, ≥ 4 puan alması durumunda, primer Sjögren olarak sınıflanmaktadır.

Tablo 1. Primer Sjögren sendromu için 2016 ACR/EULAR sınıflama kriterleri*

Dahil etme kriteri: Gözlerde ve/veya ağızda ≥ 3 aydır sürmekte olan kuruluk belirtileri olması	
Dışlama kriterleri: Başın arkasına veya boyuna radyasyon maruziyet öyküsü, HIV/AIDS, sarkoidoz, aktif hepatit C enfeksiyonu (PCR replikasyon hızı ile belirlenmiş), “ <i>graft-versus-host</i> ” hastalığı, IgG4-ilişkili hastalık	
Sınıflama kriterleri	Puan
Uyarılmamış tükürük akım hızı anormallliği ($\leq 0,1$ ml/dk)	1
Anormal Schirmer testi (5 dakikada < 5 mm)	1
<i>Lissamin</i> yeşili ve floresein boyama ile tespit edilen anormal oküler bulgular (Oküler boyanma skorunda ≥ 5 veya <i>Van Bijsterveld</i> skorunda ≥ 4)	1
Otoantikor varlığı (anti-Ro/SSA)	3
Histoloji: fokal lenfositik siyaladenit (fokus skoru ≥ 1 fokus/4 mm ² ; 1 fokus=50 lenfosit/4 mm ²)	3

* 9 numaralı kaynaktan yararlanmıştır.

Bu sınıflama kriterleri, çocuklarda daha düşük performans göstermektedir. Bunun temel nedenleri, çocuklarda ön planda olan klinik tablonun kuruluk yerine tekrarlayan parotit olması, çocukların kuruluk semptomlarını erişkinler gibi ifade edememesi ve çocuklarda hastalığın daha az klinik bulgu ile seyretmesidir. Bu nedenlerle 1999 yılında, çocuklarda farklı kriterler kullanılması gerekliliği ifade edilerek olası tanı kriterleri sunulmuştur. Bu kriterlere göre, çocuk hastanın Sjögren sendromu tanısını alması için şu parametrelerden dördüne sahip olması gerekmektedir: göz veya ağız kuruluşunun subjektif semptomları, göz kuruluşunun objektif kanıtı (Schirmer testi veya tekrarlayan konjunktivit gibi), parotid bezi tutulumunun objektif kanıtı (biyopside inflamasyon veya yüksek serum amilaz düzeyi), laboratuvar bulguları (otoantikor pozitifliği gibi), distal renal tübüler asidoz ve vulvovajinit gibi ek mukoza bulguları. Ayrıca, çocuklarda minör tükürük bezi biyopsisinde gösterilen herhangi bir lenfosit infiltrasyonunun (fokus oluşturmaya bile), Sjögren sendromu lehine sayılması gerektiği belirtilmiştir. Fakat henüz çocuk hasta verisine dayanarak oluşturulmuş, juvenil Sjögren sendromu tanı kriterleri mevcut değildir.

Klinik belirti ve bulgular

Çocuklarda özellikle tekrarlayan parotit tablosunda, akla Sjögren sendromu gelmelidir. Parotitte parotis bezinde şişlik oluşur. Tekrarlayan parotitin çocuk-

luk yaş dönemindeki nedenleri arasında viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, juvenil reküren parotit ve SLE veya Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklar yer alır (Tablo II). Sjögren tanısının atlanmaması için, tekrarlayan parotit olgularını öncelikli olarak değerlendiren kulak-burun-boğaz hekimlerinin de bu hastalığı tanması önemlidir. Çocuklarda çoğu parotit atağı kendini sınırlar ve sadece semptomatik olarak tedavi edilir. Fakat bazı çocuklarda birkaç yıl içinde pek çok kez parotit geliştiği gözlenir. Tekrarlayan parotiti olup primer Sjögren sendromu tanısı alan 20 çocuk hasta 2020 yılında rapor edilmiştir. Bu seri, bu özellikteki hastaları içeren en büyük seridir. Bu çalışmada sunulan algoritmaya göre, tekrarlayan parotit ile başvuran çocuklarda, özellikle diş çürükleri, kuru göz, ağız kuruluğu, ailede otoimmün hastalık, miyalji ve halsizlik bulgularından bir ya da birkaçının varlığında, hastanın serolojisinin (ANA, anti-RO/SSA) değerlendirilmesi gerekmektedir. Sonuç Sjögren sendromu lehine olmasa bile, klinik şüphe devam ediyorsa mutlaka siyaloskopi ve tükürük bezi biyopsisi ile hastanın değerlendirilmesi önerilmektedir.

Tablo II. Parotit ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar*

Genellikle unilateral	
Akut:	Bakteriyel enfeksiyonlar
	Aktinomiçes enfeksiyonu
	Tükürük kanalı taşları ile mekanik obstrüksiyon
Kronik:	Kronik siyaladenit
	Neoplaziler
Genellikle bilateral	
Akut:	Viral enfeksiyonlar (kabakulak, EBV, CMV)
Kronik:	Kronik enfeksiyonlar (HCV, HIV)
	Diyabetes mellitus
	Anoreksiya
	Amiloidoz
	IgG4 ile ilişkili hastalık
	Hiperlipoproteinemi
	Otoimmün hastalıklar (Sjögren sendromu, SLE gibi)
	Jüvenil reküren parotit

*11 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Sjögren sendromunun neden olduğu genel belirtiler arasında halsizlik ve keyifsizlik ön plandadır. Bunlara ateş de eşlik edebilir. Klinik tabloda hastalığın tanınmasını en çok sağlayan ise kuruluk (sicca) belirtileridir. Ağız kuruluğu, sık su içmeye, diş çürüklerine, ağız hijyeninin bozulmasına, oral alımda bozulmaya ve disfajiye sebep olabilmektedir. Bunlara bağlı olarak kilo kaybı, lineer büyümede gecikme, pubertede gecikme gibi belirtiler de görülebilir. Göz kuruluğu da tekrarlayan konjunktivit ve korneal abrasyonlara neden olabilir. Sjögren hastalarında ayrıca ciltte kuruluk da görülebilir.

Sjögren sendromunda tükürük ve lakrimal bezlerin tutulumuna ek olarak, en sık görülen bulgulardan biri artralji ve poliartritir. Ayrıca hastalık, sitopeni, akciğer ve kalp tutulumu ile de karşımıza gelebilir. Pulmoner ve kardiyak tutulumu olan hasta, takipne ve taşikardi ile başvurabilir. Fizik muayenede, üfürüm, plevral ve/veya perikardiyal sürtünme sesi saptanması durumunda hastalar, plevrit, perikardit, valvulit, kalp yetmezliği, interstisyel akciğer hastalığı veya pulmoner hipertansiyon açısından tetkik edilmelidir.

Sjögren hastalarında böbrek tutulumu; en yaygın olarak tübülointerstisyel nefrit (TİN) şeklindedir. Tübülointerstisyel nefrit; sıklıkla tip I distal renal tubuler asidoz şeklinde ve daha az sıklıkta proksimal renal tübuler asidoz (Fanconi sendromu) ile seyretmektedir. Nadiren glomerülonefrit şeklinde de görülmektedir. Erişkinlerde böbrek tutulumu, kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmiştir ve bu yüzden erken tanı koyulması ve agresif tedavi verilmesi prognoz açısından çok değerlidir.

Sjögren sendromunda nadir de olsa hastalar nörolojik tutulum ile gelebilmektedir. Periferik nöropati, miyelopati ve kognitif bozukluklar görülebilir. Kaslarda hassasiyet, miyalji, miyopati, kas atrofisi görülebilir. Çok nadiren Raynaud fenomeni veya karaciğer tutulumu da görülebilir. Ayrıca erişkinlerde diğer otoimmün hastalıklarla karşılaştırıldığında lenfoma (özellikle B hücreli) riski belirgin olarak fazladır. Ancak çocuklarla ilgili net bir veri yoktur.

Laboratuvar tetkikleri ve tanısal testler

Sjögren sendromu hastalarında, glandüler fonksiyon kaybı gelişmeden anti-SSA/Ro (anti Sjögren sendromu A) ve anti SSB/La otoantikörleri saptanabilir. Hastaların %76'sında yalnızca anti-SSA otoantikör pozitifliği mevcuttur.

Bu yüzden kriterlerde de öncelikli olarak bu otoantikor alt tipi belirtilmiştir. Kriyoglobulinemi (çocuk hastalarda bildirilmemiş, erişkinlerde mevcut), eritrosit sedimentasyon hızının yükselmesi, hipergamaglobulinemi, romatoid faktör, ENA (“*anti-extractable nuclear antigen*”), ANA (antinükleer antikor) pozitifliği diğer laboratuvar bulgularındandır.

Gözyaşı üretiminin azaldığını göstermek ve göz kuruluğunu değerlendirilmek için Schirmer testi kullanılmaktadır. Schirmer filtre kağıdı alt göz kapağına yerleştirilir ve 5 dakika içinde 5mm’den az ıslanması durumu göz kuruluğu lehine değerlendirilir. Anormal Schirmer test sonucuna yol açan hastalıkların listesi, Tablo III’de sunulmuştur. Oküler yüzeyin değerlendirilmesi için floresan, Rose Bengal ve lissamin yeşili boya testleri de kullanılmaktadır. Üç boya ile oküler yüzeyin boyanma derecesi ve şekli, tutulum ile ilişkilendirilebilir ve bu tutulumun şekli, tedavi takibinde de kullanılabilir. *Van Bijsterveld* skoru boyanmanın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Her iki göz için ayrı ayrı hesaplanır ve göz, 0-9 arasında puanlanır. Anormal puan $\geq 4/9$ şeklindedir. Farklı skorum sistemleri de tanımlanmıştır.

Ağız kuruluğunu değerlendirmek için genellikle uyarılmamış tükürük akış hızı ölçülmektedir. Uyarılmamış tükürük akış hızı testi genellikle sabah saatlerinde, yemek yedikten en az 1 saat sonra yapılmalıdır. Hasta oturtulur ve başı öne eğilir, dil ucu alt dişlerin arka yüzüne yaslandırılır ve dudakları hafif aralaması istenir. Çiğneme, yutma ve konuşmadan kaçınması istenir. Tükürüğün ağız köşesinden akması beklenir ve bu 15 dakika boyunca toplanır. Miktar ml/dk cinsinden hesaplanmalıdır. Akış hızının $<0,1\text{ml/dk}$ olmasının Sjögren sendromu için uyarıcı olması gerektiği düşünülmektedir.

Tablo III. Anormal Schirmer testine (azalmış gözyaşı üretimine) neden olan durumlar*

İlaç ilişkili: antikolinerjikler, antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar, diüretikler
Yaşlanma/menopoz
Boyun veya başa radyasyon maruziyeti öyküsü
Kronik viral enfeksiyonlar (HCV, HIV)
Sarkoidoz
Lenfoma
Sjögren sendromu
IgG4-ilişkili hastalık

*11 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Görüntüleme tetkikleri

Siyalografi ile tükürük bezi kanallarının genişleyip genişlemediği saptanabilir, ancak çocuklarla ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme, özellikle parotis bezinin büyüklüğü ve şeklinin değerlendirilmesi açısından önemli ipuçları verebilir. Teknesyum (^{99m}Tc) sintigrafisi ile etkilenen bölgelerde gecikmiş tutulumun gösterilmesi tanı için yardımcı olabilir.

Histopatolojik inceleme

Sjögren sendromunda tanıda altın standart minör tükürük bezi veya parotis bezlerinin biyopsisidir. Erişkinde dudaktan minör tükürük bezlerinin biyopsisi ile tanı konulabilirken, çocuklarda sıklıkla tekrarlayan parotit atakları görülmesi nedeniyle parotis bezi biyopsisi daha değerli olabilmektedir.

Sjögren sendromunda, ekzokrin bezlerde fokal periduktal lenfositik infiltrasyon saptanır. Tipik olarak asiner ünite korunmuştur. Bu durum Sjögren için patognomoniktir. Temel olarak lenfositik infiltrasyon; CD4+ T lenfositler ve eşlik eden CD8+ T lenfosit, CD19+ B lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşmaktadır. Erişkin hastalarda; minimum 50 lenfosit/4 mm² olması, 1 fokus olarak tanımlanır ve 4 mm²'lik bir alanda en az bir fokus bulunması, fokus skorunun en az 1 olması demektir. Fokus varlığı, Sjögren sendromunun karakteristik özelliğidir. Fakat çocuklarda fokus oluşumu çok daha nadir görülmektedir. Bu nedenle, çocuklarda tükürük bezlerindeki, fokus oluşturmayan bir lenfosit infiltrasyonun da Sjögren lehine sayılması gerektiği düşünülmektedir.

Tedavi

Sjögren sendromunda, hastalık yönetiminde öncelikli olarak yapılması gereken, semptomları artıracak etkenlerden kaçınmaktır. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli, dehidratasyondan ve kuruluk semptomlarını artıracak ilaçlardan (antikolinergikler, antihistaminikler, diüretikler gibi) kaçınmalıdırlar. Ayrıca ağız hijyenine dikkat edilmesi de artan diş çürüğü sıklığını azaltmak açısından önem taşımaktadır.

Göz kuruluşuna yönelik suni gözyaşı damlaları ve skleral lensler (su depolayan ekstra büyük lensler) kullanılabilir. Ağız kuruluşuna yönelik ise sprey

veya jel formunda bulunan yapay tükürük ürünleri ve şekersiz sakızlar kullanılabilir. Diş çürüklerini önlemeye yönelik topikal florid uygulaması yapılabilir.

Halsizlik, kas iskelet sistemi ağrıları ve hafif inflamatuvar artritte ilk seçenek tedavi hidoksiklorokindir. İnflamatuvar artrit bu tedavi ile kontrol altına alınmıyorsa, tedaviye metotreksat eklenebilir.

Steroid tedavisi, sistemik hastalık aktivasyonu ya da majör organ tutulumu olması durumunda kullanılabilir. Mümkün olduğunca kısa süreli tedavi tercih edilmelidir.

Akciğer tutulumu, sitopeni, vaskülit, miyelopati veya nöropati gibi tutulumlarda ise steroid tedavisine ek olarak azatiyopürin, mikofenolat mofetil veya siklofosamid tedavileri verilebilir.

Aktif ve majör organ tutulumu yapan hastalık tedavisinde, anti-TNF (*tumor necrosis factor*) ilaçlar denenmektedir. Ayrıca ağır sistemik hastalıkta, ritüksimab (anti-CD20) tedavisi de kullanılabilir.

Adenovirüs vektörü kullanılarak, spesifik genlerin, lokal olarak tükürük bezi dokusuna transferi ile tükürük bezlerinin fonksiyonunun artırılması yönündeki gen tedavisi çalışmaları da sürmektedir.

Prognoz

Sjögren sendromunun prognozu genel olarak iyidir ancak neden olduğu kuruluk semptomları nedeniyle yaşam kalitesi bozulur. Erişkinlerde hastalığın yaygın sistem tutulumu ve kullanılan immünsüpresif tedavilerin komplikasyonları sonucu mortalite oluşabilir. Mortalitenin en sık nedenleri, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar, solid tümörler ve lenfomadır. Çocuklarda ise hastalık daha izole seyretmekle birlikte prognoz ile ilgili net bir bilgi söz konusu değildir. Ayrıca erişkin Sjögren hastalarında lenfoma sıklığında artış gösterilmişken, çocuk hastalarda bu açıdan da bir bilgi yoktur. Kırk çocuk primer Sjögren sendromu hastasının 7,5 yıla kadar olan izlemlerinin incelendiği 2003 yılında yayınlanan bir çalışmada hiçbir hastada majör bir komplikasyon gelişmediği rapor edilmiştir. Primer Sjögren sendromundan farklı olarak, sekonder Sjögren sendromunda, prognozu primer hastalık (SLE, RA gibi) belirler.

Sonuç

Çocukluk yaş grubunda Sjögren sendromu, çok iyi tanımlanmamış ve az tanı konulan bir hastalıktır. Bu hastalıkla ilgili farkındalığın çocuk hastaları değerlendiren hekimler arasında artırılması, zamanında tanı ve tedavi için önemlidir.

Artan sayıda çocuk hastanın bildirilmesiyle birlikte, hastalığın çocukluk yaş grubundaki seyri daha iyi anlaşılabilir ve çocuk hastalara özgü tanı kriterleri ve kanıta dayalı tedavi önerileri oluşturulabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Akarslan ZZ, Can HE, Alasya D, Güngör K. Xerostomia semptomları ve tükürük akış hızı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2003; 20: 5-8.
2. Cimaz R, Casadei A, Rose C, et al. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. Eur J Pediatr. 2003 Oct; 162: 661-665.
3. Cornec D, Saraux A, Jousse-Joulin S, et al. The differential diagnosis of dry eyes, dry mouth, and parotidomegaly: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2015; 49: 278-287.
4. De Souza TR, Silva IHM, Carvalho AT, et al. Juvenile Sjögren syndrome: distinctive age, unique findings. Pediatric dentistry 2012; 34: 427-430.
5. Evans R, Zdebek A, Ciurtin C, Walsh SB. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. Rheumatology 2015; 54: 1541-1548.
6. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjögren's syndrome. Rheumatic Disease Clinics 2016; 42: 419-434.
7. Fox RI, Fox CM, Gottenberg JE, Dorner T. Treatment of Sjögren's syndrome: current therapy and future directions. Rheumatology 2019; 26: 142.
8. Jorkjend L, Johansson A, Johansson AK, Bergenholtz A. Resting and stimulated whole salivary flow rates in Sjögren's syndrome patients over time: a diagnostic aid for subsidized dental care? Acta Odontol Scand 2004; 62: 264-268.
9. Liu K, Kurien BT, Zimmerman SL, et al. X chromosome dose and sex bias in autoimmune diseases: increased prevalence of 47, XXX in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. Arthritis & Rheumatology 2016; 68: 1290-1300.
10. Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2019; 4: 1423-1431.

11. Mehta J, Lieberman SN. A comparison of clinical and serologic profiles of children with Sjogren syndrome based on the presence or absence of parotitis. American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting. Boston, MA, November 14–19, 2014.
12. Schiffer BL, Stern SM, Park AH. Sjögren's syndrome in children with recurrent parotitis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2020; 129. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109768
13. Shen L, He J, Kramer JM, Bunya VY, et al. Sjögren's Syndrome: Animal Models, Etiology, Pathogenesis, Clinical Subtypes, and Diagnosis. *J Immunol Res.* 2019. doi: 10.1155/2019/8101503
14. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and datadriven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 35–45.
15. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis care & research* 2012; 64, 475-487.
16. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester, GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International* 2017; 114: 354-361.
17. Sullivan KE. Pathogenesis of Pediatric Rheumatologic Diseases. *Pediatric Clinics* 2018; 65: 639-655.
18. Tarvin SE, O'Neil KM. Systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome, and mixed connective tissue disease in children and adolescents. *Pediatric Clinics* 2018; 65: 711-737.
19. Virdee S, Greenan-Barrett J, Ciurtin C. A systematic review of primary Sjögren's syndrome in male and paediatric populations. *Clinical rheumatology* 2017; 36: 2225-2236.
20. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American European Consensus Group, *Ann. Rheum. Dis* 2002; 61: 554–558.

İMMÜNGLOBÜLİN G4 İLE İLİŞKİLİ HASTALIK

Dr. Merve ERDEM*, Dr. Ezgi Deniz BATU**

İMMÜNGLOBÜLİN G4 İLE İLİŞKİLİ HASTALIK

İmmünglobülin G4 (IgG4) ile ilişkili hastalık (İgG4-İH), ilk defa 2003 yılında Japonya'dan Kamisawa T. ve arkadaşları tarafından sekiz otoimmün pankreatit olarak değerlendirilen hasta üzerinde, bu hastaların pankreaslarının histopatolojik incelemelerinin farklı özellikler gösterdiği fark edilerek tanımlanmıştır. İnflamasyon ve fibrozis, hastalık patogenezinin temel noktalarıdır. Malignite, enfeksiyon ve diğer değişken seyirli romatolojik hastalıklar (sistemik vaskülitler, sarkoidoz, Sjögren sendromu, otoimmün hastalıklar gibi) ile karışabilen bir hastalıktır. Birbirleriyle ilişkisiz organları tutabilir. Serum IgG4 düzeyinin yüksek olması ve kendine özgü histopatolojik özellikler göstermesi ile bilinmektedir. Genetik temeli aydınlatılamamıştır.

Epidemiyoloji

IgG4 ile ilişkili hastalık, genellikle orta yaş ve ileri yaşlardaki erkeklerde sıktır. Japonya'dan erişkinler üzerinde ve IgG4 ile ilişkili pankreatit için bildirilmiş hastalık prevalansı 2,2/100.000'dir. Çocuklarda nadir görülmekle birlikte birçok durum ile karışabilmesi nedeniyle hastalık ile ilgili farkındalık arttıkça; tanı konulan çocuk hasta sayısının artacağı düşünülmektedir. Literatürde çocuk hastaların bulunduğu çalışmalar azdır ve daha çok vaka bildirimleri şeklindedir. Yayınlanmış tüm pediatrik IgG4-İH olgular, 2016 yılında, bir sis-

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

** Doktor Öğretim Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

tematik derlemede toplanmıştır. Bu sistematik analizde, sadece 25 hasta bulunmuştur. Bu 25 çocuk hastanın ortalama yaşı 13 yaş iken, hastaların yaşlarının 22 aydan 17 yaşa kadar geniş bir aralıkta olduğu görülmektedir. Erişkin dönemde özellikle erkek cinsiyet (3:1) ön plana çıkmasına rağmen, çocukluk yaş grubunda bildirilen hastaların yaklaşık 2/3'ü kızdır.

Patogenez

IgG4 ile ilişkili hastalığın patogenezini tam olarak anlaşılmamıştır. Yüksek oranda IgG4 üreten plazma hücresi alt tipindeki B hücrelerin baskın olduğu bir inflamasyon ve fibrozis ile seyreden bir hastalıktır.

IgG4'ün kendisinin patogenezde rolü net değildir. Serum düzeyinin yüksek olması nedeniyle başlangıçta patogenezde primer rol aldığı düşünülmüştür. Ancak, günümüzde, hastalığı başlatan neden olmaktan çok, kontrolsüz inflamasyon sonucu üretilen ve immün cevabı kontrol altına almaya çalışan mekanizmaların bir parçası olduğu düşünülmektedir.

Patogenezde temel olarak yer alan iki hücre topluluğu; CD4+ T lenfositler (Th; *T helper*) ve B lenfositlerdir. Beraberinde Th2, Th17 ve T regülatuar hücreler (Treg) de patogenezde yer almaktadır. Temel olarak, kontrolsüz inflamasyonun tetiklenmesine sebep olan olası bir antijen; B lenfositlerin reseptörleri ile yakalanır ve Th hücrelere sunulur. Bunun sonucunda Th hücreler tekrar tekrar aktive olur ve klonal olarak artar. Aktif ve klonal olarak artmış olan Th hücrelerin sürekli uyarısı altında plazma hücresi alt tipine dönüşen B hücreler artan miktarda IgG4 salgırlar. Th ve B lenfositler doğal immünitenin hücreleri olan miyofibroblastlar, fibroblastlar ve makrofajları da aktive eder. Özellikle B lenfositler, fibroblastlar üzerinden kolajen üretimini uyarak fibroze katkıda bulunur. B lenfositlerin baskılandığı birçok hayvan çalışmasında, fibrozisin iyileştiğinin gösterilmesi, B lenfositlerin, fibrozis sürecinde ana rolü oynadığını düşündürmektedir.

Klinik Belirtiler

IgG4 ile ilişkili hastalık vücutta neredeyse her organ ve sistemi tutabilir. Klinik olarak çok özgül belirtileri yoktur. Çocukluk yaş grubunda en sık orbital

tutulmuş, takiben de pankreatit bildirilmiştir. Safra kanalları, bronkopulmoner sistem, tiroid bezi, tükürük bezleri, lenf nodları ve mezenter de tutulabilir. Erişkin hastalarda; orbita ve periorbital dokular, üst solunum yolu tutulumu (burun, sinüsler, kulaklar), tükürük bezleri, meninksler, hipofiz bezi, lenf nodları, tiroid bezi, akciğerler, aorta, retroperiton, böbrekler, pankreas, safra kanalları, karaciğer, deri ve prostat tutulumu bildirilmiştir.

Çocukluk yaş grubunda hastalar genellikle tek organ (özellikle orbita) tutulumu ile başvururlar. Erişkin hastaların ise %60-90'ında başlangıçta iki ya da daha fazla organ etkilenmiştir. Tek organ veya çoklu organ tutulumuna neden olan patogenezi farklılık bilinmemektedir.

Başvuru anına kadar hastalarda genellikle bir belirti yoktur. Diğer romatolojik hastalıkların aksine, ateş ve halsizlik de genellikle görülmez. Çoklu organ tutulumu olan sistemik gidişli IgG4-İH hastalarında (özellikle erişkin yaş grubunda); tanı konulana kadar geçen süreçte, aylar içinde belirgin kilo kaybı gözlemlenebilir. Kilo kaybı genellikle ekzokrin pankreas yetmezliğine bağlıdır, ancak her zaman pankreas tutulumu eşlik etmeyebilir.

IgG4 ile ilişkili hastalık, etkilenmiş organlarda sıklıkla yavaş büyüyen bir kitle gelişimi veya organın yaygın olarak büyümesi şeklinde kendini gösterir. Lezyonlar genellikle ağrısız olduğundan, öncelikle malignite olarak değerlendirilebilir ve bu durum tanının gecikmesine sebep olabilir.

IgG4-ilişkili hastalığın, ön planda tuttuğu organlara göre bazı yaygın altı grupları tanımlanmıştır:

1. IgG4 ile ilişkili pankreatit
2. IgG4 ile ilişkili sklerozan kolanjit
3. IgG4 ile ilişkili dakriyoadenit ve siyaloadenit (tükürük bezi hastalığı)
4. IgG4 ile ilişkili orbital hastalık
5. Retroperitoneal fibrozis
6. IgG4 ile ilişkili böbrek hastalığı

Tutulan bölgelere göre IgG4-İH'nın özellikleri aşağıda ayrıntılandırılmıştır.

Baş – Boyun

Orbital tutulum

Orbital miyozit, orbital selülit, dakriyoadenit, optik ve trigeminal sinirde perinörit görülebilmektedir. Çocuklarda IgG4-İH'nın en sık başvuru şekli olan orbital miyozitte, ekstraoküler kasların genellikle ağrısız kalınlaşması mevcuttur. Bu, gözün öne doğru çıkması veya göz hareketlerinin kısıtlanması şeklinde kendini gösterebilir. Orbital selülit kliniğinde ise; göz kapaklarında şişlik, propitozis, konjunktivada kızarıklık, bulbus hareketlerinde kısıtlanma görülebilir. Görme keskinliği etkilenebilir. Göz dibi muayenesinde; papillada yaygın hiperemi görülebilir. İnfraorbital sinirlerin kalınlaştığı, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile saptanabilir. Kitle benzeri lezyonlar, nadiren trigeminal siniri de infiltre edebilir. Hatta kavernöz sinüse kadar genişleyebilir.

Lakrimal ve tükçük bezlerin tutulumu

Lakrimal ve tükçük bezlerinin tutulumunda, hastalar, bu bezlerin büyüklüklerinin artması nedeniyle yüzün görünümünün değişmesi, üst göz kapağının şişmesi (lakrimal bez tutulumunda), parotis ve submandibuler bezlerin ağrısız şişmesi nedeniyle başvurabilirler. Bu tutulum, IgG4-ilişkili dakriyoadenit ve siyaloadenit (Mikulicz sendromu) olarak da adlandırılır. Lakrimal bez, parotid bezi ve submandibular bezlerin farklı kombinasyonlarının tutulabileceği gibi sıklıkla hepsi birlikte etkilenir. Tutulum, bilateral-simetrik veya unilateral olabilir; genellikle tükçük bezleri bilateral tutulur. Benzer tutulum yapabilen Sjögren sendromundan ayrımı önemlidir. IgG4-İH'de, Sjögren sendromundaki gibi kuruluk(sicca) semptomları beklenmez. Kesin ayırım için, histopatolojik inceleme yol göstericidir.

Tiroid bezi tutulumu

Hashimoto tiroiditinin bir varyantı olarak bilinen Riedel tiroiditi; tiroid bezinin bir kısmı veya tamamının ve çevresindeki dokuların fibroinflamasyonu ile seyreder. Riedel tiroiditli olguların büyük kısmında IgG4-İH gösterilmiştir. Tiroid tutulumunda hastalar, hipotiroidizm bulguları, boyun ağrısı, dispne, disfaji ve disfoni ile başvurabilirler. Tiroid bezi büyür, zamanla çevresindeki dokularla birlikte sklerotik sürece girer. Boynun ön kısmında hayati yapılar bulunması nedeniyle sürecin erken tanı alması ve tedavi verilmesi önemlidir.

Kulak-burun-boğaz tutulumu

IgG4 ile ilişkili hastalık, farinks, hipofarinks ve Waldeyer halkasında kitlesel lezyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. Trakea ve vokal kordların tutulumu da bildirilmiştir. Allerjik rinit, nazal polipler, kronik sinüzit, burun tıkanıklığı ve burun akıntısı, ilgili bölgelerin tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bunların yanı sıra, IgG4-İH'a sahip hastalar, sinüslerin içinde kitlesel lezyonlar veya orta kulak/yüz kemiklerinde destrüktif lezyonlar ile de başvurabilirler.

Hipofizit ve pakimenejit

Daha önce otoimmün hipofizit nedeniyle takip edilen hastaların bir kısmında, IgG4-İH gösterilmiştir. Hastalarda, baş ağrısı, görme alanı kaybı ve laktasyon gibi semptomlar görülebilir. Hipofiz hormonlarının aksı, tutulan yere göre etkilenebilir. Posterior hipofiz tutulumunda, hastalar, diabetes insipidus kliniği ile başvurabilirler. Kitle oluşumu veya hipofiz bezinin loblarının veya sapının büyüdüğü MRG ile gösterilebilir.

Pakimenejitte; hem intrakranial meninksler, hem de intraspinal meninksler tutulabilmektedir. Beyin parankimi genellikle tutulmaz. Kronik baş ağrısı, radikülopati, görme kaybı, fasiyal sinir ve diğer kraniyal sinirlerin paralizi ile gelebilmektedir.

Toraks

Akciğer tutulumu

Akciğer tutulumu olan hastalarda inflamatuvar psödötümör, hava yollarının tutulumu veya lokalize/difüz interstisyel pnömoni görülebilir. Hastalar, öksürük, dispne, siyanoz, hemoptizi, göğüs ağrısı, “wheezing”, plevral efüzyon ile başvurabilirler. Bronşiyal lezyonlar astım benzeri semptomlarla da gelebilir. Radyolojik görüntülemelerle ayırıcı tanı yapmak zordur. Diğer hastalıklarla benzer olarak; bilgisayarlı tomografide (BT) nodüller, bronş ve bronşiyol duvarlarında kalınlaşmalar, bronkovasküler dallarda kalınlaşmalar, buzlu cam dansiteleri, alveoler-interstisyel tutulum, bal peteği görünümü veya bronşiektazi saptanabilir.

Plevra/perikard tutulumu

Plevranın visceral ve/veya paryetal yaprakları nodüler kalınlaşma şeklinde tu-

tulabileceği gibi, difüz sklerozan inflamasyon şeklinde de seyredabilmektedir. Perikardit şeklinde tutulum da gözlenebilmektedir.

Mediasten tutulumu

IgG4-ilişkili mediastinit, fibroz mediastinit olarak da adlandırılabilir. Agresif olarak ilerleyen fibrozis, mediastende yer alan hayati organlara bası yapacağından, erken tanı ve tedavi kritik önem taşımaktadır.

Torakik aorta tutulumu

IgG4-ilişkili hastalıkta, torakik aorta tutulumunda, hasta, aortik anevrizma, diseksiyon tablosunda başvurur. Göğüs ve sırt ağrısı, diseksiyon ile hipotansiyon, kollaps ile gelebilirler. Görüntüleme yöntemleri ile aorta duvarında kalınlaşma belirlenebilir. Biyopsi ya da cerrahi metaryalde ise özellikle adventisya tabakasında sklerozan inflamasyon varlığı önemlidir.

Lenf nodları

IgG4 ile ilişkili hastalıkta, lenf nodu tutulumu, yaygın lenfadenopatiler (LAP) şeklinde olabileceği gibi, bilateral hiler ve diğer organların çevresindeki lenf nodlarının büyümesi ile de görülebilir. Hastalar, yalnızca etkilenmiş organlarla ilişkili lenf nodlarının etkilenmesiyle oluşan lokalize LAP ile de gelebilirler. IgG4 ile ilişkili LAP'ta, diğer durumlara göre lenf nodları daha az büyür, ağrısızdır ve LAP, genellikle steroid tedavisine dramatik olarak yanıt verir. Servikal, supraklavikular, submandibular, aksiller, hiler, mediastinal, paraaortik, retroperitoneal, inguinal lenf nodları tutulabilir. Diğer yaygın LAP ile seyreden hastalıklardan (*Castleman* hastalığı, maligniteler gibi) ayrımı önemlidir. Yalnızca lenf nodu lezyonları ile gelen hastalarda lenf nodu biyopsisi mutlaka yapılmalıdır.

Abdomen

Pankreas ve safra kanalları tutulumu

Pankreas veya safra kanallarında tutulum olan hastalar, epigastrik bölgede hassasiyet-ağrı, obstrüktif sarılık veya kilo kaybı ile başvurabilirler. Az bir

kısmı, akut pankreatit kliniği ile (üst kadranda şiddetli karın ağrısı ve lipaz düzeyinin artışı) ile gelirler. Genellikle kronik pankreatit bulguları olan kalsifikasyon ve psödokistler de görülebilir. Pankreasın ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarının etkilenme derecesine bağlı olarak semptomlar değişkenlik gösterir. Hızlı gelişen glikoz intoleransı ve ishal görülebilir. Safra kanallarında hiler, perihiler bölgelerde solid kitleler görülebilir. Pankreas kanseri ve kolanjiyokarsinomadan ayrımının yapılması önemlidir. IgG4 ile ilişkili sklerozan kolanjit, tipik olarak pankreatit ile birlikte görülür. Histolojisi, tedavisi ve prognozu, primer sklerozan kolanjitten farklıdır.

Karaciğer ve mide tutulumu

Karaciğerde kitle şeklinde lezyonlar oluşturabilirken, midede gastrit benzeri tutulum gözlemlenebilir.

Mezenter tutulumu

Mezenterde oluşan fibrozis ile hayati organlar etkilenir. Bu nedenle, cerrahi olarak müdahale edilmesi gerekebilir.

Retroperitoneal tutulum

Toraksik ve lomber vertebraların çevresindeki bölgeler, abdominal aorta ve dalları, üreterler fibrozis ile temel olarak etkilenen retroperitoneal yapılardır. Hastalar periaortit veya abdominal inflamatuvar aortik anevrizma ile de başvuru yapabilirler. Retroperitoneal tutulum genellikle sessiz seyreder ve bu nedenle tanı konulması gecikir. Belirtileri, hafif şiddette bir sırt ağrısı, karının alt kadranda ve bacaklarda olan ağrı ve/ya bacaklarda ödem olabilir.

Böbrekler

Böbrekler, genellikle tübülointerstisyel nefrit şeklinde tutulur ve tutulum genellikle fokaldir. Hastaların az bir kısmında membranöz glomerulonefrit gösterilmiştir. Orta-hafif tutulumlarda asemptomatiktir, ancak nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Hastalık seyri genellikle subakut ve ilerleyicidir. Proteinüri, hematüri veya hipokomplementemi saptanabilir.

Hastalar, üreteral obstrüksiyon ve bunun sonucu olan hidronefroz bulguları ile de başvuruabilirler. BT’de büyümüş böbreklerde az kontrast tutan alanlar, bilateral ve çok miktarda asemptomatik kitleler ve böbrek parankimi dışında hilumda kalınlaşma saptanabilir. Çocukluk yaş grubunda bu lezyonlar metastatik lezyonlardan ayrılmalıdır. BT sonrasında doku biyopsisi yapılması kesin tanı için izlenilmesi gereken yoldur.

Diğer tutulan dokular ve organlar

IgG4 ile ilişkili hastalık, nadiren kolon, terminal ileum, mide ve ösefagus tutulumları da yapar. Erişkin hastalarda prostat tutulumu, benign prostat hiperplazisi benzeri bir kliniğe (sık idrara çıkma ve rezidü idrar hissi) yol açabilir. Çok nadiren de deri tutulumunun; yanaklarda ve kafada parlak kırmızı renkte papüller ile görülebildiği bildirilmiştir.

Tanı

IgG4 ile ilişkili hastalığın tanısı; karakteristik histopatolojik, klinik, serolojik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile konur. Görece yeni tanımlanmış bir hastalık olması ve çocuklarda nadir görülmesi nedeniyle ayırıcı tanıda ilk sıralarda düşünülmebilir. Ayırıcı tanıda vaskülit ve malignite gibi hastalıklar yer aldığı için, tanı sürecinde altın standart olan doku biyopsisini ön plana çıkarmaktadır.

Daha çok erişkin vakalardan oluşan geniş bir hasta kitlesi değerlendirilerek 2019 yılında “*American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism*” (ACR/EULAR) tarafından IgG4-İH sınıflandırması için kriterler oluşturulmuştur (*Tablo I ve II*).

Bu kriterlere göre bir hastanın IgG4-İH hastalığına sahip olarak sınıflanması için, giriş kriterini karşılaması, dışlama kriterlerinden hiçbirine sahip olmaması ve toplam ≥ 20 puan alması gerekmektedir. Önemli olan bir nokta, her kısımda, sadece en yüksek puanı getiren parametrenin puanlanması gerekliliğidir. Örneğin, “göğüs” kısmında, hastanın hem paravertebral bant benzeri yumuşak dokusu hem de peribronkovasküler/septal kalınlaşması varsa, hasta sadece 10 puan alır.

Tablo 1. IgG4-ilişkili hastalık için giriş kriteri ve dahil etme kriterleri (13 numaralı kaynaktan oluşturulmuştur.)

Kriter:	Puan:
Giriş kriteri: Safra kanallarında daralma, aort duvar kalınlaşması veya anevrizmal genişleme, akciğerlerde yaygın bronkovasküler kalınlaşma gibi karakteristik klinik veya radyolojik tutulumlar (pankreas, tükürük bezleri, safra kanalları, orbita, böbrek, akciğer, aort, retroperiton, meninksler, tiroid bezi) veya aynı organlarda etiyojisi belli olmayan lenfoplazmositik infiltrasyonun eşlik ettiği inflamatuvar sürecin patolojik olarak kanıtlanması	-
Dahil etme kriterleri	
Histopatoloji	
Tanısal olmayan biyopsi	0
Yoğun lenfositik infiltrasyon	4
Yoğun lenfositik infiltrasyon ve obliteratif filebit	6
Yoğun lenfositik infiltrasyon ve obliteratif filebitle birlikte olan veya olmayan storiform fibrozis	13
İmmünboyanma*	
IgG4+/IgG+ oranı % 0-40 veya belirleyici değil* ve IgG4+ hücre sayısı/hpf 0-9	0
IgG4+/IgG+ oranı $\geq$ %41 ve IgG4+ hücre sayısı/hpf 0-9 veya belirleyici değil veya, IgG4+/IgG+ oranı %0-40 veya belirleyici değil ve IgG4+ hücre sayısı/hpf $\geq$ 10 veya belirleyici değil	7
IgG4+/IgG+ oranı %41-70 ve IgG4+ hücre sayısı/hpf $\geq$ 10 veya, IgG4+/IgG+ oranı $\geq$ %71 ve IgG4+ hücre sayısı/hpf 10-50	14
IgG4+/IgG+ oranı $\geq$ %71 ve IgG4+ hücre sayısı/hpf $\geq$ 51	16
Serum IgG4 konsantrasyonu	
Normal veya ölçülmemiş	0
Yüksek ama normal üst limitinin $<2x$	4
Normal üst limitin 2-5x	6
Normal üst limitin $>5x$	11
Pankreas ve safra kanalları	
Değerlendirilmemiş veya aşağıdakilerin mevcut olmaması	0
Yaygın pankreas büyümesi (lobüle yapının kaybı)	8
Yaygın pankreas büyümesi ve kapsül benzeri yapı ile büyümenin sınırlandırılması	11
Pankreas (yukarıda tarif edilenlerden herhangi biri) ve safra yollarının tutulumu	19
Lakrimal, parotis, sublingula ve submandibular bezler	
Tutulan bez bölgesi yok	0
Bir bölgenin tutulumu	6
İki veya daha fazla bölgenin tutulumu	14
Göğüs	
Değerlendirilmemiş veya aşağıdakilerin mevcut olmaması	0
Peribronkovasküler ve septal kalınlaşma	4
Toraksta paravertebral bant benzeri yumuşak doku	10
Retroperiton	
Değerlendirilmemiş veya aşağıdakilerin mevcut olmaması	0
Abdominal aorta duvarında yaygın kalınlaşma	4
İnfrarenal aorta veya iliyak arterleri anterolateral veya çevreleyen tutulum	8

Böbrek	
Değerlendirilmemiş veya aşağıdakilerin mevcut olmaması	0
Hipokomplementemi	6
Renal pelvisin kalınlaşması/kitle yapısı	8
Bilateral böbrek korteksinde düşük dansiteli alanlar	10

**Lenf nodları, gastrointestinal mukoza ve deriden alınan biyopsilerin immün boyanması puanlandırmada kullanılamaz.*

**Patoloğun pozitif olarak boyanan hücre sayısını açıkça ölçemediği durumu ifade etmek için 'belirleyici değil' ifadesi kullanılmaktadır. Yine de infiltrasyon olması hücre sayısının en az 10/hpf olduğunu gösterir.*

Tablo II. IgG4-ilişkili hastalık dışlama kriterleri*

Kriter:	Değerlendirme:
Serolojik	
Kanda eozinofili, açıklanamayan lökopeni veya trombositopeni	Var/yok
Antinötrofilik sitoplazmik antikor (özellikle proteinaz 3 veya miyeloperoksidaza karşı olanlar) pozitifliği	
SSA/Ro veya SSB/La antikorları pozitifliği	
dsDNA, RNP veya Sm antikorları pozitifliği	
Diğer hastalık spesifik otoantikorların pozitifliği	
Kriyoglobülinemi	
Radyolojik	
Hızlı radyolojik ilerleme	Var/yok
Malignite düşündürecek veya yeteri kadar araştırılmamış enfeksiyon düşündürecek radyolojik bulguları	
Splenomegali	
Uzun kemik anomalileri, Erdheim-Chester hastalığı	
Patolojik	
Ağırıklı olarak granümatöz inflamasyon	Var/yok
Makrofaj/histiyosit bozukluklarının patolojik özellikleri	
Nekrotizan vaskülit	
Belirgin nekroz bulguları	
Tanısal olmayan ancak maligniteyi düşündürecek hücresel infiltrasyonlar	
İnflamatuvar miyofibroblastik tümör ile uyumlu bulgular	
Klinik	
Ateş	Var/yok
Glukokortikoidlere yanıtızlık	
Tanımları ile izlem	
Multisentrik <i>Castleman</i> hastalığı	Var/yok
Hashimoto tiroiditi (yalnızca tiroid bezi etkilenmişse)	
Crohn veya ülseratif kolit (yalnızca pankreatikobiliyer hastalık mevcutsa)	

**13 numaralı kaynaktan oluşturulmuştur.*

Laboratuvar tetkikleri

Tanı anında laboratuvar tetkiki olarak serum IgG4 konsantrasyonunun ölçülmesi, kan plazmablast konsantrasyonu, periferik kanda akım sitometrisi (CD19^{low}CD38+CD20-CD27+) yapılabilir. Bu tetkiklerin sonuçları, kesin tanı koydurucu olmayıp daha çok tanı sürecini destekler niteliktedir. Bunun yanı sıra, tedavi yanıtını değerlendirmek için de kullanılmaktadır. Özellikle çoklu organ tutulumu (sistemik tutulum) olan hastalarda serum IgG4 konsantrasyonunun yüksek olması beklenirken, tek organ tutulumu ile başvuran hastalarda, bu düzey normal olabilmektedir. Ayrıca serum IgG4 düzeyinin yüksek olması, yalnızca IgG4-İH'e özgü değildir. Kan plazmablast konsantrasyonu; serum IgG4 düzeyine göre IgG4-İH hastalık aktivitesi ile daha ilişkili olan bir tetkiktir. Bu yüzden plazmablast sayısı tanı, tedaviye cevabı ve tedavi aralıklarının uygun zamanının belirlemek için daha kullanışlıdır.

Laboratuvar tetkiklerinde ek olarak; hipergammaglobülinemi, antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör pozitifliği görülebilir. Ancak bu bulgular, IgG4-İH'e özgü bulgular değildir. Özellikle renal tutulum olan hastalarda, hipokomplementemi de görülebilmektedir.

Görüntüleme yöntemleri

IgG4 ile ilişkili hastalıkta, tutulum olan organda, kitle oluşumu veya yaygın büyüme gözleendiğinden, görüntüleme yöntemleri ile hastalığa yönelik ipuçlarının elde edilmesi mümkün olmaktadır. Ultrasonografi (US), BT, MRG ve FDG-PET (Fluorodeoksiglukoz ile pozitron emisyon tomografisi) tanı için ve tanı sonrası IgG4-İH'nin komplikasyonlarının belirlenmesinde yardımcıdır. Organların büyümesi BT ile değerlendirilebilir. Otoimmün pankreatit radyolojik özellikleri; pankreasta diffüz büyüme, sosis şekli, pankreas çevresinde halo şeklinde ödem, portal ve venöz fazda homojen gecikmedir ve bu bulgular en hızlı abdomen BT ile anlaşılır. FDG-PET ile inflamasyonun fazla olduğu bölgeler belirlenebilir, ancak atipik bölgelerde FDG tutulumu olması durumunda hastalar mutlaka malignite açısından da değerlendirilmelidir. Sık kullanılmamakla birlikte tükürük bezi tutulumunda siyalografi yapılması ayrı tanıda yardımcı olabilir. IgG4-İH'de Sjögren sendromundan farklı olarak siyalografi genellikle normaldir. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatogra-

fi; ana pankreatik kanalın ve safra kanallarında yapışıklıkların görüntülenmesi için yardımcı olabilir. Hipofiz bezi tutulumu ve/veya pakimenejit gibi durumlar ise MRG ile değerlendirilebilir.

Biyopsi

IgG4 ile ilişkili hastalık tanı sürecinde, özellikle ayırıcı tanıda olan diğer hastalıkların ayrımında da önemli bir fonksiyonu olduğu için, biyopsi değerlendirilmesi kritik önem taşımaktadır. IgG4-İH için, histopatolojik bulguların belirlenmiş kriterleri mevcuttur. Yoğun lenfoplasmatik infiltrasyon, storiform fibrozis (tekerlek şeklinde dizilmiş fibroblastlar ve inflamatuvar hücreler) ve obliteratif filebit tanıyı koymak için kritik özelliklerdir. Sıklıkla orta düzeyde eozinofili birlikteliği görülebilmektedir. Etkilemiş dokularda; IgG4 pozitif plazma hücresi sayısında artış olması tanıyı güçlü olarak destekler. Fakat IgG4 pozitif plazma hücre miktarı ile ilgili her organ ve doku için ayrı eşik değer bulunmaktadır. Örneğin, tanı koyabilmek için çoğu dokuda minimum 30-50 IgG4 pozitif hücre/HPF tespit edilmesi beklenirken, böbrek gibi bazı dokular ve/ya organlarda yalnızca 10 IgG4 pozitif plazma hücresi/HPF tanı için yeterli kabul edilebilmektedir.

Ayırıcı tanı

IgG4 ile ilişkili hastalık tanı kriter setinde belirtilen ayrıntılı dışlama kriterlerinden de anlaşılacağı gibi, IgG4-İH, pek çok hastalığın ayırıcı tanısında yer almaktadır. Bunun başlıca nedeni, neredeyse tüm organ ve dokularda fibroinflamatuvar bir tutulumu neden olabilmesidir. Tutulan organa veya bölgeye göre ayırıcı tanı çeşitlilik göstermektedir. İnflamatuvar çoklu organ tutulumu yapabilen vaskülitler ve yaygın organ büyümesi veya kitle oluşumu ile ortaya çıkan malignensiler, ayırıcı tanıda en üst sıralarda yer almaktadır. Malignensi ile IgG4-İH ayrımı yapılmasında hemen her zaman doku biyopsisi gerekli olmaktadır.

Vaskülitler açısından bakıldığında, özellikle çocuklarda sık görülen orbital tutulumu ayırıcı tanısında granülomatöz polianjit (GPA) mutlaka düşünülmelidir. ANCA pozitifliği ve biyopside granülom varlığı GPA lehinedir. Ayrıca,

IgG4-ilişkili aortitte de ayırıcı tanıda Takayasu arteriti ön plana çıkmaktadır. Doku tanısı yine ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır.

Baş-boyun bölgesi tutulumu durumunda, ayırıcı tanıda; Sjögren sendromu ve idiopatik orbital inflamatuvar hastalık da yer almaktadır. Serum IgG4 düzeylerinin normal olması, ağızda/gözde kuruluk belirtilerinin varlığı ve otoantikör pozitifliği Sjögren sendromu lehinedir. Ancak kesin ayırmada, biyopsi önemlidir.

Retroperitoneal fibrozis şeklinde olan IgG4-İH tutulumunda, ayırıcı tanıda maligniteler ve ilaç ilişkili fibrozis mutlaka düşünülmelidir. Bunun yanı sıra, idiopatik retroperitoneal fibrozis tanısıyla takipli hastalarda da mutlaka IgG4-İH, biyopsi ile araştırılmalıdır.

Tedavi

İmmünglobülin-G4 ile ilişkili hastalık tedavisiz kaldığında, ilerleyen fibrozis nedeniyle geri dönüşümsüz organ hasarına sebep olabilir. Özellikle inflamasyonun ön planda olduğu hastalığın erken döneminde etkin tedavinin başlanması kritik önemdedir. Tedavi ile ilgili literatürde, kanıt olarak daha çok erişkin hastaların bulunduğu çalışmaların sonuçları kullanılmaktadır.

Tedavide genel olarak ilk seçenek, steroid tedavisidir. Çocuk hastalarda steroid dozu ile ilgili tam bir fikir birliği olmamakla birlikte, tedaviye genellikle oral 1-2 mg/kg/gün prednizolon ile başlanmaktadır. Takipte, bu tedavinin 3-6 aylık bir süreçte azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. IgG4-İH, genellikle steroide hızlı yanıt vermektedir ancak tedavinin azaltılması ve kesilmesi dönemlerinde sık relaps gözlenmektedir. Bu nedenle hastalarda, steroid tedavisinin kademeli olarak azaltılıp kesildiği dönemde ek olarak metotreksat veya azatiyopürin gibi bir Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç (*“Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug”*, DMARD) eklenmesi de planlanabilir. DMARD tedavisine, 12-18 ay kadar devam edilebilir, ancak tedavi süresi, asıl olarak hastalığın klinik gidişine göre belirlenir. Tekrarlayan veya steroid dirençli olguların tedavisinde, B hücreleri hedefleyen ritüksimab (anti-CD20) ön plana çıkan bir ilaçtır. Ritüksimab dışında, abatasept veya elotuzumab gibi ilaçlar da tedavide denenmiştir.

Prognoz

IgG4-ilişkili hastalık tanısı almış hastaların uzun dönem izlemi çok önemlidir. Tedaviden yanıt almış ve remisyona girmiş hastalarda, yıllar sonra relaps görülebileceği bilinmektedir. Ayrıca, bu hastalığın uzun dönemde malignite ile de ilişkisi gösterilmiştir. Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda; IgG4-İH tanısı sonrası üç yıl içinde malignite gelişme oranı, normal topluma göre daha fazla bulunmuştur. Özellikle IgG4-ilişkili pankreatit hastalarında, pankreas kanseri riskinin arttığı bilinmektedir. Bu nedenle, IgG4-İH hastaları, remisyonda bile olsalar, uzun dönemde belli aralıklarla izlenmelidirler.

Sonuç

IgG4-ilişkili hastalık, 2000’li yılların başında tanımlanmıştır. Muhtemelen bu hastalıkla ilgili çocuk hekimlerindeki farkındalığın artması ve ayırıcı tanıda daha sık olarak IgG4-İH düşünülmesi ile birlikte, tanı koyulan çocuk hastaların sayısı da artacaktır. Tedavinin, özellikle inflamasyonun ön planda olduğu hastalığın erken döneminde etkin olması nedeniyle, erken tanı ve tedavi IgG4-İH’de kritik önemdedir.

KAYNAKLAR

1. Frulloni, L, Lunardi C, Simone R, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009; 361: 2135–2142.
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J. Gastroenterol* 2003; 38: 982-984.
4. Kamisawa, T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *The Lancet* 2015; 385: 1460-1471.
5. Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. Ig G4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatric Rheumatology*. 2016; 14: 18. doi: 10.1186/s12969-016-0079-3
6. Mahajan, VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai, SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2014; 9: 315-347.

7. Miglani RK, Murthy D, Bhat R, Kumar AK. Immunoglobulin G4-associated cholangitis mimicking cholangiocarcinoma in a young boy. *Journal of postgraduate medicine* 2010; 56: 140-142.
8. Nakase, H, Ishigami K. New paradigm of B cell biology regarding the elucidation of a new mechanism of tissue fibrosis in IgG4-related disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020; 145: 785-787.
9. Pillai, S, Perugino, C, Kaneko, N. Immune mechanisms of fibrosis and inflammation in IgG4-related disease. *Current Opinion in Rheumatology* 2020; 32: 146-151.
10. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *New England Journal of Medicine* 2012; 366: 539-551.
11. Stone, JH. Immunoglobulin G4-Related Disease. In Rose NR, Mackay IR (eds): *The Autoimmune Diseases* (6th ed). Philadelphia: Elsevier, 2020: 715-726.
12. Tille L, Schnabel A, Laass MW, et al. Orbital inflammation and colitis in pediatric IgG4-related disease: A case report and review of the literature. *European Journal of Rheumatology* 2020; 7: 21-27.
13. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, et al. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4 Related Disease Responder Index. *Arthritis Care & Research* 2018; 70: 1671-1678.
14. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; 79: 77-87.

ÇOCUK ROMATOLOJİSİNDE EGZERSİZİN YERİ

Nur Banu KARACA*, Dr. Edibe ÜNAL**

Çocuk romatolojisi alanında egzersizin tarihsel gelişiminde oldukça büyük bir ilerleme görülmektedir. Geçmiş dönemlerde yatak istirahati, *splintleme* ve eklem hareket açıklığı egzersizleri tedavinin temelini oluştururken; fiziksel aktivite ve yoğun egzersizin ağrıyı, eklem şişliklerini ve eklem hasarını artıracağına inanılmaktaydı. Farmakolojik tedavideki ilerlemeler ile birlikte zaman içerisinde tedavide, erişkin romatolojisinde olduğu gibi, hareketsizlikten, hareket etmeyi öneren bir yaklaşım gelişmiştir. Fizyoterapi ve rehabilitasyon alanında, hastalara ait bir takım özelliklere göre şekillenen, hastanın yaşam kalitesini, rutin aktivitelerini ve sosyal hayata katılımını artıracak şekilde düzenlenen egzersiz modelleri üzerinde durulmaya başlandı. Çocuk romatolojisi alanında fizyoterapi; elektroterapi modalitelerinin, çeşitli kontraktür cihazlarının, yoğun kuvvet uygulanan germe egzersizlerinin ve ağırlık kullanılarak yapılan kuvvetlendirme egzersizlerinin kullanımından; hastanın aktif olarak tedavinin merkezinde olduğu, sorumluluk aldığı egzersiz yaklaşımlarına ve ağrı yönetimine doğru ivmelendi.

Romatizmal hastalığa sahip çocuklarda fizik tedavinin temel hedefi; çocukların günlük yaşam aktivitelerinin hepsine bağımsız katılımını sağlamaktır. Bu bağımsız katılım için ilaç dışı en önemli tedavi ögesi, fizyoterapinin gelişim süreci göz önüne alındığında, egzersizdir.

Çocuk romatolojisi; juvenil idiyopatik artrit, juvenil dermatomiyozit, juvenil skleroderma, sistemik lupus eritematozus, vaskülitler gibi tanımlanmış ve tedavi olanakları belirlenmiş inflamatuvar kronik hastalıkların yanı sıra, yine çocukluk çağında rastlanılan diğer hastalıklara göre oldukça seyrek olan, farklı şekillerde

* Uzman Fizyoterapist, Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara.

isimlendirilen genetik varyasyonlarla da ilgilenmektedir. Aynı zamanda inflamatuvar olmayan hipermobilité sendromu, jüvenil fibromiyalji sendromu, kronik ağrı sendromları ve genel kas-iskelet sistemi ağrıları ve kronik yorgunluk gibi durumlar da oldukça önemli bir alanı oluşturmaktadır.

Bu çocuklarda sıklıkla görülen semptomlar; ağrı, sabah sertliği, eklem şişlikleri, kas kuvvetinde azalma, kas atrofileri, osteoporoz, yorgunluğu artıran aerobik ve anaerobik kapasitede azalma, eklem hareket açıklıklarında daralmalar, kas kısalıkları, yürüyüş ve postür bozuklukları, okul devamsızlığı ve sosyal katılımında azalma, psikososyal problemler gibi geniş bir şemsiye altında özetlenebilmektedir. Tüm bu durumlar çocuğun fonksiyonel yeteneklerini kısıtlayarak günlük yaşam aktivitelerine katılımını çeşitli boyutlarda etkilemekte ve yaşam kalitelerinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Büyüme döneminde olan çocuk için depresyon ve anksiyete gibi duygu durum bozuklukları bu hastalıklara eşlik edebilmektedir. Dolayısıyla çocuk, fiziksel yetersizliklerinin yanı sıra ruhsal olarak da, yaşamsal aktivitelere katılım konusunda daha isteksiz bir davranış kalıbı geliştirebilmektedir. Tüm bu süreç, ağrılı eklemlerini kullanmamaya neden olan korku-kaçınma reaksiyonu yaratmakta ve çocukların fiziksel aktivite seviyelerinde azalmaya neden olabilmektedir. Bu semptomların her biri, çocuk romatolojisi uzmanları tarafından, çocuğu egzersiz yapması için yönlendirme konusunda endikasyon olarak bildirilmiştir. Bu yönlendirmedeki hedef, fizyoterapistin hastaya ağrı yönetimi ve ağrıyla baş etme becerilerini kazandırma temelinde, çocuk ve aile ile birlikte bir egzersiz programı oluşturmaya ve okula devamlılık gibi sosyal hayata katılımın sürdürülmesini desteklemektir. Egzersiz ve fiziksel aktivitenin hastalık aktivitesi ya da hastalıkla ilişkili hasarı artırdığına dair hiçbir kanıt olmadığı düşünüldüğünde, bu çocuklarda gereksiz hareket kısıtlamalarının çok boyutlu ve kalıcı biyo-psiko-sosyal etkenlere neden olacağı açıktır.

Romatizmal hastalığı olan herhangi bir çocuğun tedavisinde, en uygun eklem hareket açıklığına ve kas kuvvetine ulaşılması çok önemlidir. Kaslar eklemlerin dinamik kontrolünden sorumlu olan yapılardır. Bu çocuklar sıklıkla el, el bileği, parmaklar, dirsek etkileniminin yanı sıra kalça abdüktör ve ekstansör kasları, kuadriseps femoris ve dorsi-plantar fleksör kaslarını içeren benzer ve spesifik kas kuvvetsizlikleri geliştirirler. Denge ve propriyosepsiyondaki kayıp da göz önünde bulundurulmalıdır. En sık görülen problemlerden biri de oluşan semptomların bir sonucu olarak normal yürüyüşten sapmalardır. Aynı zamanda

bu yürüyüş özelliklerinin remisyon dönemlerinde de gözlenebilmesi; çocuğun patolojik yürüyüş tipini, bilişsel düzeyde hafıza etmesinden kaynaklanabilmektedir. Bu yürüyüş tipini düzeltecek ve yürüyüşün oluşmasını engelleyecek egzersizler; hastalığın aktif döneminden itibaren seçilmeli ve bozuk yürüyüş fonksiyonunun önüne geçmek için yapılmalıdır. Bu doğrultuda oluşturulan eğitim, ev programı şeklinde de gün boyu sürdürülmelidir. Süreç, çocuğun ağrı yönetimi ve aktivite-egzersiz planlamasının kendi kontrolünde devam edeceği bir davranış değişimine doğru ilerletilmelidir. Çocukla karşılaşılan ilk anda hem çocuk hem de ailesine egzersiz hedefleri ve davranış değişiminin önemi vurgulanmalıdır. Fizyoterapistin rolü; egzersiz ve fiziksel aktiviteyi teşvik etmek ve verilen eğitimin günlük yaşama aktarımında çocukla ortak hedeflere ulaşmak, bu süreçte maksimum uyum için aile ve çocuğa kılavuzluk etmektir.

Çocuk romatolojisi alanında, erişkin romatolojisinde de olduğu gibi egzersizin önemi kesin olarak anlaşılmasına rağmen, çocukluk döneminde okul nedeniyle kesintiye uğrayan egzersiz eğitimleri, bu alanda uzun süreli sonuçları yansıtmada konusunda yetersizliğe sebep olmaktadır. Diğer yandan ağrı nedeniyle okula gidemeyen, üstelik ailesi tarafından aşırı korumaya alınan çocuklar da egzersiz ve fiziksel aktivite deneyimlerinden uzak kalmaktadırlar. Sayılan bu sosyal katılım yetersizlikleri nedeniyle literatürde egzersiz çeşidi yönünde görüş birliği sağlayacak yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Çocukluk döneminde en sık görülen romatizmal hastalık olan JIA için yapılan bir derlemeye dokuz randomize kontrollü çalışma ve bir kohort çalışması dahil edilmiştir. Bu derlemede su içi egzersiz uygulamaları, kuvvetlendirme eğitimleri, yüksek yoğunlukta aerobik egzersiz programları, nöromüsküler proprioseptif egzersiz programları ve pilates egzersizlerinden bahsedilmiştir. Kanıt değeri yüksek çalışmaların yetersizliği ve çalışmaların heterojenliği nedeniyle artritli çocuklar için en iyi tedavi edici egzersiz yaklaşımının ne olduğu konusunda görüş birliği oluşmasa da egzersiz tedavisinin, JIA'lı çocuklarda klinik olarak iyi tolere edildiği ve faydalı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmalar kapsamında JIA'lı çocuklar için uygulanacak egzersiz tedavilerinin en az 6-20 hafta boyunca, haftada bir-üç kez, 30-60 dakika süre arasında değiştiği gözlenmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalardan sağlanan kazanımlar; eklem hareket açıklığında artış, tutulan eklem sayısında, eklem şişliğinde, eklem ağrısında azalma, kas kuvveti, fonksiyonel yetenekler ve aerobik kapasitede iyileşmeler ve bu doğrultuda yaşam kalitesinde artış olarak özetlenebilir.

Çocuklarda en sık görülen miyopati formu olan dermatomiyozitte de aktif hastalık döneminde dahi egzersizin kontrendike olmadığı gösterilmiştir. Tedaviye, tanı alındığında başlanması ve kas kuvvetindeki değişiklikler doğrultusunda tedavinin ilerletilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Kas hastalıklarının inflamatuvar doğası nedeniyle, juvenil dermatomiyozit gibi durumlarda kasların kısılması çok olasıdır. En sık etkilenen kaslar; dorsifleksiyonda kayıpla sonuçlanan gastrokinemius ve hamstring kasları ile üst ekstremitelerde kas kuvvet azlığına bağlı olarak gelişen, dirsek, el-el bileği fleksör kaslarıdır. Bu kaslardaki kısılıkların önüne geçilemediğinde kas atrofileri ile birlikte eklem kontraktürleri oluşabilir. Hipermobilitate ve ağrı sendromları yaşayan çocuklarda da, alt ekstremitelerde kaslarında kısılmalar görülebilir.

Romatizmal hastalık yaşayan çocuklarda, ağrı baş edilmesi gereken çok önemli bir semptomdur. Çocuk ve erişkinde en belirgin ağrı davranışı hareketten korku-kaçınma davranışıdır. Bu davranış, hastalığın ağrılı döneminde fonksiyonun yerine getirilmesini engeller. Eklemde fonksiyon yerine getirilmedikçe, eklem pozisyonunu ve hareket hissini sağlayan proprioseptörlerde kayıplar olur. Eklem ağrısız pozisyonu seçer ve normal hareket algısını kaybeder. Eklemi çevreleyen kaslar, eklemde ağrılı pozisyonuna uyum sağlayarak doğru çekiş açılarından uzaklaşırlar. Böylece eklemde limitasyona kadar giden bir süreç başlar. Bu sürecin en erken devrede kırılması gerekmektedir. Çocuğa ağrı yönetimi hakkında bilgi verilmeli, ağrı inhibisyonu amacıyla hareket sırasında solunum kontrolü önerilmelidir. Ağrının bilişsel boyutu ele alınmalı, ağrı hakkındaki olumsuz düşünceler, dikkat dağıtmayı da sağlayan olumlu bilişlerle yer değiştirmelidir. Çocuk, ağrılı bölgeden dikkatini uzaklaştıran farklı stratejiler kullanıldığında hareketi yapabildiğini en erken evrede deneyimlemeli, fizyoterapist bu bilgiyi pekiştirerek ağrısız hareket alanını oluşturmalıdır. Bir kez ağrıyı yönetebileceğini öğrenen çocuk için ağrıya karşı pozitif bir bakış açısı kazanılır. Böylece hareket etmenin ağrı yaratmadığını deneyimleyen çocuk için düşük korku seviyesi aşılanmış ve hareketten kaçınma davranışının önüne geçilmiş olur.

JIA'lı çocukta ağrı davranışı; ağrı algılaması ile başlar, ağrılı bölgeyi kullanamama, tekrarlı periferik uyarı ve nosiseptif girdi ile periferik sensitizasyon, limbik sistemde ağrı ile ilgili sensitizasyon gelişmesi, hareketten kaçınma bilgisi oluşturmaması, eklemde hareket kaybı, eklemi çevreleyen kaslarda inhibisyon ile devam eder.

Bu tablo; erken evrede, hasta, pediatrik romatoloji uzmanına ulaştığı anda, kırılmaya çalışılmalıdır. Pediatrik romatolog tarafından ilaç rejimi belirlendikten sonra fizyoterapistle yönlendirilen çocuk, ağrının yapısı hakkında basitçe bilgilendirilmelidir. Bahsedilen kısır döngüyü kırmak için verilen egzersizler, ağrı yönetimiyle eş zamanlı olarak günlük yaşamın içinde organize edilmelidir. Bu süreç en temel haliyle, yapılan fiziksel aktivitenin ağrı olduğunda durdurulmasını, ilgili eklem hareketinin egzersiz ile sürdürülmesini hedeflerken; bir yandan da dikkatin ağrı üzerinden uzaklaştırılması şeklinde özetlenebilir. Bu strateji gün içinde ağrı duyusu alındığında da hep aynı şekilde tekrar edilmelidir. Böylece çocuk, ağrı yönetimini kendi sorumluluğu ile sağlama bilinci geliştirmekte, hem de egzersiz alışkanlığı geliştirmesine zemin oluşturmaktadır. Programa, çocuğun düzenli egzersiz alışkanlığı kazanması yönünde ivme kazandırılarak devam edilmelidir. Ancak tüm bu süreç için; fizyoterapistin empati yaparak yaklaşması, çocuğun ağırlı eklemine dokunmaktan kaçınması, hareketleri oyunla, müzikle ve kendi üzerinde yaparak göstermesi önemlidir. Aksi halde, tüm dikkati ağırlı eklemine olan çocuk için geri dönüşsüz olarak hareketten korku davranışının ve korumacı eklem pozisyonlarının geliştiği klinik tecrübelerimizde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Kronik ağrının çok boyutlu olması, öğrenilebilir ve hafıza edilebilir olması, santral sensitizasyon mekanizması ile duygu durumu ilişkilendirilmesi, bilişsel yeniden yapılanmaya ve davranışsal değişikliğine ihtiyaç duyulmasına sebep olmaktadır.

Erişkin romatizmal hastalıklar için kılavuzlar bu bilimsel öngörüler zemininde biyopsikososyal bir kavram olarak tanımlanan ağrı için, egzersiz alanında da biyopsikososyal yaklaşımları önermektedir. Erişkin romatizmalı bireyler üzerinde geliştirilen yeni bir yöntem olan Bilişsel Egzersiz Terapi Yaklaşımı (BETY), çocuk romatolojisi alanında da ağrı yönetimi ve fonksiyonel kazanım sağlayan egzersizler üzerine odaklanarak davranış değişimi geliştirmeyi ve sosyal izolasyonun önüne geçmeyi hedeflemektedir. Bu hedeflere ulaşırken aile eğitiminin önemini benimsemektedir. Ancak, biyopsikososyal modele uyan egzersiz yaklaşımları üzerinde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; fizyoterapist ekibin bir üyesi olarak çocukta henüz ağrı davranışı, kontraktürler, bozuk fonksiyonel hareket tipleri ve sosyal izolasyon oluşmadan bu alanda erken evrede rol almalıdır. Çocuğa ilaç tedavisinin yanı sıra, egzersiz temelinde ağrı yönetimi sorumluluğunun verildiği aktif bir yaşam biçimi sunulmalıdır. Tüm romatizmal hastalıkların yarattığı etkilenimler düşünüldü-

günde, çocukluk çağında da egzersizin ilaç dışı tedavide ana kavram olduğu açıktır. Dolayısıyla günümüzde çocuk romatoloğu için de egzersiz, ilaç tedavisinin yanında tedavinin bir parçası olarak yerini almaktadır. Tedavide, çocuğun şikayetlerini gidermenin ortak amaç edinildiği bireyselleştirilmiş bir plan takip edilmelidir. Tüm program ağrı yönetimi ve baş etme stratejileri temelinde gerçekleştirilmeli, duygu-durum ve ağrı ilişkisi göz ardı edilmemelidir. Egzersiz programının düzenli uygulanması, davranış değişikliğine dönüştürülmesi ve kazanım arttıkça ilerletilmesi önemlidir. Optimal egzersiz; tedavi programını, sosyal katılımı ve ağrı yönetimini içeren, çocuğun bu süreçlere aktif katılımı ile biyopsikososyal yaklaşımı hedefleyen bir program olmalıdır. Bunların yanı sıra, çocuk rekreasyonel ve sportif aktivitelere yönlendirilmeli; egzersizler fiziksel aktivitelere dönüştürülerek, yaşam biçimi haline getirilmelidir. Tüm bu süreçler boyunca, çocuk romatoloğu ve fizyoterapist tarafından egzersizin önemi konusunda aileye eğitim verilmeli ve çocuğun okul katılımının önündeki engeller giderilmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Hackett J, Johnson B. Physiotherapy and occupational therapy for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. In: Dziedzic K, Hammond (eds). *Rheumatology Evidence-Based Practice for Physiotherapists and Occupational Therapists*. New York: Churchill-Livingstone Elsevier, 2010: 323-335.
2. Iversen MD. Introduction to physical medicine, physical therapy, and rehabilitation. In: Firestein GS, Budd CR, Gabriel ES, McInnes BI, O'Dell JR (eds). *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology* (10th ed) Vol 1. Philadelphia: Elsevier, 2017: 560-571.
3. Klepper SE. Exercise in pediatric rheumatic diseases. *Current opinion in rheumatology* 2008; 20: 619-624.
4. Kuchta G, Davidson I. Occupational and physical therapy for children with rheumatic diseases. In: Petty RE, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, 2016: 176-177.
5. Kuntze G, Nesbitt C, Whittaker JL, et al. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2018; 99: 178-193.
6. Lelieveld OT, Armbrust W, Van Leeuwen MA, et al. Physical activity in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2008; 59: 1379-1384.
7. Maillard S. *Physical Therapy Management of Pediatric Rheumatology Conditions*. Handbook of Systemic Autoimmune Diseases 2007; 6: 251-268.
8. Ünal E. Romatizmal Hastalıklarda Biyopsikososyal Model: Bilişsel Egzersiz Terapi Yaklaşımı (BETY). 2014. Pelikan Kitabevi. Ankara