

ESPAAS

Şubat 2021 Sayı: 06

Romatolojide kısa bir okuma arası

Romatolojide Karıştırıcılar 2

Mukopolisakkaridoz

Dr. Gözde Yıldırım Çetin

DISH

Dr. Süleyman Serdar Koca

TTP ve HÜS

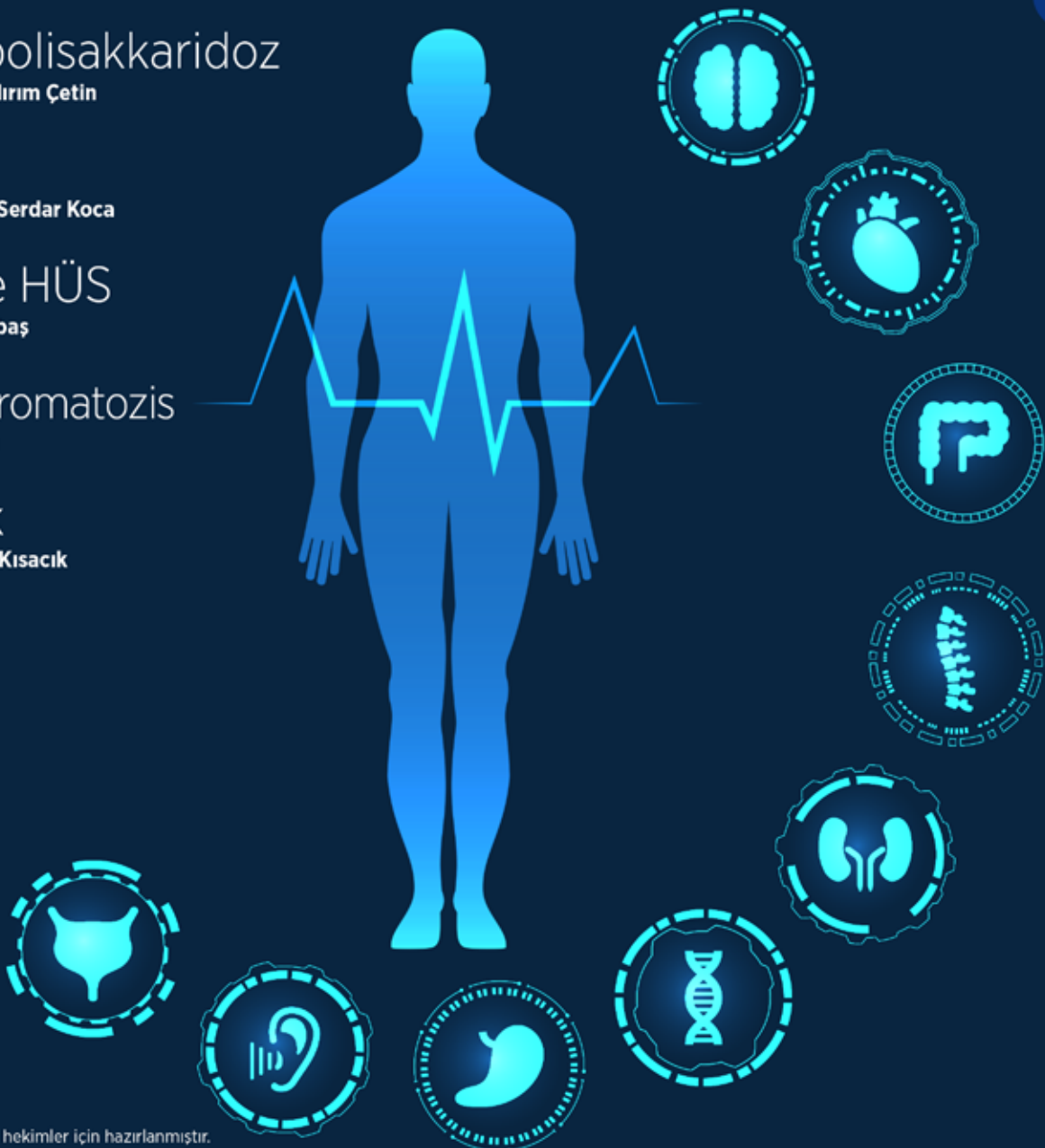
Dr. Servet Yolbaş

Hemokromatozis

Dr. Cemal Bes

Çölyak

Dr. Bünyamin Kısacık



Novartis tarafından hekimler için hazırlanmıştır.

ROMATOLOJİYE KÜÇÜK BİR ESPAS

Novartis, romatoloji alanındaki yeniliklere ve bilgi kaynaklarına öncülük etmeye devam ediyor. Üç romatoloji hekimiyle ve zaman zaman misafir yazarlarıyla birlikte romatoloji alanındaki yeni gelişmeler ve romatolojik hastalıklardaki önemli anahtar noktalar ESPAS dergisiyle gündeme getiriliyor. ESPAS üç ayda bir yeni sayısıyla masanızdaki yerini alıyor. ESPAS ile bir ara verin, romatolojinin bugününe ve geleceğine birlikte bakalım.

Editör: Doç. Dr. Bünyamin Kısacık

Yayına hazırlayan: Fcbhealth Reaktör

Yayın tarihi: Şubat 2021

Bu derginin her türlü yayın hakları saklıdır. Telif hakları yasası uyarınca içerik kısmen veya tamamen basılamaz, kopyalanamaz veya başka teknikte çoğaltılamaz.

Dergideki bilgilerin uygulanması hastanın tedavisini üstlenen hekimin mesleki sorumluluğuna bırakılmıştır.

Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (yasal, etik, bilimsel, şekiller, tablolar, vb.) yazarlara aittir.

Dergide T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından kullanım için onaylanmamış veya izin verilmemiş endikasyon verileri bulunabilir. Bu bilgi, ruhsatlı ürün bilgilerinde bulunmayan herhangi bir endikasyon, dozaj veya diğer iddiaların tanıtılmasını veya önerilmesini amaçlamamaktadır.

Herhangi bir ürünü reçete etmeden önce, her zaman onaylı Kısa Ürün Bilgisine (KÜB) bakınız.

Novartis, bireysel hasta tedavi önerileri yapamaz. Tedavi kararı, ilgili fayda ve risklerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra durum bazında tedavi eden doktor tarafından verilmek zorundadır.



Doç. Dr.
Bünyamin Kısacık

İÇİNDEKİLER:

- 4** Mukopolisakkaridozlar
Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin
Uzm. Dr. Burak Okyar
- 16** DISH: Diffüz İdiyopatik
İskelet Hiperostozu
Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca
- 22** Trombotik Trombositopenik
Purpura ve Hemolitik
Üremik Sendrom
Doç. Dr. Servet Yolbaş
- 40** Hemokromatozis
Prof. Dr. Cemal Bes
- 44** Çölyak Hastalığında
Romatolojik Bulgular
Doç. Dr. Bünyamin Kısacık

Editörden

Herkese merhaba

Bu sayımız romatolojide karıştırıcılar hakkında. Bu konu ile ilgili 2. sayımız olacak. Romatologların çok ilgi duyduğu ve nadir görülen bu hastalıkların mümkün olduğunca hatırdan tutulması gerekmektedir. Karıştırıcılar ile ilgili bir sayı daha hazırlamayı planlıyoruz. Sonrasında “romatolojide karıştırıcılar” adı altında bir kitap çıkarmayı düşünüyoruz. Bu arada sayıyı okuyan meslektaşlarımızın önerisi olursa yeni konu başlıklarına da değinebiliriz. Herkese iyi okumalar dileklerimizle sizleri ESPAS 6 ile baş başa bırakıyoruz.

Sağlıklı günler...



Doç. Dr.
Gözde Yıldırım  etin



Uzm. Dr.
Burak Okyar

Mukopolisakkaridozlar

MPS'ler glikozaminoglikanların (GAG) metabolizması ile ilgili enzimlerdeki bozukluklar sonucu oluşan heterojen lizozomal depo hastalıkları grubudur. Bulgularının çoğunu çocukluk çağında göstermekle birlikte, erişkin ya a geçen ya da hafif seyirli olup erişkin  a da bulgu veren alt tipleri bulunmaktadır. Çoğunlukla kas-iskelet sistemi bulgularına neden olabilmektedir. Çocukluk  a ında özellikle juvenil idiyopatik artrit ile kar ılabilmektedir. Bu yüzden romatoloji pratiğinde tanısı ve ayırıcı tanısı önem taşımaktadır. Bu bölümde mukopolisakkaridozların alt tiplerini, klinik ve laboratuvar bulgularını ve tedavisini  zetleyece iz.

Tarihçe

Mukopolisakkaridozlar (MPS) ilk olarak 1917'de Hunter tarafından iki erkek kardeşte kaba yüz, mental retardasyon ve kemik anomalileri ile karakterize olgu sunumuyla yayınlanmıştır. İlk detaylı tanımı ise Gertrud Hurley tarafından

1919'da yapılmıştır. 1929'da ise Morquio ve Brailsford tip IV MPS'leri tanımlamıştır. 1963'te ise Sanflippo tip III'ü, Lamy tip VI'yı tanımlamıştır.

Bu hastalıkların klinik özelliklerinden mukopolisakkaritlerin lizozomlarda depolandığını Van Hoof ve Hers göstermiştir. 1962'de ise Scheie korneal bulanıklığı, iskelet displazisini ve vücutta kabalaşmayı göstermiştir.

Klinik

MPS'ler glikozaminoglikanların (GAG) metabolizmasıyla ilgili enzimlerdeki bozukluklar sonucu oluşan heterojen lizozomal depo hastalıklar (LDH) grubudur. GAG'lar bağ dokunun önemli bir yapı taşıdır. Bunlardan başlıcaları; kondroitin-4-sülfat, kondroitin-6-sülfat, dermatan sülfat, heparan sülfat ve hyaluronik asittir. Bu yapı taşları kıkırdak, kemik, kan damarları, kalp kapakları, deri, tendon ve kornea gibi dokuların temelini oluşturmaktadır. Ayrıca daha az düzeyde olmakla birlikte, beyin ve karaciğerde de bulunmaktadır. Çeşitli enzim eksiklikleriyle GAG'lar yıkılamamakta ve lizozomlarda birikmektedir ve kendine has klinik özellikleri ortaya çıkmaktadır. GAG'lar bu dokuların yapı taşı oluşturduğu için enzim eksikliğinin çeşidine göre çok çeşitli klinik manifestasyonlarla kliniğe gelmektedir. Multisistemik tutulumlu, heterojen ve zengin bulguları olan komplike bir hastalıklar grubudur.

MPS'ler enzim eksikliğinin çeşidine göre biyokimyasal olarak farklılaştırılır ve MPS I ile MPS IX (MPS V ve MPS VIII hariç) olarak adlandırılan 7 tipte sınıflandırılabilir ve bazı tipler ayrıca alt tipler olarak kategorize edilir. Toplamda, MPS 11 tip ve alt tip olarak sınıflandırılır. MPS'nin başlıca klinik

özellikleri esas olarak nörolojik semptomlar, yüz dismorfizmi, kalp ve kapak hastalıkları, iskelet disfonksiyonu, solunum problemleri ve oküler bozukluklardır (Tablo 1).

Genel olarak MPS'lerin klinik özelliklerini özetleyecek olursak; MPS I, II, VII yumuşak doku tutulumu, iskelet tutulumu ve nörolojik tutulumuyla gider. MPS VI yumuşak doku ve iskelete tutulumla gider. MPS IV ağırlıklı olarak iskelet tutulumu, MPS III ise ağırlıklı olarak nörolojik tutulumla seyreder.

Hurler Sendromu: MPS IH alfa-L-iduronidaz eksikliğiyle dermatan sülfat (DS) ve heparan sülfat (HS) birikmesiyle oluşur. Otozomal resesif geçişlidir. İnsidansı yaklaşık 1/100.000'dir. Bu grup hastalık içerisinde en ciddi ve en hızlı ilerleyen formudur. Genelde 10 yaşına gelindiğinde ölüm gerçekleşir. Doğumda çocuk normal görünümündedir. Ancak ilerleyen süreçte progresif demans gelişir. İlk yılda kaba yüz görünümü ve geniş burun köprüsü gelişir. Düz orta yüz dikkat çekicidir. 6 ay ile 2 yaş aralığında gelişme geriliği başlar ve bu dönemde kronik burun akıntısı dikkat çekici bir bulgudur. Ayrıca bu dönemde koyu salgılar nedeniyle tekrarlayan kulak, sinüs ve akciğer enfeksiyonları sıklıkla görülür. Hızla büyüyen kafatası, kalp yetmezliğinin gelişmesi, hernilerin olması ve vertebralarda gibus deformitesinin gelişmesi bu hastalık açısından şüphe uyandırması gereken bulgulardır. İlerleyici hava yolu tıkanıklığı, uyku apnesi önemli bulgulardır. Uyku apnesi bazen şiddetli olabilir ve sağ kalp yetmezliğine, pulmoner hipertansiyona neden olabilir. Kardiyak olarak kardiyomiyopati, endokardiyal fibroelastozis ve kapak yetmezlikleri (özellikle aort yetmezliği) gelişebilir.

Tablo 1. Mukopolisakkaridozların sınıflandırılması ve klinik özellikleri

Tip	Sıklıkla kullanılan klinik adı	Kalıtım	Enzim defekti	Eksik olan substrat	Tanı yaşı	Özellikler
İskelet tutulumu, yumuşak doku birikimi ve nörolojik tutulum ile giden MPS'ler						
MPS TİP I	Hurler (Ağır form)	OR	alfa-L-iduronidaz	Heparan sülfat Dermatan sülfat	1-2 yıl	Kaba yüz, makrosefali, hepatosplenomegali, disostozis multipleks, kornea bulanıklığı, 10'lu yaşlarda ölüm
	Hurler-Scheie (Orta şiddetli form)				1-5 yıl	Mikrognati, hafif kaba yüz, normale yakın zeka, 20'li yaşlarda ölüm
	Scheie (Hafif form)				3-15 yıl	Aoritik valv, eklem tutulumu, normal yüz, ileri yaşlarda ölüm
MPS TİP II	Hunter (Ağır form)	X-linked	Iduronat sulfataz		1-3 yıl	Fiziksel bulgular MPS I ile benzer
	Hunter (Orta şiddetli form)				1-5 yıl	Normal ya da normale yakın zeka
MPS TİP VII	Sly	OR	beta-glukorinidaz		0-5 yıl	MPS I ile benzer özellikler, 20-30'lu yaşlarda ölüm
	Sly (Orta şiddetli form)				20'li yaşlara kadar	Orta derecede iskelet tutulumu ölüm ileri yaşlarda
İskelet tutulumu ve yumuşak doku birikimi olan ancak nörolojik tutulumu olmayan MPS'ler						
MPS TİP VI	Maroteaux-Lamy (Ağır form)	OR	Arilsulfataz B	Dermatan sülfat	1-5 yıl	MPS I ile benzer özellikler, nörolojik tutulum yok, 20'li yaşlarda ölüm, korneal bulanıklık
	Maroteaux-Lamy (Orta şiddetli form)				3-12 yıl	Hafif semptomlar, ileri yaşlarda ölüm
İskelet, kartilaj ve ligament tutulumu olan ancak nörolojik tutulumu olmayan MPS'ler						
MPS TİP IVA	Morquio tip A	OR	N-asetil-galaktozamin-6 -sülfat	Keratan sülfat	1-5 yıl	Spondiloepifizyal displazi benzeri iskelet hasarı, kısa boy, skolyoz, ligament gevşekliliği, korneal opasite
	Morquio tip B		Beta-galaktosidaz			Kısa boy ve iskelet tutulumu
Primer olarak nörolojik tutulumu olan ve daha az olarak iskelet tutulumu ve yumuşak doku birikimi olan MPS'ler						
MPS TİP IIIA	Sanfilippo A	OR	Heparan-N-sülfat	Heparan sülfat	2-6 yıl	Progresif ve agresif nörolojik tutulum
MPS TİP IIIB	Sanfilippo B		Alfa-N-asetil glukosaminidaz			
MPS TİP IIIC	Sanfilippo C		Heparan sülfat asetil-CoA			
MPS TİP IIID	Sanfilippo D		N-asetilglukoz amin-6-sülfat			

Damarlarda GAG'ların depolanması sonucunda aortada düzensizlik ve koroner arterlerde daralma, tıkanıklık oluşabilir. Gibus deformitesi (dorsal kifoz) 1 yaş civarında ortaya çıkmaya başlar. Eklem sertliği tüm eklemlerde gelişebilmektedir ve ilerleyici karakterde olma eğilimindedir. Özellikle kalça eklemünde artropati gelişebilmektedir. Elde parmaklarda fleksiyon kontraktürü, karpal tünel sendromu ile tipik olan pençe el deformitesi gelişebilmektedir. Odontoid displazi ve servikal C1-C2 subluksasyonu ile kord basısı ve ani ölüm gelişebilir. Tanımlayıcı klinik özellikleri; kaba yüz, makroskafosefali, sagittal suturlarda kalınlaşma, kornea bulanıklığı, hepatosplenomegali, umbilikal herni ve deride kalınlaşmadır. İskelette meydana gelen değişikliklere disostozis multipleks denir. Bunlar boy kısalığı, lomber lordozis, torakolomber eğrilik, eklemlerde sertlik, pençe eli deformitesi ve kalçalarda fleksiyon kontraktürüdür. İlerleyici demans, konvülsiyonlar, spastisite, tuzak nöropatileri, araknoid kistler, sensörinöral işitme kaybı, optik atrofi ve retinitis pigmentoza olabilir.

Scheie Sendromu: MPS IS, Hurler sendromunun en hafif formudur. Alfa-L-iduronidaz eksikliği mevcuttur. Önemli bulguları; boy kısalığı, kaba yüz, disostozis multipleks, korneal opasite, retinada pigmentöz dejenerasyon, glokom, aort stenozu, aort yetmezliği, tuzak nöropatileri, sensörinöral işitme kaybı ve pakimemenjittir. Hayat süreleri çok daha uzundur. Kliniğe en sık başvuru şekli eklem kontraktürü ve korneal bulutlanmadır. Korneal bulutlanma ve optik sinir basısı körlüğe kadar giden bir sürece neden olabilir. Bu hastalarda sıklıkla aort kapak

patolojisi vardır ve sıklıkla aort kapak replasmanı ihtiyacı doğar.

Hurler-Scheie Sendromu: (MPS I-H/S) bu iki hastalığın varyantlarından oluşmaktadır ve klinik ağırlıkta iki sendromun arasındadır. Kaba yüz Hurler sendromuna göre çok daha hafiftir. İlerleyici aşıl tendonu kontraktürü nedeniyle bu hastalarda parmak ucunda yürüme görülebilir ve dikkat çekici bir özelliktir. Bu hastalarda hepatosplenomegali çok ciddi boyutlara ulaşabilir ve solunum problemleri yaratabilir. Bu hastalarda kifoskolyoz ve spondilolistezis (vertebra subluksasyonu) sıklıkla gelişir. Servikal spinal kordda ilerleyici basıların oluşması dikkat çekicidir ve bu hastalarda zeka normal ya da normale yakındır. 20'li yaşlarda kardiyak patolojilerden (özellikle aort ve mitral kapak yetmezliğine sekonder nedenler) ya da solunum yetmezliğinden kaybedilirler.

Hunter Sendromu: MPS II sendromu lizozomal iduronidat sulfataz eksikliği sonucu meydana gelir ve vücutta dermatan sülfat ile heparan sülfat birikimi meydana gelir. X'e bağlı resesif geçiş gösterir ve MPS'ler içerisinde X'e bağlı geçiş gösteren tek sendromdur. Bu özelliği nedeniyle çoğunlukla erkek hastaları etkilemektedir. MPS II fenotipine göre, MPS IIA (şiddetli) ve MPS IIB (orta) olmak üzere iki türe ayrılabilir. MPS IIA, MPS IIB'den daha yüksek bir insidansa sahiptir. Klinik belirtiler çok değişkendir. Kısa boy, kaba yüz gibi Hurler sendromuna benzer klinik özellikleri olsa da daha hafif seyirlidir. MPS I-IH'ye benzer şiddetli formu olan MPS IIA hastaları hızla ilerleyen semptomlarla başvurur ve yaşamın ilk on yılında hayatını kaybetme eğilimindedir. MPS I-IH/S ve MPS IS'ye

benzer olan MPS IIB orta formdaki hastalar daha uzun bir ömürlüdür ve somatik bozulma daha yavaş ilerler. Bu hastaların ortalama yirmi yıllık bir yaşam süresi vardır ve yalnızca daha hafif formlara sahip hastalar yetişkinliğe kadar hayatta kalabilir. Başlıca klinik bulgular; demans, boy kısalığı, deride tipik çakıl taşı görünümü, kaba yüz, hepatosplenomegali, umbilikal herni ve disostozis multiplekster. Özellikle skapula ve üst kol lateralinde görülen inci gibi papüler cilt lezyonları bu formu diğerlerinden ayıran dikkat çekici bir özelliktir. MPS IIA'lı hastalar bilişsel bozukluk, hiperaktivite ve saldırganlık gibi ilerleyici merkezi sinir sistemi semptomları gösterirken MPS IIB'li hastalar normal sinir gelişimine sahip olabilir. Bu hastaların zekası normal ya da normale yakındır.

Sanfilippo Sendromu: MPS III Heparan sülfataz eksikliğinde tip A, N-asetil-a-D-glukozaminidaz eksikliğinde tip B, N-asetil-KoA asetiltransferaz eksikliğinde tip C ve N-asetilglukozamin-6-sülfat eksikliğinde tip D formu oluşmaktadır. Otozomal resesif geçiş gösterir. Klinik tablonun seyri değişkendir. MPS IIIA ve IIIB, klinikte IIIC ve IIID'den daha yaygındır. Klinik özellikler farklı alt tipler arasında değişkenlik gösterir. İdiyopatik gelişimsel gecikme, bilişsel gerileme, hiperaktivite ve uyku bozukluğu olmak üzere progresif merkezi sinir sistemi disfonksiyonu bulguları, MPS III'ün öne çıkan klinik bulgularıdır. Mental retardasyon mevcuttur. Kaba yüz, hirsutizm, makrosefali, boy kısalığı başlıca özellikleridir. MPS III'te de somatik semptomlar mevcuttur; ancak diğer tiplere göre daha hafiftir ve hastalar arasında heterojenite gösterir. MPS III'ün gelişimi, normal gelişimle bir presemptomatik beklemeden sonra üç aşamadan oluşur. İlk aşama 1-3 yaşlarında

başlayan (hafif fenotipli hastalarda daha sonra da ortaya çıkabilir), yavaşlayan veya gerileyen bilişsel bozulmayla karakterizedir. İlk olarak konuşmanın bozulmasıyla fark edilir ve buna davranışsal sorunlar eşlik eder. İlk zamanlarda fiziksel gelişim normal olabilir. İkinci aşamada ise ilerleyen bilişsel gerileme, uyku bozukluğu ve bariz davranış sorunlarıyla karakterizedir. Saldırgan davranışlar, davranış sorunları, hiperaktivite, endişeli davranış gibi otistik davranışlar ortaya çıkar. Bu semptomlar 3-4 yaşında ortaya çıkarken, hafif fenotipli hastalarda daha ileri yaşlarda kademeli bir ilerleme ve daha uzun sağkalım olabilir. Üçüncü aşama ise genellikle genç yaşlarda başlar ve hareket kaybı sonucunda motor fonksiyonların bozulmasını ve davranışsal problemlerin kaybolmasını içerir. Bu aşamada şiddetli demans, spastisite ve yutma güçlükleri ortaya çıkmaya başlar ve sonunda hastaların yatağa bağımlı kalmasına veya vejetatif bir duruma girmesine neden olabilir. Genelde 20-30 yaşlarına kadar yaşarlar.

Morquio Sendromu: MPS IV, N-asetilgalaktozamin-6-sülfat (GALNS) veya beta-galaktosidaz (β -GS) eksikliğine bağlı olarak MPS IVA veya MPS IVB olarak alt gruplara ayrılır. MPS IVA'da GALNS eksikliği, kondroitin-6-sülfat (C6S) ve keratan sülfatın (KS) birikmesi ciddi klinik semptomlara neden olur. MPS IVB'de ise β -GS eksikliği sadece KS birikimi ile orta derecede bir fenotipe yol açar. Diğer türlerden farklı olarak MPS IV, hafif bilişsel bozukluk içerir ve zeka çoğunlukla normaldir. Ana klinik tutulum iskelet sistemindedir. MPS IV genellikle 1-3 yaşlarında büyüme geriliği, kısa boyun, servikal omurilik kompresyonu, odontoid hipoplazi, hiper mobil eklemler

ve anormal yürüyüş gibi iskelet dismorfisi ile başlar. Pektus karinatum ve genu valgum deformiteleri sıktır. Disostozis multipleks erken yaşta başlar. Spondiloepifizeal displazi ve ağır vertebra yassılaşması vardır. Belirgin boy kısalığı, korneada hafif bulanıklık ve sensörinöral işitme kaybı vardır. Birçok eklemden ligament gevşekliği sonucu kaymalar oluşur. Odontoid proses hipoplastik olması ve çevre paraspinal ligamanların gevşek olmasından dolayı atlantoaksiyel subluksasyon ve servikal miyelopatiler gelişmektedir. Tip A'da tip B'den farklı olarak enamel hipoplazisi görülür. Ölüm genelde kardiyak patolojiler ve solunum yetmezliğinden 3 ve 4. dekatlarda görülür. Çok hafif formlardaki hastalar 7. dekata kadar yaşabilmektedir.

Maroteaux-Lamy Sendromu: MPS VI, DS ve kondroitin-4-sülfatın (C4S) depolanmasına neden olan bir N-asetilgalaktozamin-4-sülfat (Arlsülfataz-B) eksikliği ile giden sendromdur. GAG'ların organlarda ve dokularda birikmesiyle multisistem tutulumlu klinik semptomlara ve yaşla birlikte ilerleyen bozulmaya yol açar. Klinik özellikler, başlangıç yaşı ve ilerleme hızı MPS VI hastaları arasında farklılık gösterir; ancak genellikle hızlı ilerleyen ağır form (MPS VIA) ve yavaş ilerleyen orta şiddetli form (MPS VIB) olmak üzere ikiye ayrılır. MPS VIA semptomları hafiftir; ancak cerrahi müdahale gerektiren ve ciddi morbiditeye neden olabilen kemik ve eklem deformiteleri gelişebilir. İskelet malformasyonu göze çarpan klinik bulgularındandır. Bu iskelet deformiteleri arasında disostozis multipleks, skolyoz, eklem sertliği, eklem kontraktürleri, pektus karinatum ve spinal kanal daralması bulunur. Pençe eli deformitesi ve atlantoaksiyel subluksasyon görülebilir.

Diğer somatik özellikler kaba yüz, dil büyümesi, diş anormallikleri, hirsutizm, kornea bulanıklığı, umbilikal herni ve hepatomegalidir. MPS VI'lı hastalar genellikle düşük yaşam kalitesine sahiptir, kalp ve kapak hastalıkları (özellikle mitral ve aort kapak bozuklukları, daha az sıklıkta da endokardial fibroelastozis görülür), pulmoner enfeksiyon veya solunum yetmezliği nedeniyle yaşamın ikinci on yılından önce hayatını kaybeder. Tedavi edilmeyen hastalarda obstrüktif uyku apnesi ve pulmoner hipertansiyon sıktır. Mental retardasyon eskiden MPS VI ile ilgisiz kabul edilirdi; ancak yeni çalışmalar sonucunda MPS VI hastalarında hidrosefali, serebral atrofi ve düşük IQ dahil olmak üzere bazı merkezi sinir sistemi patolojileri tespit edilmeye başlanmıştır.

Sly Sendromu: MPS VII, çok nadir görülen bir MPS türüdür. MPS VII'nin patolojisi, dokularda DS, HS, C4S ve C6S birikimine neden olan β -D-glukuronidaz enziminin eksikliğidir. MPS VII, fenotipik bir heterojenliğe ve MPS I ve II'ye benzeyen kısa boy, kaba yüz, kornea bulanıklığı, hidrosefali, iskelet deformasyonu ve kalp hastalıkları dahil olmak üzere çoklu sistematik klinik özelliklere sahiptir. Bununla birlikte, vücut sıvılarının birkaç dokuda anormal birikimi olan hidrops fetalis, MPS VII'nin ayırt edici bir özelliğidir. Başlangıç zamanı bebeklikten çocukluğa kadar değişir; ancak çok az hasta yetişkinliğe kadar hayatta kalır. Hidrops fetalisli çoğu fetüs ölü doğar veya doğumdan kısa bir süre sonra ölür. Bazı hastalar erken çocukluk döneminde klinik semptomlar göstermeye başlayabilir ve kısa bir yaşam beklentisine sahiptir. Kardiyak patolojiler ve hava yolu tıkanıklığı, MPS VII hastalarında başlıca ölüm nedenleridir.

Natowicz sendromu: MPS IX, lizozomal enzimlerden hyaluronidaz eksikliğinin neden olduğu ve hyaluronan birikimiyle sonuçlanan son derece nadir bir MPS türüdür. Hyaluronan, hücre proliferasyonunu, göçünü ve farklılaşmasını modüle eden, hücre dışı su ve protein homeostazını düzenleyen, kıkırdak bileşiminde yer alan ve eklemlerde kayganlaştırıcı görevi gören yüksek moleküler ağırlıklı bir polimerdir. MPS IX'lu ilk hasta 1996 yılında periartiküler yumuşak

doku kitleleri, nodüler hiperplazi, kısa boy ve asetabular erozyonlarla tanımlanmıştır. 2011'de Imundo ve arkadaşları juvenil idiyopatik artritis gibi bulgu veren, eklemlerle sınırlı bir fenotip ile başvuran Orta Doğu kökenli 3 kardeş tanımlamıştır. Hyaluronanın biyolojik işlevine göre MPS IX'da iskelet ve eklem belirtileri yaygındır. Diğer semptomlar arasında kısa boy, kistler, sık kulak enfeksiyonları ve yarı damak sayılabilir. Klinik özelliklerin kısa bir özetini Tablo 2'de bulabilirsiniz.

Tablo 2. Mukopolisakkaridozların klinik özellikleri

Klinik Özellikler	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII	MPS IX
Kaba yüz	(+)	(+)	(-/+)	(-/+)	(+)	(+)	(-/?)
Bilişsel gerilik	(-/+)	(-/+)	(+)	(-)	(?)	(+)	(-)
Epilepsi	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
Hepatosplenomegali	(+)	(+)	(+)	(-/+)	(+)	(+)	(-)
Kapak hastalıkları	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
İnguinal ve umbilikal herni	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
Korneal bulutlanma	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
Kısa boy	(+)	(+)	(-/?)	(+)	(+)	(+)	(+)
Kifoskolyoz	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
Eklem sertliği	(+)	(+)	(-/?)	(-)	(+)	(+)	(+)
İşitme kaybı	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-/?)
Diş anormallikleri	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
Büyük dil	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
Hidrops fetalis	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)

Tanı

MPS erken başlangıçlı, fetal dönemden ergenliğe kadar değişen, kalıtsal, ilerleyici bir LDH'dir. MPS'li hastalar genellikle düşük bir yaşam kalitesine ve kısa yaşam beklentisine sahiptir ve zamanında tedavi gerektirir. Bu nedenle erken tanı önemlidir. Nadir görülen bir hastalıklar grubu olması nedeniyle MPS tanısı genellikle geri dönüşü olmayan klinik özellikler ortaya çıkıncaya kadar ertelenir. Bu nedenle, güvenilir tanı yöntemleriyle semptomlar ortaya çıkmadan önce tanı konulması, MPS'li hastalarda morbidite ve mortaliteyi iyileştirmek için zorunludur.

Şüphelenilen hastaların ve ailelerinin tıbbi geçmişine dikkat edilmeli ve iyi bir öykü alınmalıdır. Çünkü MPS'ler otozomal resesif (MPS II X'e bağlı kalıtılır) kalıtımla geçen hastalıklardır. Diğer aile üyelerinde benzer klinik semptomlar olabilir ve bu dikkatli öykü MPS tanısını koymada yardımcı olabilir. Klinik belirtiler MPS'yi teşhis etmek ve MPS fenotiplerini ayırt etmek için çok önemli kanıtlardır (Tablo 2). Başlangıç yaşı, semptomların kronolojik sıralaması, ilerleme hızı ve komplikasyonlar tanıya götüren temel bilgilerdir.

İlk aşamada idrarda total GAG miktarına bakılabilir. Elektroforez veya kromatografi ile GAG miktarı ölçülebilir. Spot idrarda bakılan GAG düzeyi yanlış pozitif sonuçlar verebilir ve bu açıdan dikkatli olunması gerekir. Testler sabah idrarından alınmalıdır.

Tanıda bir diğer yöntem enzim analizidir. Periferik kan lökositleri, fibroblastlar veya diğer doku hücrelerinde eksik olan enzim gösterilerek tanı konulabilir.

Şüphelenilen hastada mutlaka oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Korneal bulutlanma tanıya giden süreçte önemli bir bulgudur. Hasta aynı zamanda ekokardiyografi ile kapak patolojileri, kardiyomiyopati, kor pulmonale açısından değerlendirilmelidir. Karpal tünel sendromu, kord basısı, komunikan hidrosefali açısından mutlaka nörolojik değerlendirme gerekir. Boyun fleksiyon ve ekstansiyonda iken direkt grafiler çekilmeli ve odontoid hipoplazi varlığı taranmalıdır. Servikal, torakal ve lumbal iki yönlü direkt grafiler çekilerek vertebralarda kayma ve/veya kifoskolyoz varlığı taranmalıdır. Direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyografik bulgular sıklıkla kullanılan tanı yöntemleridir. Karakteristik iskelet anomalilerine disostozis multipleks denir ve bu bulgular direkt grafide rahatlıkla belirlenebilir. Kifoz, genellikle MPS'nin özellikle MPS IVA'nın ilk belirtisi olarak ortaya çıkar. Özellikle MPS I, II ve III hastaları beyin BT veya MRG'de belirgin olabilen merkezi sinir semptomlarına sahiptir. Tanı koymada bu tetkikler yardımcıdır. Polisomnografi ile uyku-apne bozukluğu ve odyometri ile işitme kaybı varlığı taranmalıdır.

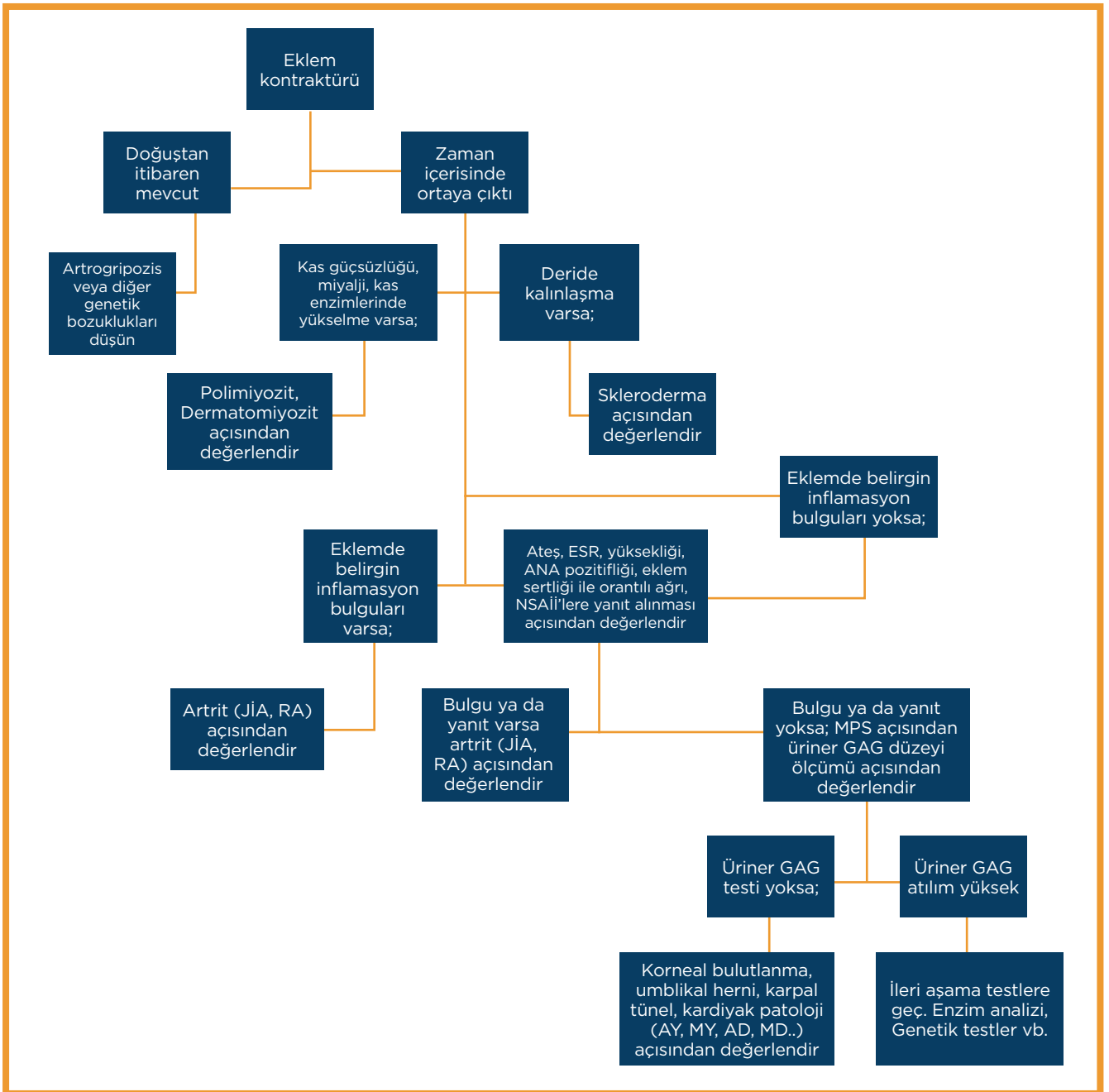
MPS'lerin tüm tiplerinde prenatal tanı yapılabilir. Bu açıdan enzim eksikliğinin gösterilebilmesi için en sık kullanılan yöntem koryonik villus örneklemesidir. Amniyosentez ile kültür fibroblastlarında da enzim eksikliği taranabilir. Mutasyon analizi sık kullanılan bir yöntem olmamakla beraber, sık görülen mutasyonların DNA analizi yapılabilir.

Kesin tanı biriken GAG tipinin belirlenmesi için moleküler testlere dayanır ve

genetik test yapılmalıdır. Spesifik lizozomal enzimlerdeki eksiklikler nedeniyle, GAG'lar çeşitli dokularda birikir ve idrarda kısmen atılır. İdrardaki GAG tipinin belirlenmesi, eksik olan enzimi ayırt etmeye yardımcı olabilir, ayrıca şüphelenilen vakalarda tarama

testi olarak kullanılabilir. Ancak MPS hastaların çoğu erken evrelerde normal görüldüğünden ve idrardaki toplam GAG seviyeleri yanlış negatif sonuçlar nedeniyle normal olabileceğinden tanı sıklıkla gecikmektedir. Bu nedenle, MPS'yi zamanında ve kesin bir şekilde

Tablo 3. Eklem kontraktürü ile gelen MPS düşünülen hastada tanısal yaklaşım



teşhis etmek için yenidoğan taraması gerekmektedir ve MPS için hassas yeni biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç vardır. Genotip, fenotip ile ilişkilidir ve MPS insidansını ve tipini tahmin etmek için kullanılabilir.

Romatoloji Polikliniğinde Yaklaşım:

MPS düşündüren vakalar çoğunlukla çocukluk çağında tanı almaktadır. MPS'lerin çeşidine ve ağırlığına göre kliniğin ortaya çıkma zamanı, hastalığın ağırlığı ve yaşam süreleri büyük değişkenlik göstermektedir. Yetişkinlik çağına erişmiş hastalar **Scheie sendromu** gibi zeka seviyeleri normal veya normale yakın, nörolojik tutulumu olmayan, iskelet deformitelerinin ağırlığı az olan ve yaşam süreleri uzun olan hastalardır. Bu hastaların en sık başvuru şekli, deride sertleşme ve eklem problemleridir.

- Omuz ve kol ekstansiyonunda azalma
- Pençe el (distal falankslarda fleksiyon kontraktürleri)
- Karpal tünel sendromu
- Vertebra subluksasyonları
- Kifoskolyoz
- Aşıl tendon kontraktürüne sekonder parmak ucunda yürüme
- Tetik parmak
- Kalça eklem kontraktürü nedeniyle yürüyüş bozuklukları
- El derisinde kalınlaşma sonucunda eklem hareketlerinde kısıtlılık

şikayetleri ile başvurabilir. **MPS eklem bulguları özellikle juvenil romatoid artrit ve romatoid artrit ile karışabilmektedir.** MPS eklem bulgularını diğer romatolojik hastalıklardan ayırmayı sağlayacak bazı özellikleri mevcuttur:

- Eklemelerde şişlik, kızarıklık gibi lokal inflamasyon bulguları yoktur.
- Sabah katılığı yoktur.
- Laboratuvarda inflamasyonu düşündürecek sonuçlar yoktur.
- Steroidlere veya NSAİ'lere yanıt yoktur.
- Eroziv kemik lezyonuna ilişkin radyolojik bulgular yoktur.

Tüm bu bulguların yanında eğer hastada MPS'ye dair bir şüphe varsa korneal bulutlanma, umblikal herni, organomegali (hepatomegali, splenomegali), işitme problemleri (sensörinöral işitme kaybı) ve kardiyak patolojiler (özellikle aort ve mitral kapak problemleri) aranmalıdır. Bu bulguları içeren hastalarda MPS düşünülüyor ise tanı için sonraki basamağa geçilmelidir. Bu açıdan aşağıdaki tabloda MPS düşünülen hastada tanıya giden süreci özetlemeye çalıştık (Tablo 3).

Tedavi

MPS yönetimi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek anlamına gelir. Palyatif tedavi, cerrahi ve hastalığa özgü tedaviler, MPS'li hastalar için ana seçeneklerdir. Palyatif tedavi hayat kalitesini arttırmayı ve semptomları hafifletmeyi amaçlamaktadır. Şu anda MPS için hastalığa özgü tedaviler arasında kök hücre nakli (KHN) ve enzim replasman tedavisi (ERT) bulunmaktadır.

KHN kemik iliği, periferik kan veya göbek kordonu kanından nakledilen hücrelerin çeşitli doku ve organlara nüfuz edebileceği ve ardından semptomları hafifletmek için yeterli miktarda enzim üretebileceği varsayımına dayanır. Donör hücreler vücutta sürekli olarak enzimler

salgıladığından, KHN kalıcı bir tedavi olarak kabul edilir. Klinik çalışmalar KHN'nin MPS I, II, IV, VI ve VII için etkinliğini göstermiştir; ancak MPS III için göstermemiştir. Bununla birlikte, KHN'nin zorluğu, eşleşen donörlerin nadir olması ve transplant reddidir.

ERT, GAG seviyelerini düşürmek veya normalleştirmek için vücuda doğrudan fonksiyonel bir enzim verilmesidir. KHN ile olduğu gibi, ERT'nin klinik deneyleri MPS I, II, IV, VI ve VII ile olumlu sonuçlar kaydetmiştir. Hem KHN hem de ERT'nin MPS III hastalarında yetersiz olduğu kanıtlanmıştır çünkü MPS III, esas olarak merkezi sinir hastalıklarını içeren özel bir MPS türüdür. ERT tedavisi alan çoğu hastada anti-ERT antikoru görülmektedir ve bu tedavi başarısızlığının önemli nedenlerinden biridir. Ayrıca kan-beyin bariyerini çok az geçmesi ve avasküler dokulara penetrasyonunun düşük olması nedeniyle ERT etkinliği azalmaktadır. İntraserebroventriküler ve intratekal uygulama dahil olmak üzere gelişmiş ERT formları araştırılmıştır. Normal GAG depolaması ve nörolojik gelişme, intraserebroventriküler uygulama ile MPS'nin bir modelinde çalışılmıştır; ancak bölgeye özgü enjeksiyonların endikasyonlarının belirlenmemiş olması ve klinik etkinlik belirsiz olması nedeniyle bir sonuca ulaşamamıştır. Bu nedenle, gen tedavisi ve substrat azaltma terapisi (SRT) gibi yeni yaklaşımlar, MPS'de denenmeye başlanmıştır.

Gen terapisi, bir terapötik genin bir hastanın hücrelerine sokulması anlamına gelir. Bu yeni terapi kalıcıdır ve KHN gibi eşleşen bir donör ihtiyacı gerektirmez veya ERT gibi kan-beyin bariyeri kısıtlamalarına sahip değildir. Gen terapisi in vivo veya ex vivo olabilir. In vivo gen tedavisi, gen ürünlerini vücuda sistematik veya in situ uygulama yoluyla doğrudan iletir. Ex vivo gen terapisi, bir hastanın kök hücrelerini dışarıdan değiştirmeyi ve daha sonra bunları vücuda geri vermeyi içerir. Bu nedenle, bir vektöre veya gen ürünlerine karşı bir bağışıklık tepkisi oluşabilir. Klinik denemeler halihazırda devam etmekte olmasına rağmen, uzun vadeli etkileri bilinmediğinden gen terapisi hala geliştirilmektedir.

SRT, bir substratın fazlalığını azaltmaya çalışır, böylece GAG bozunmasını arttırmak yerine GAG sentezini yavaşlatır. Substrat sentezini inhibe eden SRT'ler oral yoldan verilir. Soya türevi bir izoflavon olan genistein, ilk keşfedilen SRT'dir; tirozin kinaz inhibitörü olarak görev yapar ve nörolojik belirtileri hafifletir. Bununla birlikte, SRT tedavisi ile yapılan klinik çalışmalarda üriner GAG atılımında düşüş olmasına rağmen nörolojik fayda gözlenememiştir.

Yapılan klinik çalışmalar KHN ve ERT kombinasyonunun çok daha iyi sonuçlar ortaya koyduğunu kanıtlamıştır ve bu da MPS yönetiminin kombine ve multidisipliner tedavi gerektirdiğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med* 1917;10:104-116.
2. Hurler G. Über einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem. *Z Kinderheilk* 1919;24:220-224.
3. Morquio L. Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. *Bull Soc Pediatr* 1929;27:145-152.
4. Sanfilippo SJ, Podosin R, Langer L, et al. Mental retardation associated with acid mucopolysacchariduria (heparitin sulfate type). *J Pediatr* 1963;63:837-838.
5. Maroteaux P, Lamy M, Foucher M. La maladie de morquio. *Etude clinique, radiologique et biologique*. *Presse Med* 1963;71:2091-2094.
6. Scheie HG, Hambrick GW Jr, Barness LA. A newly recognized forme fruste of Hurler's disease (gargolism). *Am J Ophthalmol* 1962;53:753-769.
7. ing Zhou, Jing Lin, Wing Ting Leung, et al. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2020; 9(1):1-9.
8. Gaffke L, Pierzynowska K, Podlacha M, et al. Changes in cellular processes occurring in mucopolysaccharidoses as underestimated pathomechanisms of these diseases. *Cell Biol Int*. 2019.
9. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A:960-964.
10. Chen X, Qiu W, Ye J, et al. Demographic characteristics and distribution of lysosomal storage disorder subtypes in Eastern China. *J Hum Genet*. 2016; 61:345-349.
11. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: A heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr*. 2004; 144:S27-34.
12. Martins AM, Lindstrom K, Kyosen SO, et al. Short stature as a presenting symptom of attenuated mucopolysaccharidosis type I: Case report and clinical insights. *BMC Endocr Disord*. 2018; 18:83.
13. Parini R, Deodato F, Di Rocco M, et al. Open issues in mucopolysaccharidosis type I-Hurler. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12:112.
14. Nijmeijer SCM, van den Born LI, Kievit AJA, et al. The attenuated end of the phenotypic spectrum in MPS III: from late-onset stable cognitive impairment to a non-neuronopathic phenotype. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14:249.
15. Jakobkiewicz-Banecka J, Gabig-Ciminska M, Kloska A, et al. Glycosaminoglycans and mucopolysaccharidosis type III. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016; 21:1393-1409.
16. Xie J, Pan J, Guo D, et al. Mutation analysis and pathogenicity identification of Mucopolysaccharidosis type IVA in 8 south China families. *Gene*. 2019; 686:261-269.
17. Khan S, Almeciga-Diaz CJ, Sawamoto K, et al. Mucopolysaccharidosis IV A and glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab*. 2017; 120:78-95.
18. Harmatz P, Shediach R. Mucopolysaccharidosis VI: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017; 22:385-406.
19. Montano AM, Lock-Hock N, Steiner RD, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet*. 2016; 53:403-418.
20. Natowicz MR, Short MP, Wang Y, et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. *N Engl J Med*. 1996; 335:1029-1033.
21. Brusius-Facchin AC, Rojas Malaga D, Leistner-Segal S, et al. Recent advances in molecular testing to improve early diagnosis in children with mucopolysaccharidoses. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018; 18:855-866.
22. Colmenares-Bonilla D, Colin-Gonzalez C, Gonzalez-Segoviano A, et al. Diagnosis of mucopolysaccharidosis based on history and clinical features: Evidence from the Bajío Region of Mexico. *Cureus*. 2018; 10:e3617.
23. Peracha H, Sawamoto K, Averill L, et al. Molecular genetics and metabolism, special edition: Diagnosis, diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IV A. *Mol Genet Metab*. 2018; 125:18-37.
24. Lum SH, Miller WP, Jones S, et al. Changes in the incidence, patterns and outcomes of graft failure following hematopoietic stem cell transplantation for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52:846-853.
25. Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Long-term, open- labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med*. 2011; 13:95-101.
26. Hendriksz CJ. Elosulfase alfa (BMN 110) for the treatment of mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A syndrome). *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9:1521- 1532.
27. Penati R, Fumagalli F, Calbi V, et al. Gene therapy for lysosomal storage disorders: Recent advances for metachromatic leukodystrophy and mucopolysaccharidosis I. *J Inher Metab Dis*. 2017; 40:543-554.
28. Dubot P, Sabourdy F, Plat G, et al. First report of a patient with MPS type VII, due to novel mutations in GUSB, who underwent enzyme replacement and then hematopoietic stem cell transplantation. *Internat J of Molec Sciences*. 2019; 20.
29. Molly Stapleton, Hiroo Hoshina, Kazuki Sawamoto, et al. Critical review of current MPS guidelines and management. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2019; 238-245.



Prof. Dr.
Süleyman Serdar Koca

DISH: Diffüz İdiyopatik İskelet Hiperostozu

Giriş

Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozu (DISH: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis), özellikle omurgada kaba sindesfomitler ve aksiyel hareket kısıtlılığı ile karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır. DISH sıklıkla osteoartrit ile birlikte bulunur ve osteoartriti anımsatan spinal osteofitlere neden olur. Ancak DISH ile osteoartrit arasında bazı farklılıklar vardır. Prevalansları, cinsiyet dağılımı ve tutulum yerleri DISH ile osteoartrit arasındaki en önemli farklılıklardır. Bu nedenle, DISH'nin farklı bir klinik antite olduğu kabul edilmektedir. DISH yumuşak dokuların, özellikle ligaman ve entezlerin kalsifikasyonu ve ossifikasyonu ile karakterizedir. Aksiyel iskelet tutulumu ön plandadır; ancak periferik eklemler de etkilenebilir. Omurganın anterior longitudinal ligamentinin ossifikasyonuna yol açar, omurlar arası disk alanı korunurken, omurganın anteriorunda 'akar tarzda' osteofit oluşumuna neden olur.¹⁻⁴

Tarihçe

Ramses II'nin mumyası incelendiğinde, DISH ile uyumlu olduğu görülmüştür. Ancak bu hastalık ilk kez 1950 yılında Forestier ve Rotes-Queral tarafından 'vertebral ankilozan hiperostoz' olarak isimlendirilmiştir.⁵ Forestier hastalığı, senil vertebral ankilozan hiperostoz, spondilozis hiperostotika, spondilitis deformans ve spondilitis ossificans ligamentosa bu hastalık için yıllar içerisinde kullanılan diğer isimlerdir; ancak günümüzde DISH olarak isimlendirilmektedir ve bu isim hastalığın bulgularını en iyi şekilde yansıtabilmektedir.¹ 1976 yılında DISH için ilk defa sınıflama kriterleri belirlenmiştir (Tablo 1).⁶

Epidemiyoloji

Elli yaş üzerinde ve ilerleyen yaşlarda sık görülmektedir. Erkeklerde kadınlardan iki kat fazla görülür ve bu oran yaş ilerledikçe daha da artar.⁷ DISH vertebral kolonun anterior ve özellikle sağ lateral kesimlerinde ossifikasyonlarla karakterizedir ve radyografi başta olmak üzere görüntüleme yöntemleri tanı için oldukça kıymetlidir. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülür ve görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması bunun nedeni olabilir. Diğer taraftan, DISH tip 2 diabetes mellitus, hiperlipidemi, hiperürisemi, hipoparatiroidi ve obezite gibi metabolik hastalıkları olanlarda daha sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde bu metabolik hastalıkların daha sık görülmesi, gelişmiş ülkelerdeki DISH sıklığındaki artışın bir diğer nedeni olabilir.¹

DISH'nin prevalans ve insidansı tanı amaçlı kullanılan görüntüleme yöntemine göre değişkenlik gösterir. Direkt grafi ile tarandığında tanı oranı düşüktür; ancak daha hassas görüntüleme yöntemleri

olan bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tarandığında tanı oranları daha yüksektir. Ek olarak, DISH prevalansı farklı yaş gruplarında ve değişik toplumlarda farklılıklar sergileyebilmektedir. DISH prevalansının 50 yaş üzeri erkeklerde %25 ve kadınlarda %15 olduğu gösterilmiştir.⁷ DISH prevalansı çalışmalarda %3-42 aralığındadır.^{1,7,8}

Etiyopatogenez

DISH'nin etiyopatogenezi hakkındaki güncel bilgilerimiz oldukça kısıtlıdır.¹⁻⁴ Genetik, çevresel maruziyetler (florür, A vitamini ve retinoik asit), ilaçlar (izotretinoin, etretinat, asitretin ve diğer A vitamini türevleri) ve metabolik faktörlerin DISH patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.³ Çevresel ve genetik faktörün DISH patogeneziye katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Teorilerin çoğu omurganın anterior longitudinal ligamentinin patolojik kalsifikasyonunu açıklamaya yöneliktir. Ligamanların bağlanma yerindeki osteoblastların anormal büyümesine ve abartılı fonksiyonuna bağlı olduğu varsayılmaktadır.³ A vitamini ve metabolitlerinin kan düzeylerinin DISH hastalarında yüksek olduğu, dermatoloji pratiğinde kullanılan retinoidlerin ve beksarotenin DISH benzeri bulgulara yol açtığı uzun zamandır bilinmektedir.³ Metabolik hastalıkları olanlarda DISH daha sıkı. Metabolik hastalıklarda artış gösteren insülin, IGF-1, büyüme hormonları ve adipokinler DISH'deki kemik formasyonundaki artışa katkı sağlamaktadır.⁴

Wnt/ β -katenin yolağı kemik formasyonunda rol almaktadır ve Dickkopf (DKK)-1 bu yolağın inhibitörüdür. Kemik erozyonları ile giden hastalıklar olan romatoid artrit ve multipl miyelomda DKK-1 düzeyi yükselmektedir. Tersine, DKK-1 inhibisyonu

yapılan deney hayvanlarında eklemlerde ankiloz olduğu bilinmektedir.³ Bu bulguları destekler şekilde, DISH hastalarında serum DKK-1 düzeyinin düşük olduğu raporlanmıştır.⁹ DKK-1'in DISH'de oluşan ankilozları açıklaması olası kabul edilebilir; ancak ilerleyen yıllarda yapılan bir diğer çalışmada DKK-1 düzeyinin DISH hastalarında azalmadığı gösterilmiştir.¹⁰

Posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu (OPLL) Japonya bölgesinde sık görülür ve DISH ile önemli benzerlikler sergiler. Kemikte abartılı ankiloz ile ilişkili olması olası genler ve OPLL ile ilişkili olduğu gösterilen genlerden olan kollajen 11A2 (COL11A2), kemik morfogenezik protein (BMP)-4, transforme edici büyüme faktörü (TGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), interlökin (IL)-1 β ve retinoik asit reseptör genlerinin DISH ile ilişkili olduğu gösterilememiştir.³ Ancak, kollajen 6A1 (COL6A1) geninin DISH ile ilişkili olduğu raporlanmıştır.¹¹

Klinik Özellikler

Yakınmaların sıklığı ve niteliği, etkilenen bölgeye göre değişkenlik gösterir. Çoğu hasta asemptomatiktir. Rastlantısal olarak, başka nedenlerle yapılan görüntüleme işlemleri sırasında yakalanmaktadır.⁴ DISH hastalarında en sık görülen semptomlar spinal hareketlerde kısıtlılık, ağrı ve servikal vertebralardaki hipertrofik ankilozlara ikincil olan disfaji ve solunum obstrüksiyonudur (Resim 1). Spinal hareketleri kısıtlı ve ağrı tanımlayan hastalarda ankiroz spondilit (AS) ile karıştırılabilmektedir. Servikal ve lomber omurgadaki hiperostozun potansiyel sekelleri arasında lomber stenoz, disfaji, servikal miyelopati ve hatta minör travmalardan kaynaklanan spinal yaralanma ile ilişkili yakınma ve bulgular görülebilir. Bu durumların varlığında hasta ekstremitelere

yayılan ağrı ve his kusuru gibi nöropatik yakınmalar tanımlayabilir.¹⁻⁴

Hastalık en sık torakal omurgayı etkilemektedir (hastaların %97'si). Hastaların %90'ında lomber, %80'inde servikal vertebralarda tutulumlar görülmektedir. DISH hastalarının yaklaşık %70'inde aynı anda üç segmentin de etkilendiği bilinmelidir.

DISH'de periferik eklem (ekstraspinal) tutulumu da görülebilir. En sık etkilenen periferik eklemler metakarpofalangeal eklemler, dirsekler ve omuzlardır. DISH hastalarının görüldüğü yaş grubu da dikkate alındığında, osteoartrit ile DISH'nin birlikteliği siktir. İkisinin ayrımına dikkat edilmelidir. DISH'deki birincil olay, bağ ve entezlerin kalınlaşması, kalsifikasyonu ve/veya ossifikasyonudur. DISH hastalarında entezopati yaygındır. Peripatellar çapraz bağ insersiyosu ve perikapsüler kemik entezopatilerinin radyografik görünümü, DISH'nin ekstraspinal tutulumları örnekleridir.



Resim 1. Servikal lateral grafide anterior longitudinal ligaman kalsifikasyonu.

Tanı

DISH'ye özgü spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Eşlik eden ek bir hastalık yoksa DISH hastalarında, metabolik testler, inflamatuvar belirteçler normaldir ve romatizmal hastalıklarla ilişkili serolojik testler negatiftir. DISH tanısı, Resnick ve Niwayama kriterleri kullanılarak tanımlanan

radyografik anormalliklere dayanmaktadır (Tablo 1).⁶ DISH tanısında kullanılan kriterler: 1) dörtten fazla vertebrayı ardışık olarak etkileyen 'akar tarzda' ossifikasyon (Resim 1, 2 ve 3), 2) intervertebral disk aralığında relatif korunma ve 3) apofizyal eklemlerde ankiloz ve sakroiliak eklemlerde (SİE) değişikliğin bulunmaması (Resim 4 ve 5) şeklinde özetlenebilir.

Tablo 1. Resnick ve Niwayama kriterlerine göre DISH tanısı

1. Birbirini takip eden en az dört vertebra boyunca vertebranın anterolateral yönlerinde kalsifikasyon veya ossifikasyon varlığı
2. Tutulan alanda disk yüksekliği korunmuştur; dejeneratif disk hastalığındaki (intervertebral osteokondroz) gibi yaygın radyolojik değişikliklerin olmaması (vakum fenomeni, vertebral gövde marjinal sklerozu)
3. Apofizyal eklem ankilozu, sakroiliak eklem erozyonu-sklerozu ya da intraartiküler kemik füzyonu olmaması



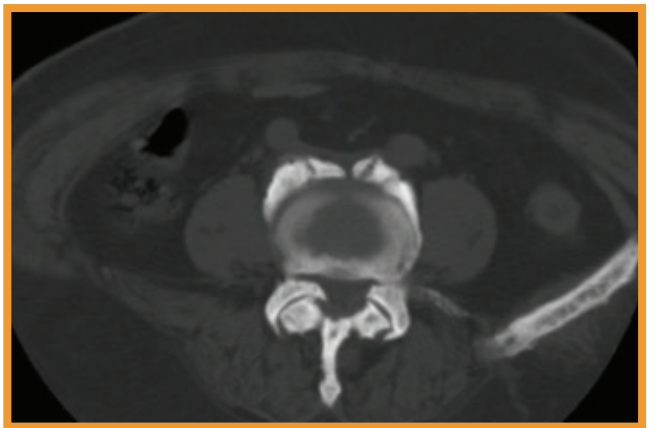
Resim 4. Sakroiliak eklem grafisinde sol sakroiliak eklem üst kısmında eklem aralığında düzensizlik ve daralma dikkati çekmektedir.



Resim 2. Lumbo-sakral lateral grafide köprüleşmeye giden osteofitik spur formasyonları ve vertebralarda yer yer blok görüntüleri.



Resim 3. Lumbo-sakral AP grafisinde köprüleşmeye giden osteofitik spur formasyonları ve yer yer vertebralarda blok görüntüleri mevcut.



Resim 5. Lomber vertebra bilgisayarlı tomografi aksiyel kesitinde vertebra korpuslarının anteriorunda kemik spur formasyonu dikkati çekmiştir. Olgunun yaşı ile uyumlu dejeneratif değişikliklere karşın apofizyal eklemler açıktır.

Ayırıcı Tanı

Spondiloz, osteoartrit ve AS DISH ile karıştırılabilecek hastalıklardır.¹⁻⁴ Spondiloz DISH'den farklı olarak torasik omurgadaki anterior longitudinal ligamenti etkilemez. Ek olarak, DISH'de disk ara mesafesi korunmuştur.

DISH, aksiyel iskelet ve daha az sıklıkla periferik entez bölgelerinde ossifikasyona neden olmaktadır. Hastalarda aksiyel iskelet hareketlerinde kısıtlanma, vertebra grafilerinde 'bambu kamışı' görünümüne benzer görünümler ile ligamentöz SİE'de (eklemin 1/3 proksimali) skleroz ve daralma görülmektedir. Böylece, DISH ile ileri evre AS sıklıkla karıştırılmaktadır. AS sıklıkla genç yaşlarda, DISH ise ileri yaşlarda başlamaktadır. AS'de inflamatuvar tip bel ağrısı ve aksiyel iskelet hareketlerinde kısıtlılık varken, DISH sıklıkla asemptomatik olup (nadiren hafif derecede dorso-lomber ağrı), aksiyel iskelet hareketlerinde kısıtlılık ile kendini göstermektedir. AS'de görülebilen periferik artrit ve üveit gibi ekstra-aksiyel tutulumlar, DISH'de gözlenmez. Benzer şekilde, artmış akut faz yanıtı ve HLA-B27 pozitifliği beklenmez. AS'den farklı olarak, DISH obezite, diyabet, hipertansiyon gibi metabolik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.

DISH ile AS'nin ayrımında, radyolojik baki oldukça önemlidir (Tablo 2). DISH'de, anterior longitudinal ligamentin tutulumu sonucunda lateral vertebra grafisinde 'akar tarzda' ossifikasyon görülmektedir. Antero-posterior vertebra grafisinde görülen 'bambu kamışı' benzeri görünüm ise AS'den farklı olarak daha proksimaldedir (sıklıkla torakal vertebralar) ve daha kabadır. SİE'nin 1/3 proksimalinde skleroz ve darlığa neden olabilir. Ancak

eklemin 2/3 distali etkilenmez ve erozyon oluşmaz. Ek olarak, AS ile ayrımında kullanılabilecek bir diğer ipucu apofizyal eklemlerin DISH'de etkilenmemesidir.^{12,13}

TEDAVİ:

DISH tedavisi semptomatiktir.¹⁻⁴ Genel olarak fizik tedavi, diyet uygulamaları, analjezikler, sedasyon, antiinflamatuvar ilaçlar ve kas gevşeticiler DISH'li hastaların tedavisinde denenmektedir. Cerrahi tedavilerin etkinliği ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır ve genellikle konservatif yaklaşımın başarısız olduğu, ciddi semptomları olan (hava yolu tıkanıklığı ve/veya disfaji gibi) hastalarda cerrahi tercih edilebilir.

Sonuç olarak, DISH ileri yaşlarda ortaya çıkar, ağırlıklı olarak torakal vertebraları etkiler ve buna bağlı mekanik karakterde sırt ağrısı, hareket kısıtlılığı gibi yakınmalara neden olur. DISH, sıklıkla ileri evre AS hastaları ile karıştırılır, bu nedenle AS ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gereken bir hastalıktır.

Kaynaklar

1. Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(12):741-750.
2. Mader R, Verlaan JJ, Eshed I, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): where we are now and where to go next. *RMD Open*. 2017;3(1):e000472.
3. Mazières B. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (Forestier-Rotes-Querol disease): what's new? *Joint Bone Spine*. 2013;80(5):466-70.
4. Vaishya R, Vijay V, Nwagbara IC, Agarwal AK. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) - A common but less known cause of back pain. *J Clin Orthop Trauma*. 2017;8(2):191-196.
5. Forestier J, Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis*. 1950;9(4):321-30.

6. Resnick D, Niwayama G. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Radiology*. 1976;119(3):559-68.
7. Weinfeld RM, Olson PN, Maki DD, Griffiths HJ. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American Midwest metropolitan hospital populations. *Skeletal Radiol*. 1997;26(4):222-5.
8. Westerveld LA, van Ufford HM, Verlaan JJ, Oner FC. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in an outpatient population in The Netherlands. *J Rheumatol*. 2008;35(8):1635-8.
9. Senolt L, Hulejova H, Krystufkova O, et al. Low circulating Dickkopf-1 and its link with severity of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *ARD* 2012;71:71-4.
10. Aeberti D, Schett G, Eser P, et al. Serum Dkk-1 levels of DISH patients are not different from healthy controls (letter). *Joint Bone Spine* 2011;78:422-3.
11. Tsukahara S, Miyazawa N, Akagawa H, et al. COL6A1, the candidate gene for ossification of the posterior longitudinal ligament, is associated with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japanese. *Spine* 2005;30:2321-4.
12. Olivieri I, D'Angelo S, Cutro MS, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis may give the typical postural abnormalities of advanced ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1709-11.
13. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A, Mader R, Khan MA. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: differentiation from ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11:321-8.



Doç. Dr.
Servet Yolbaş

Trombotik Trombositopenik Purpura ve Hemolitik Üremik Sendrom

Özet

Trombotik mikroanjiyopatiler (TMA) küçük damarları içeren sistemik tromboz sonucu mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni ve organ hasarıyla sonuçlanan bir grup hastalıktır. TMA'nın birçok nedeni vardır. Altta yatan etiyojinin hızlı bir şekilde belirlenmesi kritiktir çünkü tanı ve tedavide gecikme yaşamı tehdit edebilir. Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) iyi bilinen iki TMA sendromudur. TTP'ye, von Willebrand faktör multimerlerini bölen bir metaloproteaz olan ADAMTS13'teki (A Disintegrin and Metalloprotease with trombospondin type 1 motif, member 13) ciddi bir

eksiklik neden olur. Eksiklik ya otoantikör aracılıdır (çoğunlukla yetişkinlerde edinilmiş TTP) ya da otozomal resesif ADAMTS13 gen mutasyonlarından (çoğunlukla yenidoğanlarda veya küçük çocuklarda konjenital TTP) kaynaklanır. Temel tedavi, edinilmiş TTP için terapötik plazma değişimi veya konjenital TTP için plazma infüzyonudur. HÜS, MAHA, trombositopeni ve akut böbrek hasarı üçlüsü ile tanımlanır. Hastaların büyük kısmı, shiga benzeri toksin üreten *Escherichia coli* (STEC) enfeksiyonundan sonra gelişir. STEC-HÜS ayrıca tipik HÜS olarak adlandırılır ve sıklıkla çocuklarda görülür. STEC-HÜS’de esas olarak destekleyici tedavi yapılır. Shiga toksini ile ilgili olmayan HÜS vakalarına atipik HÜS (aHÜS) adı verilir ve tüm yaş gruplarında ortaya çıkar ve çeşitli tıbbi durumlara ikincil olabilir. Primer aHÜS, alternatif kompleman sisteminin aşırı aktivasyonu ile ilgilidir, bu nedenle buna kompleman ilişkili HÜS de denir. Kompleman düzenleyici proteinlerin bir veya daha fazlasında genetik bir eksiklik bu hastalarda yaygın olarak görülür. Primer aHÜS esas olarak, humanize anti-C5 antikoru olan ekulizumab ile tedavi edilir

Giriş

Trombotik mikroanjiyopatiler (TMA) birden fazla organ veya sistemde küçük damarlarda trombosit agregasyonu sonucu gelişen mikrotrombüse bağlı iskemik organ hasarına yol açan, mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) ve trombositopeni ile karakterize bir grup hastalıktır.¹ Hastalar başta böbrek ve merkezi sinir sistemi olmak üzere birçok organda (kalp, pankreas, karaciğer, akciğerler, gözler ve deride) iskemi/hasar bulguları ile başvururlar. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeninin birlikte bulunması

oldukça tipiktir. Periferik yaymada mikrotrombüslerin ve ilişkili türbülans akımın mekanik travma sonucu gelişen parçalı eritrositlerin (şistosit) görülmesi, dolaşan trombositlerin kullanılması sonucu trombositopeni, mekanik hemolize bağlı laboratuvar bulguları (Direkt Coombs Testi negatif, indirek bilirubin artışı, LDH artışı, haptogloblin azalması ve retikülositoz) ve rutin koagülasyon testlerinin normal oluşu TMA tanısını kuvvetle destekler.^{2,3} TMA’da mikrotrombüsler trombosit agregatlarından meydana gelir, koagülasyon sistemi intakttır.³

TMA’ların klinik bulguları nonspesifik olup tanı çoğunlukla klinik şüphe ile konmaktadır. Çoklu organ ve sistem yetmezliği veya bozukluğu durumunda TMA varlığı açısından değerlendirmek gerekecektir. Başka bir nedenle açıklanamayan trombositopeni ve mikroanjiyopatik hemoliz bulgularının görülmesi durumunda aksi ispat edilene kadar primer TMA’lar akla gelmelidir.⁴ TMA’lar nadir görülmesine karşın, hızlı bir şekilde mortaliteye yol açabildiğinden, öncelikle tanıdan şüphelenip erken tanı ve tedavi yapılması hayat kurtarıcıdır.

MAHA damar içinde immün olmayan eritrosit yıkımı ile oluşan ve periferik kan yaymasında parçalanmış eritrosit (şistosit) görüldüğü anemileri tanımlar.³ MAHA’lar, arteriyol ve kapillerlerde eritrositin normal geçişini engelleyerek parçalanmalarına neden olan patolojik oluşumlar ve türbülans akım sebebiyle gelişmektedir. Bu şekilde eritrosit parçalanmasından en sık trombosit ve fibrinden oluşan mikrotrombüsler sorumludur.⁴ MAHA’da periferik yaymada fragmente eritrositler (şistosit) ve mekanik hemoliz bulguları beklenir.^{4,5}

Özel bir şekli olmayan kırık eritrositlere şistosit denmektedir. Erişkin hastalarda periferik yaymada >1.000 eritrositin değerlendirilmesinde >%1 şistosit görülmesi MAHA açısından anlamlıdır. Eritrositler VWF-platelet veya fibrin ağından geçerken mekanik yıkıma uğrar ve şistositler oluşur. Uluslararası Hematolojide Standardizasyon Konseyi (ICSH), şistositlerin periferik yaymada en az 1.000 kırmızı kan hücresi sayıldıktan sonra yüzde olarak rapor edilmesini önermektedir. Alternatif bir tanı yokluğunda >%1 şistosit değeri TMA'yı düşündürür. Tüm vücut ışınlaması ve kemoterapi sonrası hastalarda kırmızı kan hücrelerinin parçalanması yaygın bir bulgu olduğundan, hematopoietik progenitör hücre transplantıyla ilişkili TMA'yı teşhis etmek için daha yüksek bir şistosit yüzdesi (>%4) gerekebilir. Erken hastalık seyrinde şistositler olmayabilir; ancak plazma değişim tedavisinden sonra klinik remisyona (yani trombosit sayılarının ve LDH'nin normalleşmesi) rağmen devam edebilir.⁵

TMA'da mikrotrombüsler genellikle trombosit agregasyonu sonucu oluşurken, DİK'dan farklı olarak koagülasyon sistemi olaya dahil olmamıştır. Dolayısıyla TMA'da rutin koagülasyon testlerinde anormallik beklenmemektedir.⁶

TMA'lar patogeneze ve ilişkili durumlara göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 1). TMA'lar primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Primer TMA'ların da hereditör ve edinsel alt formları mevcuttur. Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) TMA'ların prototipleridir. Sekonder nedenler genellikle altta yatan etiyolojiye göre adlandırılır.⁶

TTP ADAMTS13 eksikliğine bağlı gelişir. ADAMTS13'ün kalıtsal mutasyonlarından kaynaklanan ciddi ADAMTS13 eksikliği, kalıtsal TTP'nin nedeni iken, ADAMTS13'e karşı inhibe edici antikorlar edinsel (otoimmün) TTP ile sonuçlanır. HÜS'nin 2 farklı formu farklı patogenetik mekanizmalarla gelişmektedir. Shiga toksini üreten bakteriyel infeksiyon sonrası gelişen tipik HÜS (diyareyle ilişkili HÜS veya STEC-HÜS) olarak adlandırılır. Bu toksinler direkt olarak endotel yüzeyindeki ilgili reseptöre bağlanarak endotel hasarı yapmaktadır. Kompleman düzenleyici proteinlerin (kompleman faktör H, faktör I, faktör B, membran kofaktör proteini ve trombomodülün) mutasyonlarına bağlı gelişen tipi ise atipik HÜS (aHÜS) olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1). Bu tipte alternatif komplemanın gereksiz aktivasyonu endotel hasarına neden olmaktadır. Tedaviye başlamadan önce ADAMTS13 aktivitesini değerlendirmek TTP tanısı için şarttır. aHÜS şüphesi olan olgularda kompleman düzeylerini ve mutasyonlarını değerlendirmek önemlidir.³

TTP ve HÜS birçok ortak klinik bulguya sahip olmakla birlikte, farklı patogenetik ve farklı sistemlerde farklı ağırlıkta klinik tutulum gösterebilmektedir.³ TMA'larda renal ve ekstrarenal birçok belirti görülebilmektedir. TTP'de nörolojik semptomlar ön plandadır, akut böbrek yetersizliği yoktur ya da minimaldir. HÜS'de ise akut böbrek yetersizliği ön plandadır. Bazı hastalarda nöbet, koma gibi ciddi nörolojik bozukluklar ve akut böbrek yetersizliği bulguları bir arada bulunabilir.⁷ Renal tutulum hem TTP hem de HÜS'de görülebilmesine karşın TTP'de renal tutulum nispeten daha hafif seyretmektedir. Nörolojik bulgular

TTP'de sık görülmesine karşın HÜS'de görülmesi beklenmez (Şekil 2). Her ne kadar TTP'nin erişkinde ve HÜS'nin ise daha çok çocuklarda görüldüğü ifade edilmişse de her iki grupta da herediter ve edinsel formlarının olduğu ve geçirgenliğin olabileceği akılda tutulmalıdır.^{3,4}

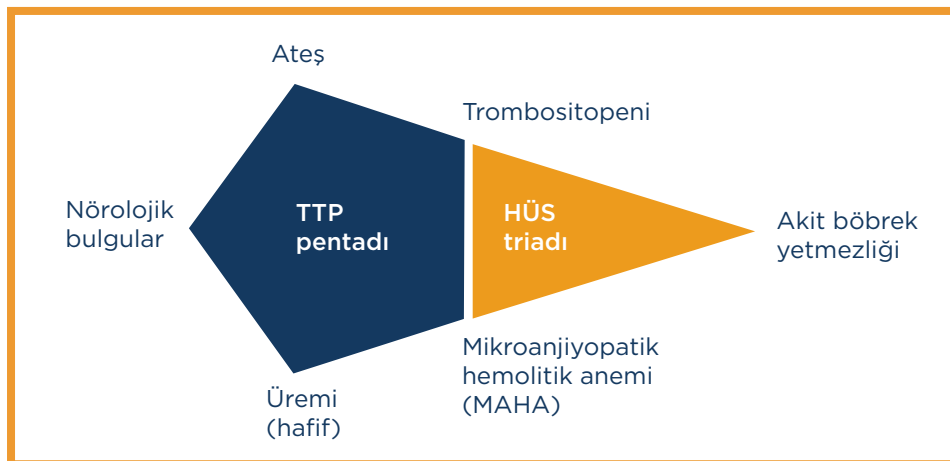
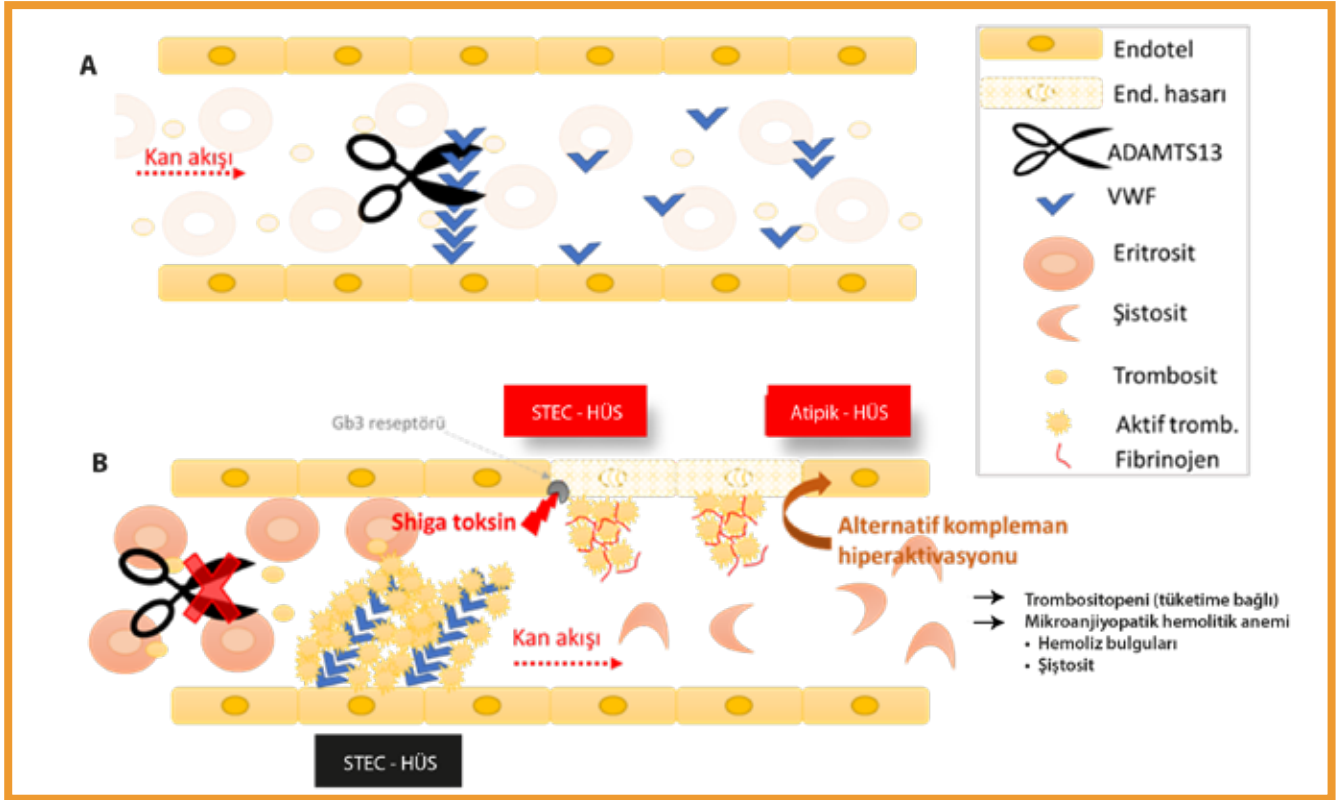
ADAMTS enzimi aHÜS'de azalabilir; ancak genellikle %10'dan az olamaz. aHÜS'deki hafif düşüşe kıyasla TTP'de ADAMTS enziminin derin eksikliği vardır. Edinsel TTP'de otoantikörleri uzaklaştırmak ve hem kalıtsal hem de kalıtsal olarak ADAMTS enzimini yeniden yerine koymak için TTP'de plazma değişimi/plazma

infüzyonu tedavinin temelini oluşturur. Bazı aHÜS vakalarında orta düzeyde ADAMTS tüketimi olsa da patogenezin anti-faktör H antikörleri ile ilgili olduğu durumlar dışında, tedavinin temeli, plazma değişimi değil, aşırı aktive olmuş kompleman sisteminin anti-C5a tedavisi ile inhibisyonudur.⁸

TMA alt tiplerini birbirinden ayırmak tedavilerin hızlı ve doğru şekilde planlanması için önemlidir. Alt tipler klinik, laboratuvar ve genetik olarak farklılıklarla ayırt edilebilmektedir. TMA'nın alt tiplerinden daha detaylı bir şekilde bahsedilecektir.

Tablo 1. Trombotik mikroanjiyopati sınıflaması ve ayırıcı tanı⁶

A. Primer trombotik mikroanjiyopati
1. Trombotik trombositopenik purpura (TTP)
İdiyopatik (edinsel) TTP
Konjenital TTP (Upshaw-Schulman send)
2. Hemolitik üremik sendrom (HÜS)
Tipik (diyareyle ilişkili) veya STEC HÜS (Shiga toksini üreten m.o. ile gelişir) (HÜS'lerin %90'ını oluşturur)
Atipik HÜS (kompleman hiperaktivasyonu ile gelişir) (HÜS'lerin %10'u bu tipte)
B. Sekonder trombotik mikroanjiyopati
1. Malign hipertansiyon ilişkili TMA
2. Gebelikle ilişkili TMA (preeklampsi/eklampsi, HELLP)
3. İlaçlar ve toksinlerle ilişkili TMA (örneğin, kalsinörin inhibitörleri, kinin, tiklopidin)
4. Enfeksiyonla ilişkili TMA (örn. İnfluenza, HIV, Epstein – Barr virüsü, parvovirüs)
5. Kanserle ilişkili TMA
6. Otoimmün hastalıkla ilişkili TMA (örn, SLE, SSc renal kriz, AFS)
7. Transplantasyonla ilişkili TMA (örn, Solid organ, kemik iliği)
8. Disemine intravasküler koagülopati (DIC)
9. Metabolik (örneğin, kobalamin C eksikliği)



Şekil 2. TTP ve HÜS klasik klinik bulguları

Trombotik Trombositopenik Purbura (TTP)

TTP Tanım: Trombotik trombositopenik purpura (TTP; Moschcowitz hastalığı olarak da bilinir), sıklıkla şiddetli trombositopeni, MAHA ve iskemik organ (özellikle MSS) hasarı ile karakterize bir hastalıktır. Tedavisiz hastalarda TTP'de 6 aylık mortalite >%90 iken, plazma değişim tedavisinin uygulanmaya başlanması ile %90'a varan sürvi elde edilebilmektedir. Bununla birlikte, akut atağı atlatan hastalar yüksek nüks ve morbidite riski altındadır. TTP, diğer trombotik mikroanjiyopatiler ve başka hastalıklarda da görülebilen nonspesifik semptom ve bulgularla başvurduğundan erken teşhis için klinik şüphe hayati önem taşır.¹⁰

TTP epidemiyolojisi: Nadir görülen bir hastalıktır. Yıllık insidansı yaklaşık 100 binde birdir. Vakaların %90'ı yetişkinlerde görülmektedir. Etiyolojide sıklıkla (%95) ADAMTS13 enzimine karşı antikorlar nedeniyle (otoimmün) oluşurken, nadiren (%5) kalıtsal formda ortaya çıkar (Upshaw Schulman Sendromu). Kadınlarda iki kat daha yaygındır. Günümüz tedavilerine rağmen yüksek bir nüks eğilimi ve yaklaşık %20 ölüm oranı vardır.^{8,11}

TTP patofizyolojisi: ADAMTS13'ün (Von Willebrand faktör parçalama enzimi) ciddi edinilmiş veya kalıtsal eksikliği vardır. ADAMTS13 aktivitesi olmadığında, ultra büyük vWF multimerleri dolaşımda kalır.⁸ Sağlıklı bir bireyde uyarılmış mikrovasküler (arteriyol veya kılcal) endotelial hücrelerden salgılanan ultra büyük von Willebrand faktör (vWF) multimerik diziler ADAMTS13 ile kesilerek mono ve dimerik yapılara parçalanır ve böylece

trombositlere aşırı yapışması engellenmiş olur. ADAMTS13 aktivitesi olmadığında, ultra büyük vWF multimerleri dolaşımda kalır ve trombositlerin spontan bağlanması kısıtlanamaz. Bu nedenle, ultra büyük vWF multimerleri trombositleri bağlar, biriktirir ve aktive eder ve trombositlerin ultra büyük Von Willebrand multimerlerine yapışmasının artmasına ve küçük arteriyollerde trombositlerden zengin mikrotrombüs oluşumuna neden olur. Yaygın mikrotrombüs oluşumu trombositleri tüketir (trombositopeniye neden olur) ve mekanik olarak eritrositleri tahrip eder. Bu da periferik yaymada parçalanmış eritrositlere (şistositler) ve hemolitik anemiye yol açar. Ek olarak mikrosirkülasyonu tıkar ve organ iskemisine neden olur. TTP ADAMTS13 etkinliği normal seviyenin %10'undan az olduğunda, salgılanan veya bağlantılı ultra büyük vWF dizelerinin bölünmesi ciddi şekilde azaltılır. Sonuçta aşırı mikrotrombüs oluşumu, trombosit kümeleri tarafından kısmen tıkanan mikrodamarlardan geçen eritrositlerin hasarı ile şistositler ve hemoliz gelişir.^{9,10} Kompleman aracılı süreçlerin (aHÜS'nin) aksine damar duvarında çok az akut inflamatuvar yanıt vardır veya hiç yoktur. İnflamatuvar hücrelerin toplanması veya fibrin birikmesi yoktur. Esas olarak yumuşak trombositlerden zengin beyaz trombüs oluşumu vardır.⁸ Otopsi çalışmaları, mikrovasküler trombüsün hemen hemen tüm organlarda mevcut olduğunu ortaya çıkardı. En sık beyinde (esas olarak serebral kortekste), kalpte, böbreklerde ve sindirim sisteminde görülürken, daha az sıklıkla dalak, pankreas ve adrenal bezlerde görülebilmektedir.¹⁰ TTP'nin patogenezi esas olarak trombositler tarafından vasküler tıkanma ile ilişkilirken, diğer birincil TMA sendromlarının (HÜS gibi) patogenezi aynı zamanda vasküler

endotelial ve böbrek hücrelerinde bağlantılı bir inflamatuvar yanıt ile hasarı da içerir. TTP'deki trombüs öncelikle trombositler zengin "beyaz trombüsten" oluşur, HÜS'de trombüs trombositler, fibrin ve inflamatuvar hücrelerden oluşan "kırmızı pıhtı" içerir.⁸

ADAMTS13'ün mutasyonlarından kaynaklanan ciddi ADAMTS13 eksikliği, kalıtsal TTP'nin nedenidir, ADAMTS13'e karşı inhibe edici antikörler daha yaygın edinilmiş (otoimmün) TTP ile sonuçlanır.⁵ Doğumsal TTP (dTTP: Upshaw-Schulman sendromu), ADAMTS13 aktivitesinin kalıcı olarak %10'un altında olduğu nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. ADAMTS13'e karşı antikör yoktur ve tanı patojenik mutasyonun saptanması ile doğrulanır. TTP olgularının çoğunluğu immün aracılı (edinsel tip) TTP'dir (iTTP) (%95) ve altta yatan bir hastalığın veya tetikleyici bir faktörün bulunmadığı tipine primer iTTP ve altta yatan nedenin saptanabildiği tipine sekonder iTTP denilmektedir. Primer immün aracılı TTP altta yatan aşikar bir nedenin veya hastalığın bulunmadığı iTTP tipidir ve ADAMTS13 aktivitesi %10'un altındadır ve ADAMTS13 otoantikörleri bulunur. Sekonder iTTP altta yatan bir hastalığın veya tetikleyici bir etkenin saptanabildiği iTTP'lerdir. SLE, Sjögren sendromu ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar, gebelik, HIV ve sitomegalovirüs enfeksiyonu, ilaçlar (gembisatin, tiklopidin, kinin, simvastatin, trimetoprim, pegile interferon gibi) altta yatan neden olabilir.⁴

TTP klinik özellikleri: TTP değişken klinik özelliklere yol açan çoklu organ tutulumu ile gider. Vakalar genellikle akut başlangıçlı ve şiddetli hastalık seyri ile kendini gösterir. Vakalar halsizlikten ani ölüme kadar farklı şiddette klinik tablolar ile gelebilir. Tipik belirtiler olarak zamanla gelişir. Tanı

konulmadan haftalar veya aylar öncesinde prodromal semptom olarak atipik göğüs ve karın ağrısı görülebilmektedir. Teşhisin olmazsa olmazı, ciddi trombositopeni ile birlikte bir coombs negatif mikroanjiyopatik hemolitik aneminin varlığıdır.^{4,8} Akut TTP'de başvuruda ekimoz veya hematüri gibi kanama bulguları veya nörolojik veya kardiyak tutulum ile ilişkili trombotik belirtiler olabilir.⁴ Literatürdeki ilk tanımlamada klinik bulgular klasik pentad (ateş, konfüzyon, böbrek yetmezliğini, MAHA ve trombositopeni) olarak tanımlanmıştır (Şekil 2). Ancak günümüzde erken tanı sayesinde, tam klasik pentad başvuru sırasında hastaların sadece %10'unda mevcuttur. Hastaların yaklaşık %60'ında başlangıçta nörolojik belirtiler vardır. Akut böbrek yetmezliği olağandışıdır ve kreatinin tipik olarak 2,25'ten azdır. Hastaların dörtte birinde kardiyak iskemi ve üçte birinde mezenterik iskemi bulguları görülebilmektedir. Karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal dahil sindirim sistemi tutulumu bildirilmiştir.⁸

TTP laboratuvar özellikleri: Periferik yaymada şistositler beklenen bulgudur. Trombositopeni, HÜS ile karşılaştırıldığında, genellikle daha şiddetlidir ve 30.000'nin altında beklenir. LDH, mikrovasküler iskemiye yansıtan bilirubin ve retikülositlere kıyasla tipik olarak orantısız bir şekilde yüksektir. PT ve PTT ve fibrinojen tipik olarak normaldir. Bu durum DIC'den ayırt edilmesine yardımcı olur. Proteinüri veya hematüri ile birlikte veya olmaksızın orta düzeyde kreatinin yükselmesi olabilir. Troponin yüksekliği muhtemel kardiyak mikrodolaşımdaki iskemi için uyarıcıdır.⁸ Başvuru üzerine artmış serum kardiyak troponin seviyesi, sonraki akut miyokard enfarktüsünün yanı sıra ölüm ve tedaviye refrakterliği

doğru bir prediktörüdür.¹⁰ Mutlaka tedaviye başlamadan önce ve özellikle plazma değişimi veya infüzyonu yapılmadan önce ADAMTS13 aktivitesi için örnek alınmalıdır.⁴ Plazma ADAMTS13 aktivitesi, ayırıcı tanı için önemli bir laboratuvar parametresidir. Normalin %20'sinden az olması aktivitenin azaldığını, %10'undan az olması ise ciddi eksikliği gösterir.⁷ Aşırı düşük plazma ADAMTS13 aktivitesi (<10 IU/dL) TTP için oldukça spesifiktir ve kesin tanı için en önemli kriterdir.⁸ Bununla birlikte, normal veya hafif azalmış plazma ADAMTS13 aktivitesi, çeşitli hematolojik veya hematolojik olmayan bozukluklarda ve diğer TMA tiplerinde görülebilir.⁵ Düşük enzim aktivitesi, trombosit sayısında gecikmiş düzelme, daha yoğun tedavi gereksinimi, daha yüksek nüks riski ve yüksek ölüm olasılığı gibi kötü klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Refrakter olgularda konjenital TMA'ya neden olabilecek ADAMTS13 mutasyonlarının taraması akla gelmelidir.⁷

TTP tanısı: TTP tanısı, klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak konulur. TTP tanısı için tanımlanmış pentad MAHA, trombositopeni, ateş, nörolojik bozukluk ve böbrek yetersizliğinden oluşur. Tanıda olmazsa olmaz kriterler MAHA ve trombositopenidir.⁷ İntravasküler hemolizin laboratuvar bulgularına eşlik eden trombositopeni ve çevresel kanda parçalanmış eritrosit varlığı (şistosit) aksi kanıtlanana kadar TTP kabul edilmeli ve tedaviye gecikmeden başlanmalıdır.⁷ ADAMTS13 aktivite düzeyinin %10'un altında olması TTP için tanısaldır.⁴ TTP nörolojik, kardiyak, gastrointestinal ve renal tutulum dahil olmak üzere ilişkili uç organ disfonksiyonunun belirtisi ve semptomlarının eşlik ettiği MAHA ve orta-şiddetli trombositopeni varlığı ile tanımlanır. Renal

replasman tedavisi gerektiren oligürik veya anürik böbrek yetmezliği, TTP'nin tipik bir özelliği değildir.⁵

Skor sistemleri: Ne yazık ki ADAMTS13 aktivite testi henüz yaygın olarak mevcut değildir ve örneğin uzak bir laboratuvara gönderilmesi gerekiyorsa, sonuçların alınması birkaç günü alabilir. Bu nedenle ciddi ADAMTS13 eksikliğini ve TTP tanısını tahmin etmek için çeşitli puanlama sistemleri geliştirilmiştir.¹² Coppo ve arkadaşları sunumda kreatinin <2,2 mg/dL, trombosit sayısı <30.000/mm³ ve pozitif antinükleer antikor (ANA) dahil olmak üzere üç kriter önermiştir. Yakın zamanda geliştirilen bir başka skorlama sistemi olan PLASMIC skoru yedi kriter (trombosit sayısı <30.000/mm³, hemoliz değişkeni, aktif kanser yok, transplant öyküsü yok, MCV <90, INR <1.5 ve kreatinin <2 mg/dL) kullanır. PLASMIC skoru, Coppo'nun skorlama sistemi ile benzer tahmin değerlerine sahiptir; ancak düşük riskli hastalarda ciddi ADAMTS13 eksikliğini tahmin etmede daha iyidir.⁵

TTP ayırıcı tanısı: TMA/MAHA'ya neden olan diğer hastalıklar (ilaçlar, preeklampsi/HELLP sendromu, otoimmün hastalıklar, sistemik infeksiyonlar, sistemik maligniteler ve malign hipertansiyon) ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. TMA'nın diğer nedenleri aktif olarak araştırılmalıdır çünkü tedavi ve uzun vadeli sonuçlar oldukça farklıdır. Koagülasyon ve immünohematolojik testlerin TTP'de normal beklenir. PZ, aPTZ ve fibrinojen normal aralıktadır ve direkt coombs testi negatiftir. Koagülasyon testleri DIC'de anormal saptanır. Başlangıç trombosit sayısı $\geq 30.000/\text{mm}^3$ ve serum kreatinin >2.25 mg/dL ise TTP'yi ve plazma ADAMTS13 aktivitesinin ciddi eksikliğini büyük oranda dışlar.⁵

TTP tedavisi: MAHA ve trombositopeni olan her vaka aksi kanıtlanana kadar TTP kabul edilmeli, tedaviye derhal başlanmalıdır. Diğer TMA nedenleri dışlanana kadar tedavi için beklenmemelidir.⁷ Klasik pentadin tüm semptomları aynı anda mevcut olsa bile, klinik belirtiler TTP'ye özgü değildir ve benzer belirtilerle sonuçlanan bir dizi başka TMA ve bozukluk dikkate alınmalıdır. TTP tıbbi bir acil durum olduğu için hızlı teşhis şarttır. ADAMTS13 aktivitesinin değerlendirilmesi, akut TMA ile gelen bir hastanın değerlendirilmesinde çok önemlidir. ADAMTS13 aktivite tahlillerinin sonuçları her zaman hızlı sonuçlanmaz ve bununla birlikte, yüksek ölüm oranları nedeniyle tedavi ertelenemez. Bu nedenle, klinik tabloya, belirli hastalıkların veya komorbiditelerin varlığı veya yokluğuna ve rutin laboratuvar testlerine göre varsayımsal bir tanı konulmalı ve tedavi başlatılmalıdır.¹⁰

Tipik bulgular varsa ADAMTS13 tetkik sonucunu beklemeden tedavi başlanmalıdır (Tablo 2). TTP'de prognoza etkisi gösterilen ilk seçenek tedavi yöntemi plazma değişimidir (PD). PD tedavisine 6 saat içinde başlanması önerilmektedir.¹² Trombosit sayısı art arda 2 gün boyunca ≥ 150.000 olana kadar günlük 1-1.5 plazma hacmi ile plazma değişimi (40 ile 60 ml/kg), mevcut standart tedavidir. Daha sonra tam bir yanıt aldıktan sonra 1-2 hafta boyunca azalan bir plazma değişim programı uygulanır. Hastaların büyük kısmında otoimmün doğasından dolayı steroid tedavisi uygulanmaktadır. Prednizon eşdeğer dozu 1-10 mg/kg/gün arasında değişen dozlarda rutin kullanılmaktadır.⁸ Uzmanlar 21 gün boyunca 1 mg/kg/gün doz önermektedir. Şiddetli TTP durumunda, yüksek doz puls steroid tedavisi (1 g/gün, ardışık 3 gün metilprednizolon) art arda üç gün verilebilmektedir.¹² Plazma

değişim öncesi steroid tedavisi, uygulanan büyük hacimlerdeki plazma nedeniyle minör transfüzyon reaksiyonlarını hafifletmeye de yardımcı eder. Rituksimab (monoklonal anti CD 20 antikör) nükseden refrakter vakalarda kullanılmaktadır. Rituksimabın başlangıç tedavisinin bir parçası olarak faydalı olduğunu iddia eden çalışmalar da vardır. Kalıcı olarak azalmış ADAMTS13 enzim düzeylerine bağlı olarak yüksek relaps riski taşıdığı düşünülen hastalarda önceden rituksimab kullanımının risk altındaki hastaların üçte birinde kalıcı remisyon oranlarını iyileştirdiği bildirilmiştir. Splenektomi, siklofosfamid, vinkristin, azatioprin veya siklosporin gibi tedavilerin refrakter hastalıkta faydalı olabileceği gösterilmiştir.⁸ Platelet sayısı ≥ 50.000 olan hastalarda tromboz profilaksisi için düşük doz aspirin kullanılması önerilir. Trombosit transfüzyonu sadece hayatı tehdit eden kanama varlığında endikedir. Kateter takılması gibi girişimsel işlemler çok düşük trombosit sayılarında dahi güvenle uygulanabilir. Tedaviye dirençli ve nüks hastalıkta PD yoğunluğunun artırılabilir [günde iki kez plazma değişimi (her defasında 1 plazma volümü olacak şekilde)] yanında yüksek doz prednizolon (1g/gün, 3 gün), rituksimab (375 mg/m² / hafta- 4 hafta), immünosupresif ilaçlar (siklosporin, siklofosfamid veya vinkristin) verilir.⁷ Yoğun PDT plazma değişim hacminin artırılması (tek hacimden 1,5 plazma hacmine çıkarılması) veya günde iki kez gibi sıklığının artırılması anlamına gelmektedir.⁴ Bu uygulama ile klinik bulgular düzelir ve trombosit sayısı artmaya başlarsa PD sıklığı yeniden günde bire düşürülebilir. Bu tedavilere de yanıt alınamazsa splenektomi yapılabilir. Yüksek hacimli plazma değişimi metabolik alkaloz ve hipokalsemiye neden olur. Bu açıdan dikkat edilmelidir. Trombosit

transfüzyonu genel olarak kontrendikedir. İstisna olarak sadece hayatı tehdit eden kanama varlığında verilebilir (Tablo 2).⁷

TTP'de yeni geliştirilmekte olan alternatif tedaviler de vardır. Son yıllarda yeni tedaviler kullanıma girmiştir. Rekombinan ADAMTS13, von Willebrand faktörün A1 bölgesine karşı monoklonal bir antikor olan ve trombosit glikoprotein 1b ile etkileşimi inhibe eden kaplasizumabın ve proteazom inhibitörü bortezomibin etkili olabileceğini düşündüren çalışmalar vardır.⁴ Bir vWF nano-antikor olan kaplasizumab, vWF-trombosit glikoprotein 1b-alfa (GP1b- α) etkileşimini inhibe eder ve edinsel TTP tedavisi için FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır. İlk planlanan plazma değişiminden önce verilen 10 mg IV yükleme dozunu takiben, plazma değişimi sırasında her gün subkutan ve ardından 30 gün boyunca uygulanmaktadır. Bu yeni ilacın eklenmesi, plazma değişimi ile birlikte kullanılan yeni bir standart tedavi haline gelmesi beklenmektedir. Bu ilacın rituksimab gibi diğer tedavi seçenekleriyle birlikte kullanımıyla ilgili çalışmaların yapılması beklenmektedir.⁸ N-Asetilsistein von Willebrand multimerlerini bir arada

tutan disülfür bağlarını kırar. Daha kısa multimerlerin trombositlerin vasküler endotelyuma yapışmasını azalttığı varsayılmaktadır. Rekombinant ADAMTS enziminin rolü ile ilgili çalışmaların sonuçları merakla beklenmektedir. Bortezomibin, anti ADAMTS enzim antikorlarını üreten plazma hücrelerini baskılayarak dirençli TTP'de tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir (Tablo 3).⁸

Platelet sayısı 150.000/ μ L'nin üzerine çıkana dek, LDH normal veya normale yakın değere gelene dek (LDH'nin normal üst limit değerinin 1,5 katının altında olması) ve fokal olmayan nörolojik bulgular düzelene dek PDT'ye devam edilmelidir. Platelet sayısı ardışık iki gün normal kaldığında PDT kademeli olarak azaltılarak kesilebilir.⁴

Beş kez PDT yapılmasına ve steroid tedavisine rağmen ısrarlı trombositopeni (<50.000/ μ L) ve LDH'nin ısrarlı şekilde normal üst limit değerinin 1,5 katının üzerinde olması platelet sayısı 30.000/ μ L'nin altında kalırsa ağır refrakter TTP tanımı yapılır. Artan trombosit sayısı ile birlikte LDH'de azalma olması klinik yanıtla uyumludur.⁴

Tablo 2. TTP'de tedavi yaklaşımı (Türk Hematoloji Derneği tedavi önerileri-2011)⁷

1. Plazma değişimi 1-1.5 x plazma volümü/gün (40 - 60 ml/kg).
2. Kortikosteroidler (prednizolon 1 mg/kg/gün) eklenebilir. Klinik tablosu ciddi olanlarda başlangıçta yüksek dozda steroid (prednizolon 1 g IV -3 gün) uygulanabilir.
3. Plazma değişimine başlanması >12 saat gecikecekse plazma infüzyonu başlanmalıdır (20-40 mL/kg/gün). PDT gecikecekse 4-6 saatte bir, bir ünite TDP infüzyonu yapılmalıdır.
4. Aspirin 80 mg/gün (Platelet sayısı >50.000 olan hastalarda)
5. Plazma değişimi süresi (Platelet sayısı üst üste iki gün >150.000 olana dek her gün yapılır, platelet sayısı ardışık iki gün normal kaldığında PDT kademeli olarak azaltılarak kesilebilir). ⁷

Tablo 3. TTP tedavisi için mevcut tedaviler⁸

Birinci basamak tedaviler:
• Plazma değişimi + glukokortikoid tedavisi
• Rituksimab (anti CD-20 antikor)
• Kaplasizumab (anti GP 1b antikor)
Relaps veya refakter (dirençli) hastalıkta kullanılabilen tedaviler:
• Rituksimab
• İmmünosupresif ajanlar (bortezomib, siklosporin, siklofosfamid, vinkristin)
• Rekombinant ADAMTS enzim replasmanı
• N-asetil Sistein
• Splenektomi

Not: Plazma değişimi, ADAMTS'ye karşı antikorları uzaklaştırmaya ve aynı zamanda bu kritik enzimi ikmal ederek etki eder. Steroid anormal antikor üretimini baskılar. Rituksimab seçici anti CD-20 antikorunu üreten hücreleri ortadan kaldırır. Kaplasizumab, Von Willebrand-trombosit etkileşimlerini inhibe ederek trombosit yanıtına kadar geçen süreyi iyileştirir ve TTP'nin ilk tedavisine eklendiğinde morbiditeyi azaltır. N-asetil sistein, VW multimerleri arasındaki disülfid bağlarını kopararak endotel hücreye sabitlenmiş ultra güçlü VWF multimerlerine trombosit yapışmasını engelleyebilir.⁸

TTP prognozu: Hızlı ve yeterli tedavi yapılmadığında, hastalarda birden fazla organ yetmezliği gelişir ve sonunda hastalar günler veya haftalar içinde hayatını kaybeder. Bu nedenle TTP tanısı düşünüldüğünde ivedilikle tedavi planlanmalıdır.¹⁰ Hastaların %80-90'ı ilk epizodun tedavisinden sonra hayatta kalır. Hastaların %40'ında bir veya daha fazla nöks vardır. Çok yüksek LDH, normalin 10 katından fazla üst sınır ve 0.25'in üzerindeki troponin seviyeleri, tedaviye refrakter olma ve ölüm olasılığının artmasıyla kötü prognozu işaret eder.⁸

Hemolitik Üremik Sendrom:

Hemolitik üremik sendrom, toksinler veya kompleman sistemi hiperaktivasyonu sonucu gelişen endotel hasarı ve mikrotrobüsler sonucunda baskın olarak böbrek yetmezliği, MAHA ve

trombositopeni ile karakterize bir trombotik mikroanjiyopatidir. STEC-HÜS (diyare ile ilişkili) ve atipik HÜS (komplemanla ilişkili) 2 ana grubu vardır.⁸

MAHA ve trombositopeni varlığı ile birlikte plazma ADAMTS13 >10 IU/dL ve şiddetli böbrek hasarı HÜS'nin karakteristik bulgularını oluşturur. Trombositopeni TTP'deki kadar şiddetli olmayabilir ve başvuru anındaki anemi değişken olabilir. Enfeksiyonla ilişkili HÜS tipik olarak belirli bakteriler tarafından üretilen toksinlerden kaynaklanır (örn. *E. coli* O157: H7 veya diğer serotipler) ve esas olarak 5 yaşından küçük çocuklarda meydana gelir. aHÜS, komplemanın aşırı aktivasyonundan kaynaklanır. Kompleman C3 veya faktör B'in işlevini artıran mutasyonlardan veya kompleman faktör H, faktör I, membran kofaktör proteini ve trombomodülinin işlev kaybı mutasyonundan veya mutasyonlara

bağlı kompleman hiperaktivasyonundan kaynaklanır. Bununla birlikte, aHÜS vakalarının sadece yaklaşık %50'sinde tanımlanabilir genetik anormallikler vardır ve aHÜS hastalarının %1-2'sinde CFH'ye karşı otoantikörler olabilir. Diğer %50 aHÜS vakasının altında yatan etiyolojiler henüz belirlenmemiştir.⁵

STEC Shiga toksini ile ilgili HÜS: Shiga toksini (Stx) ile ilişkili HÜS (tipik HÜS olarak da bilinir) Stx üreten, enterohemorajik bakterilerin (özellikle *Escherichia coli*'nin) neden olduğu bir HÜS tipidir. Baskın olarak *E. coli* alt tipleri (O157: H7 ve O111: H8) rol alır (10). *E. coli*'nin diğer tipleriyle, *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* enfeksiyonu ile de benzer tablo görülebilir.⁴ Ek olarak, invazif pnömokok ve influenza enfeksiyonları da tipik HÜS tablosuna yol açabilmektedir.⁸ Olgularda sıklıkla çiftlik hayvanlarıyla temas, iyi pişmemiş et yeme, kontamine su içimi ve kontamine sebze yeme öyküsü bulunur.⁴ Karın ağrısı, bulantı, kusma ve tipik olarak kanlı ishal görülür. Belirtiler akut batın tablosunu düşündürülebilir.⁴ STEC-HÜS çoğunlukla 5 yaşın altındaki çocuklarda görülür. Erişkinlerde nadiren görülür. Prodromal bir kanlı diyare fazını takiben 5-7 gün sonra oligüri ve böbrek yetmezliği ile TMA ortaya çıkar. ABY'de hemodiyaliz gerekebilir.^{4,10} Olguların çoğunda böbrek fonksiyonlarında düzelme görülürken, birçok hastada uzun vadeli böbrek hasarlanması oluşur.⁴

Bu enterohemorajik bakteriler, yerleştikleri ve çoğaldıkları kolon mukozasına yapışarak toksin üretir ve hücre yıkımına neden olur. Shiga toksini, böbrek başta olmak üzere farklı organlardaki damar endotelindeki glikolipid Gb3 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır. Bu bağlanma sonrasında

endotelde belli proteinlerin sentezi bozulur ve endotel hasarı meydana gelir. Bu endotel hücre hasarı büyük VWF multimerlerinin salımına yol açar. Sonuçta platelet agregasyonuna bağlı MAHA ve trombositopeni ile birlikte iskemik organ hasarı oluşur. Peki Shiga toksini niye baskın olarak böbrekte hasar oluşturur? Shiga toksininin bağlanmasından sorumlu glikolipid Gb3 reseptörü, böbrek, akciğer veya karaciğer endotel hücrelerinden onlarca kat daha yüksek miktarda eksprese edilir. Ek olarak Shiga toksini böbrek epitel hücrelerinde TNF salımını uyararak Gb3 yapımını artırır ve daha ileri hasarı tetikler. Böylece Shiga toksini bağlayıcı glikolipid Gb3 reseptörlerinin renal endotelial hücreler üzerinde yüksek ekspresyonu yüksek akut böbrek hasarı insidansından sorumlu tutulmaktadır.⁸ Shiga toksini böbrekte podositleri ve tübüler hücreleri, mezangiyal ve vasküler epitel hücrelerini doğrudan etkileyerek hasar oluşturur.⁴ Yüksek moleküler ağırlıklı Von Willebrand multimerlerinde bir artış olmasına rağmen, ADAMTS enzim seviyelerinde sadece hafif ila orta derecede bir düşüş vardır.⁸ Bu hastalar genellikle normal veya yalnızca hafif derecede azalmış ADAMTS13 aktivitesine sahiptir.¹¹ Şiddetli olmasına rağmen, shiga ile ilişkili HÜS genellikle kendi kendini sınırlar.⁸

Atipik HÜS (aHÜS): aHÜS, komplemanın aşırı aktivasyonu veya düzensizliğinin vasküler endotelial hasara yol açtığı bir durumdur. aHÜS muhtemelen vakaların çoğunda genetik olarak duyarlı bireylerde bir tetikleyici olay tarafından başlatılır. Glomerüler endotel hücreleri özellikle kompleman aracılı hasara karşı savunmasızdır ve hastaların yaklaşık %50'sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Endotel hasarından

kaynaklanan trombosit aktivasyonu ve trombosit yüzeyindeki kompleman düzensizliği, protrombotik duruma yol açar. Ek proinflatuvar ve protrombotik yanıtlar miyeloid hücrelerin kemotaksisi, NET'lerin oluşumu ve mast hücrelerinin degranülasyonu ile ortaya çıkar.⁸ Bunun tersine, TTP'de ADAMTS enziminin yokluğu, aHÜS'de görülen kompleman aracılı vasküler hasar ve ilişkili inflamatuvar vasküler değişikliklerin aksine, inflamatuvar olmayan bir trombosit trombüsü ile sonuçlanır.⁸

aHÜS'nin %95'i genetik mutasyonlardan kaynaklanırken, %5'i kompleman inhibitörlerine karşı otoantikör oluşumuna bağlı gelişir.¹¹ aHÜS, vakaların yaklaşık %60'ında alternatif kompleman yolunun kontrolsüz aktivasyonundan kaynaklandığı gösterilmiştir. Kompleman sistemi, faktör H, faktör I, faktör B, membran faktörleri ve MCP (membran kofaktör proteini) düzenleyici/inhibitör faktörler tarafından kontrol edilir. aHÜS'de bir dizi düzenleyici genin mutasyona uğradığı gösterilmiştir. Bu düzenleyici proteinlerin işlevinin kaybıyla meydana gelen alternatif kompleman yolunun aşırı aktivasyonu, endotelial hasara, trombosit aktivasyonuna ve tromboza yol açar. Faktör H, en önemli düzenleyicidir ve tüm aHÜS vakalarının %20-60'ından sorumludur. Glomerüler endotelial hücreler, Faktör H reseptörlerinin yüksek ekspresyonuna sahiptir ve özellikle kompleman aracılı hasara karşı hassastır. Membran kofaktör proteini olan MCP, kompleman aktivasyonunun düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar ve ayrıca glomerüler endotelial hücrelerde yüksek oranda eksprese edilir. Membrana bağlı bir protein olması nedeniyle plazma değişimi ile uzaklaştırılmaz.⁸ Kompleman düzenleyici proteinlerde 50'den fazla

mutasyon tanımlanmıştır. Varlıkları gereklidir; ancak klinik aHÜS ile sonuçlanmak için her zaman yeterli değildir ve aHÜS, önceden tanımlanmış mutasyonların yokluğunda da ortaya çıkabilir.⁸

Atipik HÜS klinik özellikleri: Şiddetli anemi veya trombositopeniye eşlik eden renovasküler patoloji nedeniyle yeni başlayan veya akut olarak kötüleşen hipertansiyon ile ortaya çıkabilir. Akut böbrek hasarının belirtileri ödem, proteinüri ve hematüriyi içerebilir. Böbrek dışı belirtiler %20-25 oranında ortaya çıkar. Kardiyovasküler (göğüs ağrısı), nörolojik (zihinsel durumdaki değişiklik, fokal nörolojik defisitler veya nöbetler) ve GİS belirtiler (karın ağrısı, kusma, ishal, pankreatit veya hepatit) görülebilmektedir.⁸

Atipik HÜS tanısı: TMA'da coombs negatif MAHA, şistosit, trombositopeni ve yüksek serum LDH varlığı ile birlikte en az bir organ veya sistemde (böbrek, GI, nörolojik veya akciğer) hasarı/yetmezliği belgelemek önemlidir. aHÜS'nin aksine TTP'nin akciğerleri etkilemesi beklenmez. İshal varlığı araştırılır. Shiga toksini için rektal bir sürüntü alınır. Dışkı ve idrar kültürleri gönderilir. ADAMTS13 enzim seviyesi için kan alınır. Nadir durumlarda tanı koymak için böbrek, deri veya diş eti biyopsisi endike olabilir.⁸

Atipik HÜS tedavisi: C5a monoklonal antikoru olan ekulizumab mevcut etkin tedavi seçeneğidir. TMA varlığında aHÜS güçlü bir şekilde düşünülüyorsa ekulizumab başlanır. Ancak hastada başvuru sırasında aHÜS tanısından emin değilsek, ADAMTS enzim analizinin sonuçları bekleniyorsa plazma değişim tedavisi başlatılabilir. ADAMTS enzimi güvenilir bir laboratuvar dan

≥10 gelirse, plazma değişimi durdurulup, ekulizumab başlatılır. Ekulizumab tedavisi öncesinde kapsüllü bakterilere karşı (pnömokok, meningokok ve hemofilus influenza) aşı yapılması, profilaktik geniş spektrumlu bir antibiyotik başlanması önerilmektedir.⁸

Ekulizumab, kompleman aracılı aHÜS olan hastaların tedavisinde devrim yaratmıştır. Klinik araştırmalar, daha fazla böbrek hasarına karşı koruma sağladığını ve bazı durumlarda şiddetli böbrek hasarı/diyaliz bağımlılığının çözüldüğünü göstermiştir. Tek başına plazma değişimi ile tedavi edilen aHÜS hastalarında durum böyle değildir ve hematolojik yanıtı rağmen sıklıkla progresif böbrek hasarı gelişir. Aşırı aktif bir komplaman sisteminin baskılanması uzun zaman alabilir. Ekulizumabın optimal tedavi süresi tam olarak bilinmemektedir. Bir grup bilim adamı böbrek fonksiyonunun normalleşmesi veya stabilizasyonundan sonra minimum 6 aylık bir tedavi önermektedir.⁸ Ekulizumab ile hematolojik yanıt hızlı elde edilir; ancak böbrek fonksiyonlarının düzelmesi aylar alır.⁴

TMA'lara Genel Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı:

TMA'ların klinik belirtileri benzer veya birbiriyle örtüştüğü için uygun laboratuvar testleri uygulanmadan tanı çok zor olabilir. Belirli anahtar molekülleri değerlendiren laboratuvar testleri tanıda çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu hastalıklarda kademeli bir tanı ve tedavi algoritmasının takip edilmesi faydalı olur (Tablo 4). Bunun yanında anemi ve trombositopeni yapabilen ayırıcı tanısına giren diğer hastalıkların dışlanması da önemlidir (Tablo 5).¹² Klinik pratikte, tanının gecikmesini önlemek için aynı anda birden

fazla test yapılması gerekebilir ve sonuçları beklerken plazma değişim tedavisine gecikmeden başlanmalıdır.²

İlk adım TMA için klinik şüphe varsa tanıyı doğrulamaktır. TMA'nın klinik tanısı, bir hastada artmış şistositler (>%1 RBC'ler), immün olmayan (Coombs negatif) hemolitik anemi (düşük hemoglobin, yüksek LDH, düşük haptoglobin), trombositopeni ve organ hasarı kanıtı ile başvurduğunda konulacaktır.²

TMA tanısı doğrulandıktan sonra **2. adım**, sekonder TMA'ya neden olabilecek hastalıkların taramasını yapmaktır. Sekonder TMA nedenleri olarak STEC dışındaki ajanların neden olduğu enfeksiyon, malignite, ilaçlar, kemik iliği veya solid organ nakli, gebelik (HELLP veya preeklampsi), malign hipertansiyon, glomerülopatiler, sistemik hastalıklar (SLE, katastrofik antifosfolipid sendromu ve skleroderma renal kriz) sayılabilir (Tablo 4-5). Eşlik eden koagülopatinin varlığı DIC'yi gösterir. Bu hastalarda TPA için altta yatan durumların tedavisi dışında özel bir tedavi yoktur. Bu nedenle, sekonder TPA, gereksiz tedaviyi önlemek için klinik bilgilere ve mevcut laboratuvar testlerine dayalı olarak dikkatlice taranmalıdır (Tablo 4-5).²

Yukarıda belirtilen altta yatan koşullar yoksa **3. adımda**, ADAMS13 aktivitesi test edilmelidir. ADAMS13 aktivitesi %10'dan düşükse TTP tanısı konulacak ve ardından ADAMS13 inhibitörü ve otoantikör testleri yapılacaktır. ADAMS13 inhibitörü mevcut değilse ADAMS13 gen sekansı yapılmalıdır. Günümüzde TTP ve ADAMTS13 eksikliğini tahmin etmek için tahmin skorları kullanılmaktadır. Bu skorlar temel laboratuvar sonuçlarını (trombosit sayısı,

MCV, INR, kreatinin, bilirubin, retikülosit sayısı) ve klinik bilgileri kullanarak şiddetli ADAMS13 eksikliği için iyi bir tahmin değerine sahip gibi görünmektedir. ADAMS13 aktivitesi %10'un üzerinde ise TTP ekarte edilebilir ve HÜS tanısı konulur. Tipik HÜS tanısını doğrulamak için dışkı kültürü, seroloji testi ve/veya STEC için moleküler test gereklidir. Shiga benzeri toksin veya Shiga toksini kanıtı yoksa birincil aHÜS tanısı konulacaktır.²

Primer aHÜS tanısı konulmuşsa

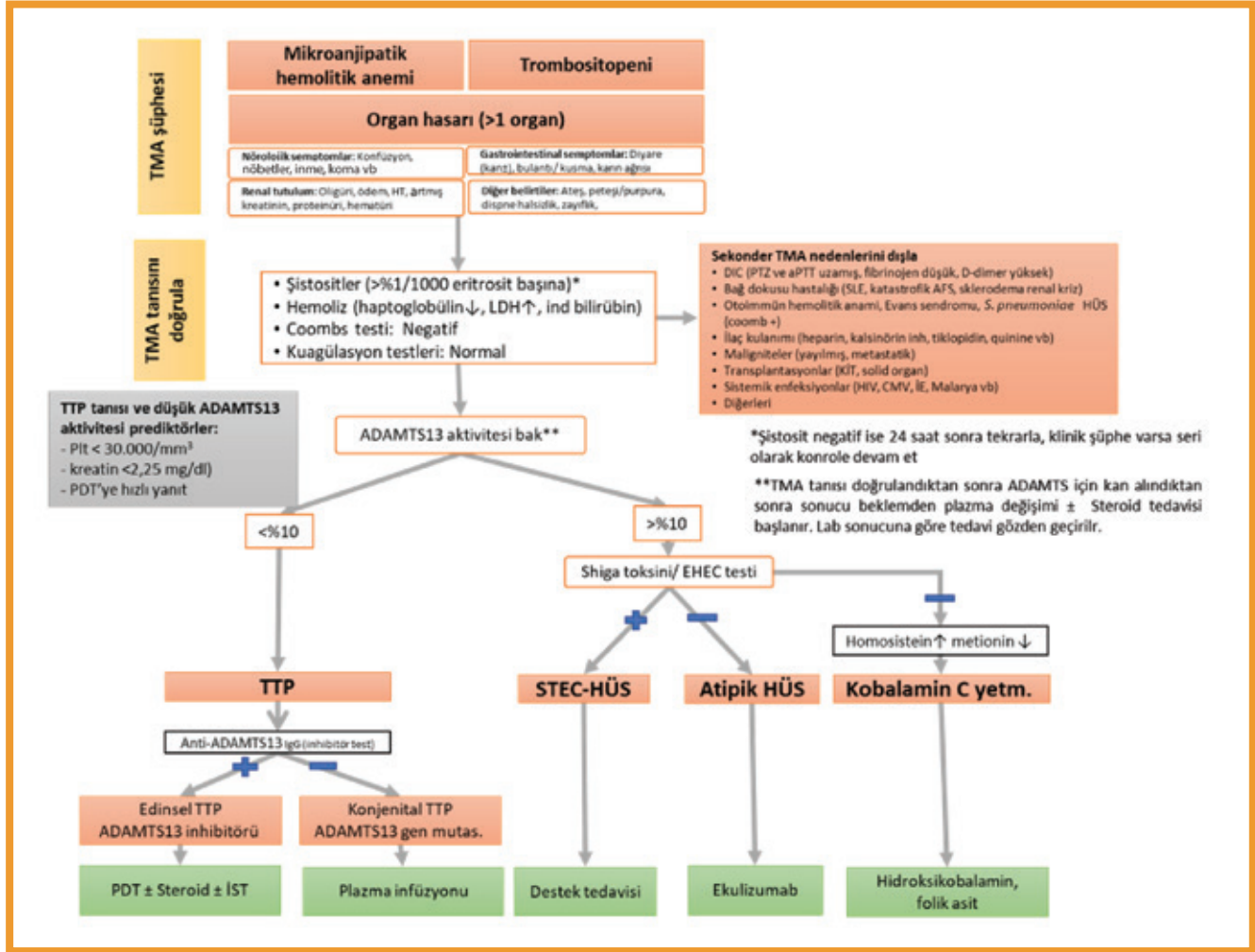
4. adımda tüm primer aHÜS hastaları için kantitatif, fonksiyonel ve genetik testleri içeren kompleman çalışması yapılmalıdır. Düşük C3, düşük CFB ve normal C4 plazma seviyesi, tamamlayıcı alternatif yol aktivasyonunu gösterir. Kompleman proteinlerinin normal plazma seviyeleri, disregülasyon ile birlikte olan kompleman anormalliğini dışlamaz. Tüm primer aHÜS vakalarında genetik çalışma gereklidir. Hastaların %10'undan fazlası iki veya daha fazla kompleman düzenleyicilerde mutasyona sahip olduğundan ve bazılarında bir gen mutasyonuna ek olarak anti CFH antikoru bulunduğu, bir mutasyon veya anti CFH antikorunun tespiti tüm genleri inceleme gerekliliğini ortadan kaldırmaz. Soy ağaçlarının yaklaşık %20'si otozomal resesif veya dominant kalıtım modu gösterir. Bu hastalığın penetrasyonu düşük olduğundan (yaklaşık %50), aynı mutasyonu taşıyan aile üyelerinde hastalığa yakalanma riskini tahmin etmek çok güçtür.²

Kompleman anormalliğine dair kanıt yoksa **5. adımda**, TMA'nın nadir bir nedeni olan kobalamin metabolizması bozukluğu test edilmelidir.²

Bazı laboratuvar testlerinin sonuçları, özellikle moleküler testlerin sonuçları günler hatta haftalar boyunca mevcut olamayacağından, klinik bilgilere dayalı olarak acil yönetim planı yapılmalıdır. Yaş, ayırıcı tanıyı daraltmaya yardımcı olabilir. 6 aylıktan küçük hastalarda, komplemanla ilişkili aHÜS en yaygın olanıdır, ek olarak pnömokokal HÜS, konjenital TTP ve kobalamin metabolizması gibi hastalıklar düşünülmelidir. 6 aylıktan 5 yaşına kadar hastalarda STEC-HÜS en yaygın olanıdır, sonra komplemanla ilişkili HÜS gelir, ek olarak pnömokokal HÜS de mümkündür. Preadolesanlarda ve adolesanlarda, edinilmiş TTP ile birlikte aHÜS'ler, özellikle MCP-HÜS ve anti CFH antikor-HÜS yaygındır. Yaşın yanı sıra aHÜS'yi tipik HÜS'den ayıran diğer klinik bilgiler arasında sinsi başlangıç, nüks, açıklanamayan anemi öyküsü, böbrek transplantasyonunda tekrarlayan HÜS yer alır. TTP için SSS hasarı veya HÜS için ciddi böbrek hasarının spesifik olmadığını ve STEC -HUS için diyare varlığının şart olmadığını unutmamak gerekir.²

Özet olarak, TMA'lar, acil tanı ve ardından uygun tedaviye ihtiyaç duyan yaşamı tehdit eden durumlardır. TMA'ları teşhis etmek çok zor olabilir. Bu koşulların patogenezinin anlaşılmasındaki ilerleme sayesinde, anahtar molekülleri değerlendiren laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Bu testlerin mevcudiyeti ve uygun tanı stratejisinin izlenmesiyle, TMA tanısı kolay olabilir. TMA tanısı konulduğunda hızlı şekilde tedavi başlanmalıdır.² Kesinleşmiş tanıya göre tedavi gözden geçirilmelidir. Edinsel TTP'de plazma değişim tedavisinin uygulanması, doğumsal TTP'de plazma infüzyonu, enfeksiyonla ilişkili HÜS'de destek tedavi, kompleman aracılı HÜS'de ise ekulizumab tedavisi ön plandadır.⁴

Tablo 4. Trombotik mikroanjyopati ayırıcı tanı algoritması^{1,2}



Ayırıcı Tanıya Giren Sistemik Hastalıklar:

Birçok sistemik hastalık TMA'ları tetikleyebilmekte veya klinik olarak taklit edebilmektedir. Bunların ayırıcı tanısının yapılması önemlidir (Tablo 5). Yaygın damar içi pıhtılaşmada (DIC) MAHA ve trombositopeni ile birlikte koagülasyon testleri de bozulmuştur. Buna karşın primer TTP'de PT, aPTT, fibrinojen ve D-dimer testleri tipik olarak normaldir. Ağır hipertansiyonda MAHA ve trombositopeni ile birlikte böbrek yetmezliği

gelişebilir. Tersine HÜS ile ilişkili böbrek hastalığı da ağır hipertansiyona yol açabilir. Birçok sistemik enfeksiyonda MAHA ve trombositopeni görülebilmektedir. Gebelikte görülen ağır preeklampsi ve HELLP sendromunda MAHA ve trombositopeni oluşur. Gebelikte TTP'yi de tetikleyebildiği için bazen ayırıcı tanı güç olabilir.

İmmün ve nonimmün yollarla küçük damar vaskülitleri ve bağ doku hastalıkları gibi sistemik romatizmal hastalıklar MAHA ve trombositopeniye yol açabilmektedir. Bunlar arasında poliarteritis nodosa, Wegener

granülomatozu, SLE, skleroderma renal kriz ve katastrofik antifosfolipid sendromunun ilişkisi bilinmektedir. Hematopoetik kök hücre naklinde kullanılan total vücut ışınlaması veya tedavide kullanılan ilaçlar (kalsinörin inhibitörleri; siklosporin, takrolimus) TMA'yı tetikleyebilmektedir. Büyük hemanjiyom varlığında trombositopeni ve travmatik hemoliz tablosu görülebilmektedir.⁴

TMA'ların bir kısmı koagülasyon, kompleman sistemini ve endotel fonksiyonunu etkileyen belli otoantikörlerin gelişmesi sonucu gelişir. ADAMTS13 inhibitörleri, CFH otoantikörü, sistemik lupus eritematozus, skleroderma

böbrek krizi ve katastrofik antifosfolipid antikor sendromu bilinen otoimmün TMA nedenleridir. Kusurlu kompleman düzenlemesine veya ADAMTS13 inhibitörlerine sahip olduğu bulunan hastaların küçük bir kısmı dışında, sekonder otoimmün trombotik mikroanjiyopatinin patogenezi bilinmemektedir. SLE'nin inflamatuvar mikroanjiyopatisi, skleroderma böbrek krizinin proliferatif mikroanjiyopatisi ve katastrofik antifosfolipid antikor sendromunun fibrin trombozu otoimmün TMA'ya yol açabilen romatizmal hastalıklardır. Küçük damar vaskülitlerinin de TMA gelişimi riski taşıyabileceğini akılda tutmak gerekir.¹¹

Tablo 5. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni nedenleri ve ayırıcı tanısı¹²

	TTP	Atipik- (tamamlayıcı aracılı) -HÜS	İdiyopatik trombositopenik purpura	HELLP	DIC	Hamileliğin akut yağlı karaciğeri
Trombositler (/ μ L)	<30.000	<100.000	<50.000	50.000-100.000	Hafif düşüş	Hafif düşüş
Şistositler	+++	+++	-	- / +	- / +	-
Ek hematolojik değişiklikler	MAHA, Yüksek LDH, Düşük haptogloblin	MAHA, Yüksek LDH, Düşük haptogloblin	Hayır	MAHA, Yüksek LDH, Düşük haptogloblin	PT ve aPTT uzaması, Düşük fibrinojen (aşık DIC)	Olası PT ve aPTT uzaması, Düşük fibrinojen
ADAMTS13 aktivitesi	<%10	≥% 10- normal	≥% 10 - normal	≥%10 - normal	≥%10 - normal	≥%10 - normal
Karaciğer testleri	Normal veya hafif enzim yükselmesi	Normal	Normal	Yüksek karaciğer enzimleri	Olası karaciğer enzim yükselmesi	Belirgin derecede anormal karaciğer enzimleri, karaciğer disfonksiyonu
Böbrek testleri	Hafif anormallikler (Kreatinin <2.25 mg/dl)	Ciddi anormallikler (Kreatinin >2.25 mg/dl- hemodiyaliz gerekliliği)	Normal	Normal veya hafif anormallikler	Olası akut tübüler nekroz	Olası anormallikler
Nörolojik anormallikler	Sık	Normal	Yok	Preeklampsi +++	Olası	Ensefalopati

Kaynaklar

1. Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, et al. Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Chest*. 2017 Aug;152(2):424-34.
2. Li W. Diagnosing Thrombotic Microangiopathy: A Challenging Clinical Situation. *J Thrombo Cir* 2018; 4: e112.
3. Reyhan Diz-Küçükkaya, ADAMTS13 VE trombotik mikroanjiopatiler, XXXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 23-26 Ekim 2013, Antalya
4. Şebnem Yılmaz. Mikroanjiyopatik hemolitik anemiler. *Hematolog. Türk hematoloji derneği-2017*
5. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost*. 2017 Oct;15(10):1889-1900.
6. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ*. 2017 Jan 30;189(4):E153-E159.
7. Trombotik trombositopenik purpura tanı ve tedavi kılavuzu ulusal tedavi rehberi, Türk Hematoloji Derneği-2011
8. Granfortuna J. The Many Faces of Thrombotic Microangiopathies. *J Blood Disord Transfus*. 2019;10:422.
9. Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 May 11;115(19):327-334. doi: 10.3238/arztebl.2018.0327. PMID: 29875054; PMCID: PMC5997890.
10. Kremer Hovinga JA, Coppo P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Apr 6;3:17020. doi: 10.1038/nrdp.2017.20. PMID: 28382967.
11. Tsai HM. Autoimmune thrombotic microangiopathy: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost*. 2012 Jul;38(5):469-82. doi: 10.1055/s-0032-1306431. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22473663.
12. Azoulay E, Bauer PR, Mariotte E, et al; Nine-i Investigators. Correction to: Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med*. 2020 Mar;46(3):570-571.



Prof. Dr.
Cemal Bes

Hemokromatozis

Giriş

Hemokromatozis, demir metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle ortaya çıkan ve birçok organ ve/veya sistemi etkileyen bir hastalıktır. Aşırı miktarda demir birikimi, karaciğer, pankreas ve kalp başta olmak üzere çeşitli organ ve sistemlerde hasara yol açar. Sık görülen bir hastalık olmaması ve az bilinmesi nedeniyle tanısı maalesef çok geç konabilmektedir. Hastalığın belirti ve bulgularının spesifik olmayışı diğer bir geç tanı konulma sebebidir. Hemokromatozise bağlı kas iskelet sistemi tutulumu sık görülür ve bu fonksiyonel kayıp ile sonuçlanabilir. Eklem tutulumu sık görülür ve genellikle hastalığın erken ortaya çıkan bulgularından biridir. Ancak eklem bulguları diğer romatizmal hastalıklarda görülen semptom/bulgularla benzerlik gösterdiği için tanısal özellikte değildir. Bu yazıda kısaca hemokromatozis hastalığının bulgularından, eklem tutulumu, tanı ve tedavisinden bahsedilecektir.

Giriş

Hemokromatozis vücutta aşırı miktarda demir birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Gastrointestinal sistemden fazla miktarda demir emilmesine bağlı olarak karaciğer, pankreas, dalak, kalp, eklem, deri, hipofiz gibi birçok organda progresif demir birikimi olur ve bu etkilenen organ/sistemlerde fonksiyon bozukluğu, hasara yol açar. Hemokromatozis artropati, karaciğer sirozu, hepatoselüler karsinom, diabetes mellitus, kardiyomyopati gibi komplikasyonlara neden olabilir.² Hastalığın erken dönemde tanınması ve zamanında flebotomi uygulanması, hastalık ile ilişkili komplikasyonların ve mortalite riskinin azaltılması açısından son derece önemlidir.

Demir birikimine yol açan başka bir neden yoksa bu primer hemokromatozis olarak adlandırılır. Başka bir hastalığa bağlı demir birikimi ve hemokromatozis gelişmişse, bu sekonder hemokromatozis olarak tanımlanır. Aşırı demir birikimi ile giden bu hastalık genellikle herediter veya idiyopatik hemokromatozis olarak 2 farklı kategoride sınıflandırılır.

1996 yılında Feder ve arkadaşları, herediter hemokromatozisten (HH) sorumlu olduğu düşünülen 6. kromozom üzerinde C282Y ve H63D'deki iki majör mutasyonu tespit etmiştir.¹ HH, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. HH'nin patogenezinde genetik ve çeşitli çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. HH, hemokromatozis proteini (HFE) ile ilişkili HH ve non-HFE ilişkili HH olarak 2 grupta sınıflandırılabilir. HFE ile ilişkili HH'de C282Y homozigot veya C282Y/H63D heterozigot şeklinde genetik mutasyon görülür. C282Y homozigot olan hastalar, tipik kalıtsal hemokromatozis vakalarının %80-85'ini oluşturmaktadır. Non-HFE ile ilişkili HH ise, Juvenil hemokromatozis, Transferrin Reseptörü 2 ile ilişkili hemokromatozis veya Ferroportin ile ilişkili HH şeklinde

ortaya çıkar.^{3,4} Birçok HH tipinde hepsidin üretiminde veya reseptörüne bağlanmada yetersizlik söz konusudur. Bu da hepsidinin herediter demir birikim hastalıklarında ve demir regülasyonunda ortak bir molekül olduğunu göstermektedir.

Klinik

Barsaktan aşırı emiliminin artması sonucunda **demir** karaciğer, pankreas, dalak, kalp ve diğer organlarda birikerek fonksiyon bozukluğuna neden olur. HH genellikle 40-60 yaşlarında ve her iki cinsten eşit sıklıkta görülür. Ancak erkek hastalarda hastalığın semptomatik olma olasılığı çok daha yüksektir. HH'nin kadınlarda daha az semptomatik olmasının nedeni, menstrüasyon sırasında görülen fizyolojik kan kaybının hastalık üzerine olan olumlu etkisi olarak değerlendirilmektedir.⁵ Hastalar asemptomatik olabilir ve ailede bir hasta olduğunda yapılan aile taramasında veya başka bir amaçla yapılmış olan laboratuvar incelemelerinde tesadüfi olarak tanınabilir. Hastalığın tipik triadı hiperpigmentasyon, hepatomegali ve diabetes mellitustur.⁵ Semptomatik hastalarda en sık görülen belirti ve bulgular; yorgunluk, eklem ağrısı, karın ağrısı, hipogonadizm, kadınlarda amenore, erkeklerde impotans ve/veya libido kaybıdır. Deride pigmentasyon artışı önemli ve uyarıcı tanısal bir bulgudur. Hepatomegali, fizik muayenede en sık görülen bulgulardandır. Kapsüler gerilmeye bağlı karın ağrısı görülebilir. Splenomegali ve kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili bulgular olan asit, ödem, sarılık da görülebilir. Karaciğer sirozu ciddi bir komplikasyon olup bu hastaların %30 kadarında hepatoselüler karsinom gelişmektedir.⁶ Diabetes mellitus, tipik olarak karaciğer sirozu gelişmeden önce görülmez. Diyabet gelişimine pankreasta demir deopanlanmasının katkıda bulunduğu düşünülmektedir. HH'de kardiyak tutulum ve buna bağlı kardiyomyopati, aritmiler ve konjestif kalp yetersizliği görülebilir.⁷

Hemokromatoziste Eklem Tutulumu;

Hemokromatozis ile ilişkili artropati ilk kez 1964 yılında Schumacher tarafından bildirilmiştir.⁸ Hemokromatozis artropatisi olan hastalarda aşırı demir birikiminin eklem hasarının nedeni olduğu düşünülmekle beraber, esas neden halen belirsizliğini korumaktadır. Demir veya ferritin, sinovyal tip A ve tip B hücrelerde ve eklemlerdeki makrofajlarda bulunabilir. Fakat bu aynı zamanda diğer artrit tipleri için de geçerli bir bulgudur. Hemokromatozis artropatisi olan bazı hastalarda eklem sıvısında hidroksi apatit ve kalsiyum pirofosfat dihidrat kristalleri bulunur. Artrit paterni de psödogutu taklit edebilir. Ancak hemokromatozis artropatisi ile kristal birikimi arasında bir ilişki olduğu ya da kristal birikimine bağlı artropati geliştiği söylenemez. HH'de artropati ve kas-iskelet sistemi bulguları hastaların önemli bir kısmında görülür. HH'de eklem tutulumu olduğunda bu sıklıkla eklem ağrısı ve şişlik şeklinde ortaya çıkar. Artropati genellikle simetrik ve poliartiküler artrit özelliğindedir. Her ne kadar sinsi ve kronik eklem tutulumu olsa da akut inflamatuvar artrit şeklinde bir başlangıç da görülebilir. 2. ile 3. metakarpofalangeal eklem tutulumu sık görülür ve bu hastalığın dikkat çekici bir bulgusudur. Bu 2. ile 3. metakarpofalangeal eklemlerdeki tutulum-şişlik, "V şeklinde zafer işareti" yapıldığında aşık bir şekilde ortaya çıkar. 2. ve 3. metakarpofalangeal eklemler dışında proksimal interfalangeal eklemler, el bilekleri, ayak bilekleri, ayak parmak eklemleri, omuz ve kalça eklemi tutulumu da görülebilir. Eklem tutulumu olan hastaların radyografik görüntülemesinde eklem aralığında daralma, subkondral kistler, osteofit, skleroz, osteopeni ve kondrokalsinozis gibi bulgular izlenebilir.⁹ Kalça tutulumu olduğunda eklem aralığında daralma ve marjinal osteofit oluşumu izlenebilir ki bu osteoartrit ile karıştırılabilir. Metakarpofalangeal eklemlerdeki **kanca**

ya da **gaga** şeklindeki osteofit oluşumları hemokromatozisi olası diğer nedenlerden ayırt etmek için oldukça önemli bir bulgudur. Ulnar stiloid üzerindeki triangular fibrokartilaj, dizlerde ve metakarpofalangeal eklemlerde kondrokalsinozis sık görülen bir radyolojik bulgudur. Kondrokalsinozis varlığında, psödogut, kalsiyum pirofosfat hastalığı araştırıldığı gibi olası bir neden olarak da hemokromatozis mutlaka akla gelmelidir. Hemokromatozis hastalarında genelize osteoporoz sık görülür.

Hemokromatozise bağlı eklem tutulumu klinik ve radyolojik bulguların özelliğinden dolayı bazı hastalıklarla karışabilir. El bileği, metakarpofalangeal eklem, proksimal interfalangeal eklem tutulumu nedeniyle romatoid artrit ile karışabilir. Serolojinin negatif olması, özellikle 2. ve 3. metakarpofalangeal eklem tutulumu olması hemokromatozis lehinedir. Ayrıca kanca veya gaga şeklinde osteofit oluşumu hemokromatozis hastalığını destekler. Kondrokalsinozis durumunda psödogut ayırıcı tanıya girer; ancak eklem sıvısında kalsiyum pirofosfat kristalleri hemokromatozis hastalarında sık görülmez. Ayrıca osteofit oluşumları nedeniyle osteoartrit ile de ayırıcı tanı yapmak gereklidir.

Tanı

Hepatomegali, hiperpigmentasyon, kardiyomiyopati, artrit, diabetes mellitus gibi bulguları olan hastalarda hemokromatozis akla gelmelidir. Tanı için ilk aşamada transferrin satürasyonu ve serum ferritin düzeyine bakılır. İkinci aşamada ise genetik testler istenir. Transferrin satürasyonunun %45'in üstünde olması tanıda değerlidir.¹¹ Karaciğer enzimlerinde ılımlı bir yükselik görülebilir. Eskiden HH ön tanısı olan hastalara tanıyı kesinleştirmek için karaciğer biyopsisi yapıldı. Ancak HFE gen mutasyonunun keşfedilmesinden

sonra biyopsi yerini genetik incelemelere bırakmıştır. Şüpheli vakalarda HFE gen mutasyonu bakılır.⁶ Demir birikiminin olması ve homozigot C282Y mutasyonunun bulunması HH tanısını koydurur. Compound (C282Y/H63D), heterozigot C282Y ya da non-HFE gen mutasyonu tespit edilenlerde karaciğer biyopsisi ile değerlendirme önerilmektedir.¹²

Tedavi

Tedavinin asıl amacı fazla olan demiri vücuttan atmaktır. Bu nedenle flebotomi HH'nin esas tedavisidir. Flebotomi ile halsizlik, hiperpigmentasyon, karın ağrısı gibi klinik semptomlar düzelebilirken; hipogonadizm, artropati ve karaciğer sirozu gibi bulgulara iyileşme görülmeyebilir.¹³ Flebotomi, diabetes mellitusu olan hastalarda kan şekeri regülasyonuna olumlu katkı sağlayabilmektedir. Flebotomiye siroz gelişmeden önce başlanması halinde hepatoselüler karsinom gelişme riski de azaltılmış olacaktır.⁶ Flebotomiye tolere edemeyen veya yapılamayan hastalara demir şelasyonu amacıyla desferoksamin kullanılabilir. Karaciğer yetersizliği gelişen hastalar karaciğer transplantasyonu adaydır.¹⁴

Eklem tutulumu olan hastaların sadece az bir kısmı flebotomi tedavisine yanıt verir. Bazı hastalarda flebotomiye rağmen artropati ilerleyici olabilir. Ancak yine de HH'de eroziv artrit gelişmesi sık değildir.¹⁰ Semptomu olan hastalara ilk aşamada nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) verilebilir. NSAİİ'lere direnç durumunda, diğer inflamatuvar artritlerin tedavisinde kullanılan ilaçlar burada da denenebilir.⁹ Kondrokalsinozisi olan veya akut artrit tablosu ile başvuran ya da psödogut kliniği olan hastalara intraartiküler steroid tedavisi ve kolşisin verilebilir.

HH olan bireylerin birinci derece yakınlarına genetik tarama yapılması önerilmektedir.¹² Bu amaçla C282Y ve H63D mutasyon analizi yapılmalıdır. Mutasyon saptanan bireylerde transferrin satürasyonu, serum ferritin düzeyi ve karaciğer enzimlerine bakılmalıdır. Hastaların asemptomatik dönemde tanı alması ve tedaviye erken başlanmasıyla hem komplikasyon gelişme riski azaltılmış olacak hem de yaşam süresi artacaktır.

Kaynaklar

1. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
2. O'Neil J, Powell L. Clinical aspects of hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 2005;25(4):381-91.
3. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 2010; 139(2): 393-408.
4. Aslan M. Demir Birikimi Olan Hastada C282y/H63d Mutasyonu: Herediter Hemokromatozis Olgusu. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2013;11(1): 31-35.
5. Sheldon JH. *Haemochromatosis*. London, Oxford University Press 1935.
6. Niederau C, Fischer R, Purschel A, et al. Long term survival in patients with hereditary haemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107.
7. Deugnier YM, Guyader D, Crantook L, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: A clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104:228-34.
8. Schumacher HR Jr. Hemochromatosis and arthritis. *Arthritis Rheum*. 1964;7:41-50.
9. Olson LJ, Edwards WD, Holmes DR, et al. Endomyocardial biopsy in hemochromatosis: Clinicopathologic correlates in six cases. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:116-20.
10. Powell LW, Yapp TR. Haemochromatosis. *Clin Liver Dis* 2000;4:211-28.
11. MacCullen MA, Crawford DH, Hickman PE. Screening for haemochromatosis. *Clin Chim Acta* 2002;315:169-86.
12. Bruce R. Bacon and Robert S. Britton. Hemochromatosis. In: Feldman Mark, ed. *Gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management*. 8th ed. Canada: Saunders Elsevier, 2006:1589-99.
13. Tavill AS. Diagnosis and management of haemochromatosis. *AASLD Practice Guidelines*. *Hepatology* 2001;33:1321-8.
14. Carella M, D'Ambrosio L, Totaro A, et al. Mutation analysis of the HLA gene in Italian haemochromatosis patients. *Am J Hum Genet* 1997; 60:828-32.



Doç. Dr.
Bünyamin Kısacık

Çölyak Hastalığında Romatolojik Bulgular

Çölyak hastalığı genetik olarak eğilimli kişilerde glutene karşı gelişen immün reaksiyonla ilişkili otoimmün bir bozukluktur. Hastalık sıklıkla ince bağırsaklarda ortaya çıkabilmekle birlikte, intestinal ve ekstraintestinal semptomlara neden olabilmektedir. Dünya popülasyonunun yaklaşık %1 kadarını etkilemektedir.¹ Romatolojik açıdan önemi ise hem klinik hem de laboratuvar açısından karışan bulgulara sahip olmasıdır.

Patogenez

Çevresel faktörler önemli yer tutmaktadır. Çölyak gelişmesinden sorumlu tutulan ana çevresel faktör glutendir. Gluten tahıl taneleri, buğday, çavdar ve arpanın prolamin depolama proteinleri için kullanılan bir terimdir. Glutaminler ve prolinler açısından zenginleştirilmiş olan gluten mide ve pankreas peptidazları tarafından parçalanamaz. Bu peptidler ince bağırsaktaki lamina proprialara transselüler ve paraselüler yolla girerek adaptif immün reaksiyona neden olur. Gluten dışında

peptidlerin rolü net olarak gösterilememiş olmakla birlikte, amilaz tripsin inhibitörleri epitelyal hücre hasarında rol oynuyor olabilir.²

Genetik Faktörler

Çölyak hastalığı gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle HLA-DQ2 ve DQ8 pozitifliği ile çölyak arasında yakın bir ilişki bildirilmiştir. Çölyak hastalarının %90'dan fazlası DQ2 pozitifliğine sahipken, geri kalanların çoğunda da DQ8 pozitifliği mevcuttur. Genom çalışmalarında ise 39 non-HLA bölgesiyle ilişki bildirilmiştir.³

Çölyak hastalığı farklı klinik bulgularla prezente olabilir. 5 farklı klinik tablo ile karşımıza çıkabilir.

- 1. Klasik Hastalık:** Bu tablo karın ağrısı, diyare kilo kaybı, şişkinlik gibi yakınamalarla başvuran hastalardır. Klasik otoantikor pozitifliği ve üst GIS endoskopi bulguları görülür.
- 2. Atipik Hastalık:** Farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir. Büyüme geriliği, osteoporoz, açıklanamayan halsizlik, kreatinin kinaz yüksekliliği gibi çölyak için atipik bulgulardır. Bu hastaların da istenen çölyak otoantikorları pozitif saptanır, endoskopi bulguları ve patolojik bulguları tipiktir.
- 3. Sessiz Hastalık:** Bu hastalarda hiçbir klasik ve atipik bulgu saptanmaz. Ancak otoantikor ve endoskopi bulguları mevcuttur. Bu hastaların yakın takibi uygun olacaktır. Belli bir süre sonunda bu hastalarda klasik hastalık bulguları ortaya çıkabilmektedir.
- 4. Latent Hastalık:** Bu tabloda hastalık klinik bulguları görülmez. Bakılan serolojik testler pozitifdir. Ancak endoskopik bulgusu saptanmaz.

5. Potansiyel Hastalık: Semptom oluşturan hastalık tablosudur. Otoantikor pozitifliği saptanmış, ancak endoskopi ve patolojik bulgu saptanamamıştır.

Klinik Bulgular

Klinik bulgular çocuklar ve erişkinlerde farklılık gösterebilmektedir. Klasik semptom olarak kronik diyare, kilo kaybı ve gelişme geriliği sayılabilir. Klasik olmayan semptomlar olarak da demir eksikliği, şişkinlik, konstipasyon, kronik yorgunluk, baş ağrısı, karın ağrısı ve osteoporoz sayılabilir.

Çölyak Ekstra-İntestinal Bulgular

Çölyak hastalığı ana bulgularını gastrointestinal sistemle ilişkili olarak gösteriyor olsa da bağırsak dışında pek çok bulguya neden olabilmektedir. Çölyak hastalarında görülen genel ekstra-intestinal bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir. Burada romatolojik bulgularla karışabilecek ekstra-intestinal bulguları özetleyip iki vaka sunumu yapacağız.

Tablo 1. Çölyak hastalığında görülen ekstra-intestinal bulgular¹

Anemi
Azalmış kemik dansitesi
Artrit
Dermatitis herpetiformis
Egzama ya da psoriasis
Gluten ataksisi
Şizofreni
Periferik nöropati
Puberte geriliği
Bozulmuş fertilité
Dental problemler

Anemi

Erişkin çölyak hastalarında yaklaşık olarak %15 oranında görülmektedir. Çocuk vakalarda ise %3 gibi daha az bir sıklıkta göze çarpmaktadır. Tek merkezli bir çalışmada erişkinlerde %20 hastada hastalığın prezentasyon bulgusu olarak saptanmıştır.¹ Demir eksikliği anemisi çölyak hastalığındaki aneminin en sık nedeni, sonrasında folik asit eksikliği ve B12 eksikliği ayrıca yaygın olarak bulunmuştur. Hastaların yaklaşık %25 kadarında kronik hastalık anemisi görülmüştür. Ayrıca anemi çoğunlukla şiddetli hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Anemisi olanlarda daha yüksek sedimantasyon, daha düşük kolesterol seviyeleri ve daha ağır villöz atrofi bulguları saptanmıştır.

Dermatitis Herpetiformis

Çölyak hastalığının iyi bilinen eklem dışı bulgularından biridir. Diz, dirsek kalça üzerinde kaşıntılı vezikül-papül tarzı lezyonlardır. Diffüz dağılım yerine lokalize bir dağılım sergilemektedir. Tanısı fizik muayene ve patolojik olarak granüler IgA birikiminin gösterilmesiyle konulmaktadır.¹

Kas-İskelet Sistemi Bulguları

Osteopeni ve Osteoporoz

Çölyak hastalığında hem erişkin hem de çocuklarda kemik mineral dansitesinde azalma yaygın görülen bir durumdur. GİS semptomları daha şiddetli olanlarda osteoporoz daha sıktır. Persiste villöz atrofi osteoporoz ve artmış kırık riski ile ilişkili bulunmuştur. Tek merkezli yapılan bir çalışmada, çölyak hastaları arasında azalmış kemik mineral dansite sıklığı %10 bulunurken, başka bir çalışmada bu oran %50 olarak bulunmuştur.^{5,6} Çölyak

hastalığında osteopeni ve osteoporoz gelişimi multifaktöriyel bir durumdur. Azalmış kalsiyum ve D vitamin emilimi, dolaşımda artmış sitokinler ve otoimmün faktörler katkıda bulunmaktadır.

Artrit

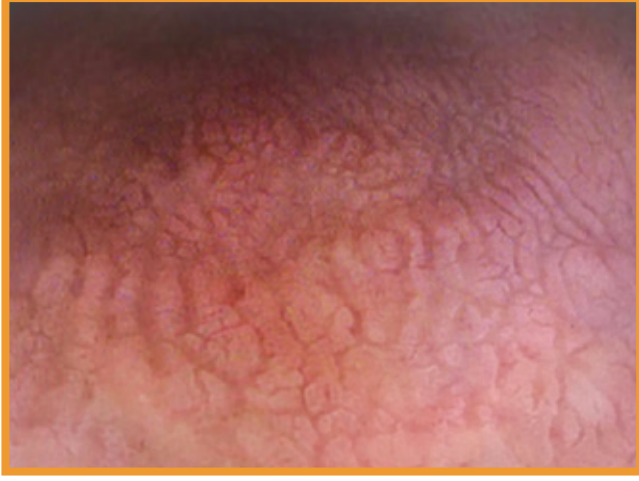
Romatolojik semptomlar içerisinde artrit ayırıcı tanısı büyük önem taşımaktadır. Seronegatif artrit tanısı alan hastalar arasında çölyak hastalarının saptanmış olması ilk olarak bu duruma dikkat çekmiştir. Benim düşüncem, halen seronegatif artrit tanısı koyduğumuz hastalar arasında oldukça fazla sayıda nadir görülen hastalıklar mevcuttur. Artralji aşikar sinovitten çok daha sık olarak görülmektedir. 200 hastalık bir çölyak hasta grubunda artrit %26 oranında bildirilmiştir.⁷ Ayrıca sintigrafi ile gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların %60 kadarında sakroiliit saptanmıştır.⁸

Tanı

Erişkinlerde tanı için seroloji ve duodenal biyopsi ile örneklemeye gereklidir. Şüpheli hastalarda seroloji ile tarama önerilmektedir. İlk tarama yöntemi olarak doku transglutaminaz IgA (IgA TT) bakılması önerilir. Antiendomisyum antikorlarına (EMA) göre IgA TT daha

Tablo 2. Çölyak tanısında kullanılan serolojik testler

Test	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Antiendomisyal IgA	85-98	95-97
Doku transglutaminaz IgA	90-98	95-97
Antigliadin IgA	80-90	85-90
Antigliadin IgG	75-85	75-90



Resim 1. Duodenum ikinci kısım mukozasında tipik çatlamış toprak manzarası görünümü.

sensitif bir yöntem olarak saptanmıştır. IgA TT zayıf pozitif vakalarda EMA bakılması ayrıca önerilmektedir.⁴ Hem serolojik testler hem de patolojik bulgular hastanın gluten içerikli diyeti ile koreledir. Serolojik testlerin sensitivitesi ve spesifitesi Tablo 2’de özetlenmiştir. Hastanın test ya da endoskopi öncesinde gluten içeriği yüksek gıdalar tüketmesi önerilmektedir.

Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde duodenal biyopsi artmış intraepitelyal lenfositler, kript hiperplazisi ve villöz atrofiyi göstermektedir. Makroskobik olarak çatlamış toprak manzarası tipik olarak görülür. (Resim 1).

Literatüre baktığımız zaman vakaların büyük çoğunluğu alt ekstremitelerde monooligoartrit tarzı bir tutulum sergilemekte ve genel olarak steroid ve DMARD yanıtı zayıf olarak izlenmekte.^{9,10} Ayrıca literatürde romatoid artrit ve juvenil romatoid artrit vakalarıyla çölyak birlikteliği bildirilmiştir. Ancak bu tabloların otoimmünite zemininde

farklı iki hastalık olarak geliştiği şeklinde açıklanmıştır.^{11,12} Francis ve arkadaşları romatoid artrit hastalarında çölyak sıklığını araştırmış, oranı %1 olarak yani toplum kadar bulmuştur. Bu demek oluyor ki romatoid artrit hastalarında artmış bir çölyak sıklığı yoktur.¹³

Vaka Sunumu 1

42 yaşında erkek hasta 3 haftadır devam eden, sağ ayak bileğinde ağrı ve şişlik ile başvurdu. Yakınmaları sonrası başlanan naproksen ve prednizolon ile yakınmaları gerilememiş. Yakınmalarının devamı üzerine romatoloji tarafından değerlendiriliyor. Psoriasis, inflamatuvar bel ağrısı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü yok. Fizik muayenede sağ ayak bileğinde belirgin şişliği ve kızarıklığı mevcut. Diğer eklem muayenesinde özellik yok. Hgb: 8.3, MCV: 56, sedimentasyon: 58 mm/h, C reaktif protein: 54, romatoid faktör: negatif, Rubella, salmonella, Chlamydia ve parvovirüs testleri negatif. Anemi için bakılan tetkiklerinde ferritin seviyesi belirgin olarak düşük saptanmış. Yapılan üst GİS endoskopisinde duodenumda villöz atrofi saptanmış. Patoloji sonucuyla hastaya çölyak hastalığı tanısı konulmuş. Hastaya glutenden yoksun diyet ve demir tedavisi başlanmış. Tedavinin 12. ayında sedimentasyon, C reaktif protein normal seviyelerde ve hastanın eklem yakınmaları kalmamış.

Vaka Sunumu 2

31 yaşında kadın hasta bel-kalça ağrısı yakınmasıyla başvurdu. Yakınmaları özellikle geceleri daha yoğun seyrediyormuş. Yatak içerisinde dönerken belirgin olarak zorlanıyormuş. Yakınmaları son 1 yıldır mevcut ve son 1 aydır merdiven çıkmada

belirgin olarak zorlanmaya başlamış. Yakınları yalpalayarak yürüdüğünü söylemeye başlamış. 3 ay önce başvurduğu merkezde ankilozan spondilit tanısı konmuş. Hastaya indometazin ve sülfasalazin başlanmış. Ancak yakınmalarının devam etmesi üzerine başvuruyor.

- Özgeçmişinde özellik yok
- Soygeçmişinde özellik yok
- Fizik muayenesinde hasta ördekvari bir yürüyüş sergiliyor. Solunum sesleri, kalp sesleri doğal, batin normal, aktif eklem yok.
- Laboratuvar: Sedimentasyon: 39 mm/h, C reaktif protein: 21 mg/l, D vitamini seviyesi: 1 (normal 25-90). Sakroiliak MR bulguları normal sınırlarda gelmişti.

Bu hastada belirgin D vitamini eksikliği saptandı. Daha öncesinde birkaç hastadan elde ettiğim tecrübe, bu kadar derin D vitamini eksikliği geliyorsa altında mutlaka bir patoloji çıktığı yönündeydi ve daha önce iki hastamda da çölyak hastalığı çıkmıştı. Hastanın üst GİS endoskopisi ve patolojisi çölyak ile uyumlu çıkmıştı. Hastaya D vitamin replasmanı başlandı. 1 ay sonraki muayenesinde hiçbir yakınması kalmamıştı. Bu arada tabii ki hastaya çölyak diyeti de başlandı. Bu hasta özelinde konuşulması gereken en önemli noktalar semptomların ve laboratuvar bulgularının ankilozan spondiliti taklit etmesidir.

Kaynaklar

1. Lebowitz B, et al. Coeliac disease. Lancet. 2018 Jan 6;391(10115):70-81.
2. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, Sollid LM, Khosla C. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science. 2002 Sep 27;297(5590):2275-9.
3. Bolognesi E, et al. Additional factor in some HLA DR3/DQ2 haplotypes confers a fourfold increased genetic risk of celiac disease. Tissue Antigens. 2003 Apr;61(4):308-16.
4. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. Am J Gastroenterol. 2010 Dec;105(12):2520-4.
5. Bianchi ML, Bardella MT. Bone in celiac disease. Osteoporos Int. 2008 Dec;19(12):1705-16.
6. Volta U, et al. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. BMC Gastroenterol. 2014 Nov 18;14:194.
7. Lubrano E, et al. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. Br J Rheumatol. 1996 Dec;35(12):1314-8.
8. Usai P, et al. Adult celiac disease is frequently associated with sacroiliitis. Dig Dis Sci. 1995 Sep;40(9):1906-8.
9. Borg AA, et al. Persistent monoarthritis and occult coeliac disease. Postgrad Med J. 1994 Jan;70(819):51-3.
10. Chakravarty K, Scott DG. Oligoarthritis--a presenting feature of occult coeliac disease. Br J Rheumatol. 1992 May;31(5):349-50.
11. Warjri SB, et al. Coeliac Disease With Rheumatoid Arthritis: An Unusual Association. Gastroenterology Res. 2015 Feb;8(1):167-168.
12. Simoes M, Amor B. Juvenile arthritis and coeliac disease. Br J Rheumatol. 1992 Nov;31(11):791.
13. Francis J, Carty JE, Scott BB. The prevalence of coeliac disease in rheumatoid arthritis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002 Dec;14(12):1355-6.

Notlar

ESpAS

Romatolojide kısa bir okuma arası