

ESPAAS

Eylül 2019

Sayı: 02

Romatolojide kısa bir okuma arası

Romatolojide Karıştırıcılar

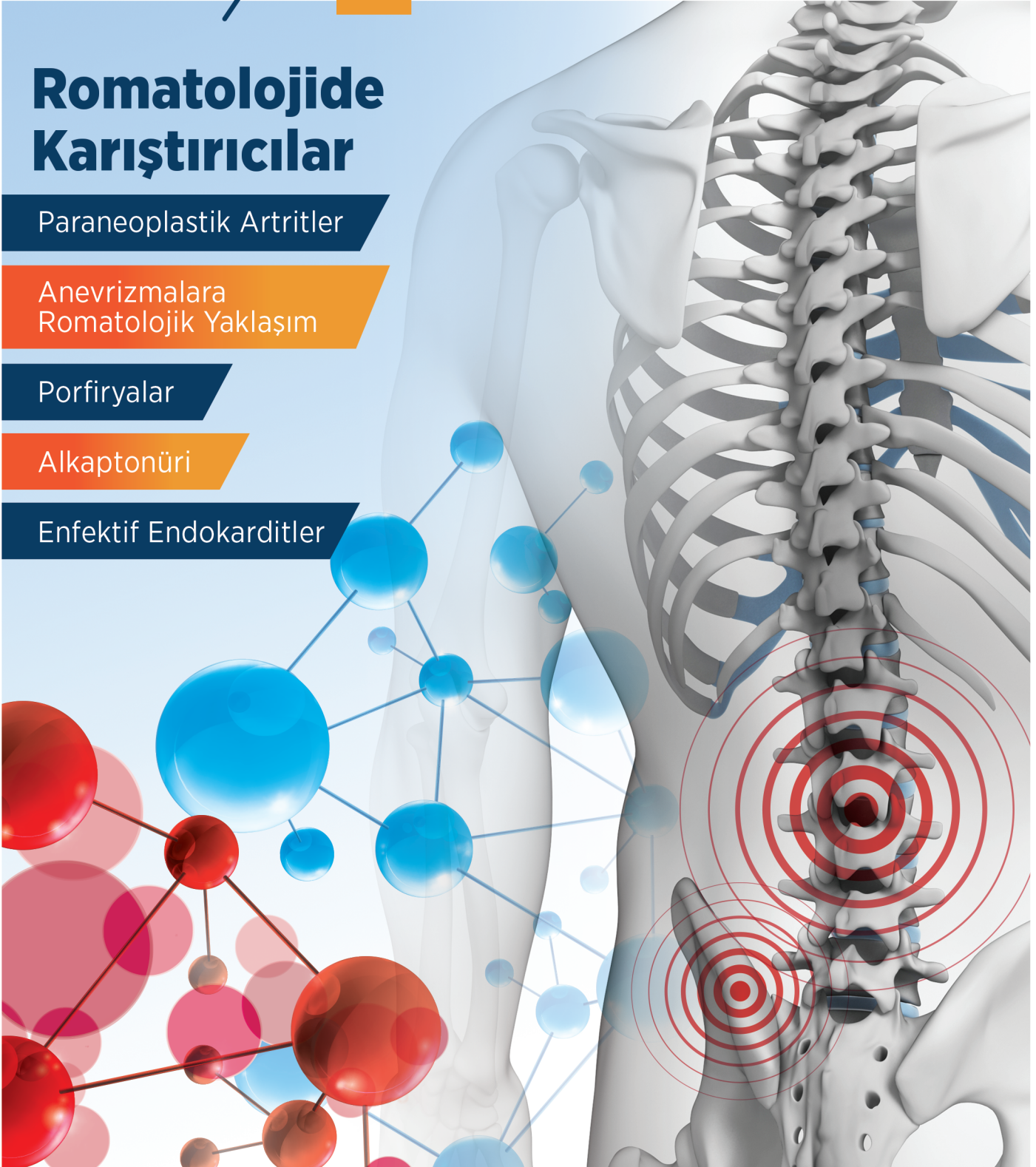
Paraneoplastik Artritler

Anevrizmalara
Romatolojik Yaklaşım

Porfiriyalar

Alkaptonüri

Enfektif Endokarditler





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

Baskı: YELKEN BASIM YAY. SAN. TİC. LTD. ŞTİ.

Basım tarihi: Kasım 2019

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.

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:

Romatolojide Karıştırıcılar

04 Paraneoplastik Artritler
Doç. Dr. Bünyamin Kısacık

14 Anevrizmalara Romatolojik Yaklaşım
*Doç. Dr. Metin Özgen,
Dr. Tuğba İzci Duran*

22 Porfiryalar
Yrd. Doç. Dr. Servet Yolbaş

34 Alkaptonüri
Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca

42 Enfektif Endokarditler
Prof. Dr. Ahmet Mesut Onat

Editörden

ESPAS 2. sayısından herkese merhaba

Her sayısı ayrı bir konu başlığı altında çıkan ESPAS bu sayıda karıştırıcılar ile sizin karşınızda.

Romatologları en çok yanıltan konu grubu romatolojik hastalıkların taklitçileri. Bu sayımızda bunların bir kısmını işlemeye başladık.

Sonraki sayılarda bu konu grubuna tekrar dönüş yapacağız. Çünkü karışan hastalık sayısı oldukça fazla. Bir yıl sonunda bu konu ile ilgili bir kitap hazırlayıp konuların hepsini bir arada size sunmayı hedefliyoruz.

İlk sayımız oldukça fazla kişi tarafından beğenilip pozitif yorumlar aldı. Bizim de çok beğendiğimiz bir sayı olmuştu. Bir sonraki sayımızda ise entezopati konusunu enine boyuna değerlendireceğiz. Şimdi sizleri verdiğiniz kısa molada romatolojik hastalık taklitçileri ile baş başa bırakıyoruz.

İyi okumalar.



Doç. Dr.
Bünyamin Kısacık

PARANEOPLASTİK ARTRİT

26 yaşında erkek hasta, yaygın eklemlerde ağrı, şişlik yakınmasıyla başvurdu.

26 yaşında erkek hasta, yaygın eklemlerde ağrı, şişlik yakınmasıyla başvurdu. Yakınması son 1 haftadır mevcut. Daha öncesinde benzer yakınması yokmuş. Önce sol dizinde, sonrasında sağ diz ve el eklemlerinde simetrik vasıfta ağrı, şişlik yakınması başlamış. Belirgin olarak hareket kısıtlılığı yaşıyor, sabahları yataktan yakınlarının yardımıyla kalkmaya başlamış.

Bu aşamada hastada düşünülen ön tanılar:

1. Romatoid artrit
2. Reaktif artrit
3. Bağ dokusuyla ilişkili artritler

1. Romatoid artrit: Akut poliartritli vaka, halen kronik olarak adlandırdığımız 6 haftadan uzun süreye ulaşmamış. Ancak belirgin olarak simetrik poliartriti mevcut. Simetrik poliartritli vakalarda ilk akla gelen romatoid artrit olmalıdır. Hemen söylenmesi gereken nokta ise romatoid artritin kronik artrit neden olduğudur. Romatoid artrit genellikle sinsi bir başlangıçla gelir. Bu vakada olduğu gibi akut başlangıçlı olabilir. Bir diğer başlangıç şekli ise ataklar halinde giden palindromik başlangıç şeklidir. Bu hasta simetrik poliartrit vaka olsa da halen kronik dönemde olduğu için akut faz testleri ve otoantikörlerinin görülmesi uygun olacaktır.

2. Reaktif artrit: Bu vakanın akut başlangıçlı olması nedeniyle reaktif artrit düşünülmesi gereken tanılardan biridir. Alt ekstremitelerde asimetrik oligoartrit tutulumu tipik şekli olsa da yaklaşık %50 vakada üst ekstremitelerde ve simetrik tutulum görülebilir. Artrit tablosundan 1-4 hafta öncesinde diyare ya da üretrit tablosu sıklıkla tanıda önemli ip ucudur. Tanısı için genellikle diğer hastalıkların dışlanması gerekmektedir.

3. Bağ dokusuyla ilişkili artritler: Hastanın genç yaşta olması nedeniyle özellikle sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu gibi tanılar aklımıza getirmektedir. Bu hastalıkların eklem tutulumu tipik olarak simetrik poliartrit tarzındadır. Üst ekstremitelerde sıklıkla tutulur. Bağ dokusuyla ilişkili artritlerin tanısı için diğer romatolojik sorgulamanın yanında otoantikör testleri tanı koydurucudur.

Sonuç olarak bu aşamada akut poliartritli hastadan daha detaylı anamnez ve laboratuvar tetkiklerinin istenmesi uygun olacaktır.

Vaka Sunumu (devam)

Hastanın şimdiye kadar herhangi bir kronik hastalığı yok. Herhangi bir romatizmal hastalığı olmamış. Semptomları başlamadan önce bir enfeksiyon öyküsü tanımlamıyor. Ancak son 15 gündür aşırı halsiz ve yorgun olduğunu, merdiven çıkarken nefes darlığı yaşadığı belirtiyor. Ayrıca eklem yakınmaları başlamadan 1 hafta önce her gün bir iki defa burun kanaması yaşıyormuş. Bu yakınmalarıyla iç hastalıkları polikliniğine başvuran hastanın yapılan tetkiklerinde sedimantasyon 110 mm/saat, C reaktif protein: 215 mg/l, lökosit: 25.000, hemoglobin: 11.6, trombosit: 126.000, RF:23 IU/L saptanması üzerine romatoid artrit düşünülerek romatoloji polikliniğine sevk ediliyor. Son 2 haftada 3 kilo kaybetmiş. Son 2 gündür 38.5 °C'ye ulaşan ateşi mevcut. Romatolojik sorgulamasında bir özelliği saptanmadı. Bekar, sigara, alkol ve madde bağımlılığı yok. Şüpheli cinsel ilişki anamnezi yok.

Fizik muayene: Genel durumu orta, desteksiz oturup kalkmakta zorlanıyor. TA: 100/70 mmHg (sağ kol) 100/70 mmHg (sol kol), solunum sesleri doğal, kardiyak 3/6 holosistolik üfürüm mevcut, batın normal, her iki ayak bileği, dizleri şiş ve hassas, el bilekleri, dirsekleri belirgin olarak şiş ve hassas. Hastanın romatoloji polikliniğinde yapılan tetkikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Burada bakılan tetkiklerinde en göze çarpan özellik lökosit: 36.500, hgb: 5.6, trombosit: 45.000 olarak saptanması.

Tablo 1. Hastanın laboratuvar parametreleri

Parametre	Sonuç	Normal değer
Lökosit, K/mm ³	36.500	4.100-10.300
Hemoglobin, g/dL	5,6	12,3-15,47
Trombosit, K/mm ³	45.000	158-387.000
Glukoz, mg/dl	97	74-109
Kreatinin, mg/dL	0.91	0,5-0.9
Aspartat transaminaz, U/L	96	5-32
Alanin transaminaz, U/L	85	5-33
Laktik dehidrogenaz, U/L	2.516	135-214
Albümin, g/dL	3,1	3,5-5,2
Globülin, g/dL	3,9	2,9-3,1
Kalsiyum, mg/dL	8,1	8,6-10,2
Fosfor, mg/dL	4,19	2,5-4,5
Sedimentasyon, mm/saat	120	1-20
C reaktif protein, mg/L	256	0-5
Romatoid faktör, IU/L	24	0-15
Antinükleer Antikor (IFA)	Negatif	Negatif
Brucella (Rose Bengal)	Negatif	Negatif
HBsAg	Negatif	Negatif
Anti-HCV	Negatif	Negatif
Tam İdrar Tetkiki	Özellik yok	

PA Akciğer grafisi: Normal sınırlarda bulgular

Transtoraksik ekokardiyografi: Normal sınırlarda bulgular

VAKA ÖZETİ

- 26 yaşında erkek hasta
- Akut simetrik poliartrit geliş şikayeti
- Lökositoz, bisitopenisi mevcut
- Akut faz testleri belirgin yüksek
- Otoantikorları negatif

Hastanın tetkikleriyle birlikte değerlendirildiğinde bu hastanın olası tanısı nedir?

Bu hasta bir romatolog için gerçekten zor bir vaka, daha doğrusu akut poliartritli, monoartritli vakalar sürprize açık vakalardır. Sürprizden kastım, altında romatolojik hastalıklar dışında farklı tablolar çıkabilir. Bu vaka için benim dikkatimi çeken en önemli bulgular, akut poliartritinin olması, otoantikorların negatifliği, hemogramdaki anormallikler ve laktat dehidrogenaz testinin aşırı yüksek olması. Özellikle anti-nükleer antikor tetkikinin negatif olması benim aklıma ilk olarak paraneoplastik artrit tanısını getirmektedir. Bu vakanın periferik yayması ilk olarak yapıldı. Oradan çok sayıda blast hücresi görüldü. Arkasından yapılan kemik iliği biyopsisiyle akut lenfositik lösemi (ALL) tanısı konuldu.

PARANEOPLASTİK ARTRİT

Kanser ile romatolojik hastalıkların yolu birçok yerde kesişmektedir. Bunlar;

1. Romatizmal hastalıklar sırasında gelişen kanserler
2. Romatizmal hastalık tedavisi sırasında gelişen kanserler
3. Kanser tedavisi sırasında gelişen romatizmal bulgular
4. Kanser sırasında gelişen artrit (paraneoplastik artrit)

1. Romatizmal hastalıklar sırasında gelişen kanser vakaları

Romatizmal hastalıkların hemen hepsinin seyrinde 2-10 kat artmış kanser riski

bulunmaktadır. Net olarak birlikteliğin mekanizması bilinmemekle birlikte, artmış lenfosit klonalitesinin buna yol açabildiği öne sürülen nedenlerden biridir. Özellikle romatoid artrit, skleroderma, Sjögren sendromu, dermatomiyozit ve sistemik lupus eritematozusta daha belirgin artmış kanser riski bulunmaktadır. Sjögren sendromunda artmış lenfositik infiltrasyon monoklonalite ve sonunda lenfoma gelişimine eğilim mevcuttur. Sklerodermada pulmoner fibrozis akciğer kanseri gelişimi için eğilim oluşturmaktadır. Ayrıca yine sklerodermada artmış cilt kanseri gelişim riski bulunmaktadır.

2. Romatizmal hastalık tedavisi sırasında gelişen kanserler

Romatizmal hastalıkların tedavisinde birçok ilaç kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde ilk bildiğimiz bir alkilleyici ajan olan siklofosfamid kullanımı sonrası gelişen mesane kanseri, lösemiler gibi kanserlerin artışı bilmekteyiz. Metotreksat kullanımı sonrası lenfoma gelişimi bildirilmiştir. Son olarak biyolojik ilaçların ilk kullanımıyla birçok kanser hastalıklarının artışı bahsedilmekteydi. Ancak birçok veri tabanı sonuçları özellikle anti-TNF tedaviyle malignite riskinde bir artış olmadığı gösterilse de bazı serilerde özellikle melanom dışı cilt kanserlerinde artmış sıklık bildirilmiştir.

3. Kanser tedavisi sırasında gelişen romatizmal bulgular

Kanser tedavisi sırasında kullanılan ilaçlar romatizmal bulgular sergileyebilir. Bunlar içerisinde en iyi bilineni meme kanseri tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörleridir. Aromataz enzimleri androjenlerden östrojen sentezinde anahtar

bir rol oynar. Özellikle postmenopozal dönemde ortaya çıkan meme kanserlerinde hormon reseptörü pozitif saptanmaktadır. Reseptör pozitif olan hastalarda 5 yıl süreyle aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu hastanın prognozunu belirgin olarak iyileştirmektedir. 3 kuşak aromataz inhibitörü bulunmaktadır. Bunlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Aromataz inhibitörleri

İlaç adı	Kuşak	Aromataz inhibisyon etkinliği (%)
Aminoglutetimid	1	90
Megesterol asetat	1	
Formestan	2	92
Fadrozol	2	93
Anastrozol	3	93
Letrozol	3	99
Eksemestan	3	98

Aromataz inhibitörlerinin oluşturduğu kas-iskelet sistemi bulgularının nasıl geliştiği halen bilinmemektedir. Artrit, artalji ve miyalji gibi bulgulara neden olabilmektedir. Burada bir vaka ile daha anlaşılır kılmak isterim:

61 yaşında kadın hasta, 1996 yılında sağ meme infiltratif duktal karsinom tanısı alıyor. Cerrahi işlemi takiben 4 yıl tamoksifen alıyor. 2004 yılında sol meme infiltratif duktal karsinoma tanısıyla cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanıyor. Şubat 2008'de aromataz inhibitörü letrozol başlanıyor. 2 hafta sonra el bilek, ayak bileği, diz eklemünde ağrı, 2 saat süren sabah tutukluğu başlıyor. Letrozol kesiliyor. 1 ay içerisinde eklem yakınmaları geriliyor.

Haziran 2008'de eksemestan başlanıyor. Eksemestan sonrası 2. ayda el, el bilek, omuz, kalça eklemünde ağrı yakınması başlıyor. Belirgin sabah tutukluğu yaşıyor. Kasım 2008'de tamoksifen başlanıyor. Yakınmaları gerilemekle birlikte, hafif şiddette devam ediyor. Ocak 2009'da romatoloji tarafından değerlendiriliyor. Hastanın sıkka semptomları mevcut. Schirmer testi pozitif saptanıyor. Anti-CCP: Düşük titrede pozitif, RF negatif, ANA IFA:1/160 pozitif, CRP: 27 mg/L, ESR: 25 mm/saat SsA, SSB negatif saptanıyor. Hastaya düşük doz steroid başlanıyor. Eklem yakınmaları belirgin olarak rahatlıyor.

Aromataz inhibitörlerine bağlı gelişen kas-iskelet sistemi bulguları çoğunlukla ilaç başladıktan sonraki ilk 2 yıl içerisinde gelişiyor. Sıklıkla da 2 ile 10 ay arasında başlıyor. Bu ilaçlar içerisinde letrozol %38.7, anastrozol %35.6, eksemestan %5.4 oranında kas-iskelet sistemi bulgusu oluşturabilmektedir. 200 vakalık bir seride 80 hastada (%44) belirgin eklem yakınmaları gelişmiştir. %5 hastada eklem yakınmalarının şiddetlenmesi nedeniyle ilaç kesilmek zorunda kalınmıştır.

Kanser tedavisinde kullanılan ve romatizmal semptom ve bulgulara neden olabilen bir diğer ilaç immün check-point inhibitörlerinin oluşturduğu romatizmal semptomlardır. Son yıllarda giderek artan vaka bildirimleriyle gündeme gelen bu ilaçlar birçok romatizmal semptoma neden olabilmektedir. Non-spesifik T hücresi aktivasyonu ile romatizmal semptomların oluştuğu düşünülmektedir. En çok bildirim olan ilaç ise pembrolizumab ve nivolumab'dır. Artralji ve artrit en sık karşılaşılan bulgu olmakla birlikte, fasiitis ve mevcut romatolojik hastalığın alevlenmesi de bildirilmiştir.

4. Kanser ile ilişkili romatizmal bulgular (paraneoplastik sendromlar)

Paraneoplastik artritlerin yanı sıra romatoloji ve onkolojinin çakıştığı farklı tablolar mevcuttur. Bunları kısaca özetledikten sonra paraneoplastik artritler biraz daha detaylı olarak değerlendirilecektir.

Hipertrofik Osteoartropati (HOA): Dijital clubbing, periostal proliferasyon ve artropati triadından oluşmaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktörünün önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Pitting Ödemin Eşlik Ettiği Relapsing Seronegatif Simetrik Sinovit (RS3PE):

El-ayak tutulumu, artmış akut faz reaktanları, romatoid faktör negatifliği ve radyolojik erozyonun yokluğuyla karakterize bir tablodur. %54 oranında maligniteyle ilişkisi bulunmaktadır. Önemli bir ipucu, steroid tedavisine yanıtın düşük olmasıdır.

Palmar fasiitis ve poliartrit sendromu:

Progresif bilateral dijital kontraktürler, inflamatuvar fasiitis, fibrozis ve inflamatuvar poliartrit ile karakterize bir tablodur. Tipik olarak tümörün ortaya çıkışından daha önce ortaya çıkan bir tablodur. En sık over kanseriyle birlikteliği söz konusu olsa da gastrik kanser, endometrium, prostat ve meme kanseriyle birlikteliği de söz konusudur. Yine steroid ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara karşı yanıt oldukça zayıftır. Tümörün ortadan kalkmasıyla semptomlar hızlıca düzelmektedir.

İnflamatuvar Miyopatiler: Herhalde romatolojide en hassas konulardan biri

inflamatuvar miyopati tablosuna eşlik eden malignitelerdir. Dermatomyozitte %30, polimiyozitlerde ise %15 oranında malignite birlikteliğinden söz edilmektedir. Dermatomyozit hastalarında 5 yıldan sonrasında bile malignite gelişebildiği bildirilmiştir. En sık over, akciğer, pankreas, mide, safra kesesi, kanseri, kolorektal kanser ve non-Hodgkin birlikteliği bildirilmiştir. Malignite gelişimi bildirilen vakaların genel özellikleri ileri yaş başlangıç, erkek cinsiyet, kas ya da cilt bulgularının hızlı başlangıcı, cilt nekrozu ve periungual eritem olarak tariflenmiştir.

Paraneoplastik Artrit: Paraneoplastik artrit her türlü artrit ve laboratuvar bulgularına neden olabilmektedir. Hem vakalar hem de literatür değerlendirmesiyle bu konuyu açıklayacağız.

Kural olarak paraneoplastik artrit diyebilmek için artrit ile kanser tanısı arasındaki sürenin 2 yılı geçmemesi gerekmektedir. Olayların nasıl geliştiği

tam olarak bilinmemekle birlikte, tümör dokusundan salıverilen hormon, immünoglobülin, sitokin ve diğer medyatörler gibi ürünlerin bu duruma neden olabildiği düşünülmektedir.

Paraneoplastik artrit konusunda pek çok vaka bildirimi bulunmaktadır. Ancak bunlar içerisinde en derli toplu olanı bizim derlediğimiz 65 vakalık çok merkezli bir çalışma serisidir. Bu çalışmanın sonuçları gösteriyor ki hematolojik ve solid organ tümörleri paraneoplastik artrite neden olabilir. 26 vaka hematolojik malignite, 39 vaka solid tümör vakasından oluşmaktaydı. Vakaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Hematolojik maligniteler içerisinde akut miyeloblastik lösemi, non-Hodgkin lenfoma en sık görülen hematolojik maligniteydi. Solid tümör grubunda en çok 17 hasta ile akciğer kanseri en sık görüleniydi. Sonrasında meme kanseri 8 vaka ile sık görülen solid tümörlerdendi. Hematolojik ve solid tümörlere ait vaka dağılımı Tablo 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Paraneoplastik artrit vakalarının dağılımı

	Tüm Maligniteler n=65	Hematolojik Maligniteler n=26	Solid Maligniteler n=39	Erken Romatoid Artrit n=50
Yaş	50,2±15,3	42,4±16,9	55,3±11,6	42,7±12,3
Cinsiyet	43/22	17/9	26/13	13/37
Poliartrit	22	10	12	45
Oligoartrit	31	10	21	5
Monoartrit	12	6	6	0
Vaskülitik lezyon	55	2	3	0
ESR	58,5±31,9	55±34,2	60,9±30,6	31,5±22,1
CRP	65,1±85,5	76,2±115,4	57,1±55,4	17,3±24
LDH	611±1.126	943±1.626	345±239	311±108
ANA pozitifliği	10	4	6	11
RF pozitifliği	14	4	11	24
Anti-CCP pozitifliği	7	1	6	29

Tablo 4. Hematolojik maligniteler

Hematolojik maligniteler n=26	Histoloji
Akut miyeloblastik lösemi (7)	M3 (2), M4 (2), M5 (3)
Akut lenfoblastik lösemi (4)	
Miyelodisplastik sendrom (4)	
Kronik lenfoblastik lösemi (1)	
Lenfoma (7)	Hodgkin lenfoma (1) Non-Hodgkin lenfoma (6)
Multipl miyelom (3)	

Tablo 5. Solid tümörler

Solid Tümörler n=39	Histoloji
Akciğer kanseri 17	7 adenokarsinom, 3 epidermoid, 5 bilinmeyen, 1 bronkojenik, 1 küçük hücreli
Meme kanseri 8	2 adenokarsinom, 6 bilinmeyen
Mesane kanseri 3	1 transisyonel hücreli, 2 bilinmeyen
Prostat kanseri 2	2 adenokarsinom
Pankreas kanseri 2	2 bilinmeyen
Endometrium kanseri 1	Adenokarsinom
Kolon kanseri 1	Adenokarsinom
Koledok kanseri 1	Bilinmeyen
Tiroid kanseri 1	Papiller karsinom
Renal hücreli kanser 1	
Primeri bilinmeyen 1	Adenokarsinom
Kemik kanseri 1	Kondrosarkom

Bu çalışmada birçok maligniteyle paraneoplastik artrit birlikteliği tariflenmekle birlikte, eklem tutulum paternleri ve laboratuvar özellikleri de verilmiştir. Beklendiği üzere oligoartrit ve

monoartritler malignitelerde romatoid artrite kıyasla daha sık olarak görülmekte. Poliartritler ise özellikle hematolojik malignitelerde solid malignitelere göre daha sık karşımıza çıkmaktadır.

Laboratuvar özellikleri romatolojik hastalıklara oldukça benzemektedir. Akut faz reaktanları sedimantasyon ve C reaktif protein malignite grubunda romatoid artrite benzer bir dağılım sergilemiş. Yani akut faz reaktanları belirgin olarak yüksek saptanmış. Bu çalışmada laboratuvar olarak çok önemli bir ipucu saptanmış. Laktat dehidrogenaz enzimi özellikle lösemi lenfoma grubunda romatoid artrit ve solid tümörlere göre belirgin olarak yüksek saptanmış.

Otoantikör testlerine bakıldığında ise malignite grubunda yaklaşık %20 oranında romatoid faktör ve %10 oranında anti-CCP pozitifliği saptanmış. Ancak değerler 3 katı aşmamış yani düşük titrede pozitif olarak kalmış.

Literatürdeki bir başka geniş vaka serisi Fransızlara ait 26 vakalık seridir. 26 vakadan 6 vaka hematolojik kanserden oluşurken, 20 vaka solid tümörlerden oluşmaktaydı. En sık görülen solid malignite akciğer kanseriyken, non-Hodgkin lenfoma ve akut miyelositer lösemi en sık görülen hematolojik maligniteyi oluşturmaktaydı. Bu seride de hem hematolojik hem de solid malignitelerde akut faz reaktanları belirgin olarak yüksek saptanmıştı.

Gerçek hayatta karşımıza çıkan 2 vaka ile konuyu noktalamak istiyorum:

Vaka 1

23 yaşında erkek hasta. Son 1 haftadır olan yaygın ağrı ve sağ diz ve ayak

bileğinde ağrı, şişlik yakınmasıyla başvurdu. Yakınmaları özellikle geceleri artış gösteriyor. Ağrıdan geceleri uyuyamıyormuş. Diz, ayak bileği yanında inflamatuvar karakterde bel ağrısı tarifliyor. Son 1 haftadır sürekli olarak acile başvuran hasta inflamatuvar bel ağrısı nedeniyle romatolojiye başvuruyor.

Aslında inflamatuvar bel ağrısını anlatırken 40 yaş altı, en az 3 ay ve üzeri bel ağrısı olması kuralını ilk olarak belirtiyoruz. Ayrıca inflamatuvar bel ağrısı bu hastada olduğu gibi çok hızlı bir başlangıç göstermek yerine daha sinsi bir başlangıç sergilemektedir. Bu hasta için en önemli nokta inflamatuvar bel ağrısı kriterlerine uymayan taraflarının bulunmasıydı.

Fizik muayenesinde, sistemik değerlendirmesinde bir özellik yok. Ele gelen lenf nodu yok. Sağ ayak bileği ve sağ dizi şiş ve hassas, diğer eklemlerde bir özellik yok.

Laboratuvar testlerinde sedimantasyon 110 mm/saat, C reaktif protein: 134 mg/l, romatoid faktör negatif, anti-CCP negatif, anti-nükleer antikor negatif, Brucella negatif olarak saptandı. Sakroiliak eklem grafisinde belirgin sakroiliiti yoktu. Bu hastanın yakınmaları 2-3 haftalıktı ve inflamatuvar bel ağrısı ve oligoartriti mevcuttu. Bu tablo tipik olarak Spondiloartrit benzeri tabloydu ve sakroiliak MR istendi. MR sonucunda hastanın sakroiliiti yoktu; ancak iliak kanatta bilateral metastazı düşündüren bulgular saptandı. Bir aşama sonrasında istenen PET-BT ile yaygın kemik metastazı ve timik kitleyle uyumlu bulguları elde edildi. Sonrasında yapılan timik biyopsiyle tanısı Timik karsinoma olarak konuldu. Timik karsinoma için verilen tedavi sonrası

hastanın hem artrit hem inflamatuvar bel ağrısı bulguları hem de laboratuvar testleri belirgin olarak düzeldi.

Vaka 2

56 yaşında erkek hasta sol el bileği, sağ ayak bileği ve sol diz ekleminde ağrı, şişlik yakınması başlıyor. Şikayetinin 10. gününde dış merkezde değerlendiriliyor. O zaman bakılan elindeki tetkiklerinde sedimantasyon: 95 mm/saat, C reaktif protein: 125 mg/l, RF: 35 IU/L olarak bulunmuş. Romatoid artrit tanısıyla metotreksat 15 mg/hafta, leflunomid 20 mg 1x1 ve prednizolon 20 mg olarak başlanmış. Hastanın yakınmaları artarak devam etmiş. Yakınma başlangıcında romatoloji polikliniğimize başvurdu. Sol el bileği, sağ ayak bileği ve sol dizindeki artriti devam ediyordu. Sağ el bileğinde de artriti eklenmişti. Fizik muayenesinde el bileklerinde, sağ ayak bileği ve sol dizinde artriti mevcuttu. Sistemik değerlendirme normaldi. Ancak hastanın genel bir düşkünlük hali mevcuttu. Ayrıca hastaya gelmeden bir gün önce metilprednizolon 250 mg intravenöz olarak uygulanmış. Ancak buna rağmen eklem yakınmaları devam etmekteydi. Steroid eklem bulgularına çok iyi gelmektedir. Düşük doz steroidle dahi eklem yakınmalarında belirgin bir rahatlama beklenirken bu hastada rahatlama olmaması rahatsız ediciydi. Bu hastanın muayenesinde bizi rahatsız eden en önemli bulgusu artritlerinin yanındaki kaşık tırnak bulgusuydu. Yani bu hasta hipertrofik osteoartropatiye benziyordu. Son 2 ayda 12 kilo kaybı ve düşkün durumu da bunu destekliyordu aslında. Akciğer grafisi ve arkasından çekilen toraks tomografisi ile bu hastanın tanısını akciğer kanseri ve ona eşlik eden paraneoplastik artrit olarak koymuştuk.

Referanslar

1. Butler RC, Thompson JM, Keat AC. Paraneoplastic rheumatic disorders: a review. *J R Soc Med.* 1987 Mar; 80(3):168-72. Review.
2. Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000 Sep;14(3):515-33. Review. PubMed PMID: 10985984.
3. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet.* 2001 Jan 13;357(9250):96-100.
4. Gonçalves M, Terreri MT, Barbosa CM, Len CA, Lee L, Hilário MO. Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. *Sao Paulo Med J.* 2005 Jan 2;123(1):21-3. Epub 2005 Mar 31. Erratum in: *Sao Paulo Med J.* 2005 Mar 2;123(2):49.
5. Morel J, Deschamps V, Toussiot E, Pertuiset E, Sordet C, Kieffer P et al. Characteristics and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):244-7.
6. Naschitz JE, Rosner I. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy (excluding hypertrophic osteoarthropathy). *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Jan;20(1):100-5. Review.
7. Martínez-Lavín M, Bobadilla M, Casanova J, Attié F, Martínez M. Hypertrophic osteoarthropathy in cyanotic congenital heart disease: its prevalence and relationship to bypass of the lung. *Arthritis Rheum.* 1982 Oct;25(10):1186-93.
8. Daly BD. Thoracic metastases from nasopharyngeal carcinoma presenting as hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: scintigraphic and CT findings. *Clin Radiol.* 1995 Aug;50(8):545-7.
9. Nguyen S, Hojjati M. Review of current therapies for secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Clin Rheumatol* 2011; 30:7-13.
10. Evans TI, Nercessian BM, Sanders KM. Leukemic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994 24:48-56
11. Ueno Y, Manabe T, Shimizu S. Non-Hodgkin's lymphoma and polyarthritis. *Br J Rheumatol* 1995 34:293-297
12. Kisacik B, Onat AM, Kasifoglu T, Pehlivan Y, Pamuk ON, Dalkilic E, Donmez S, Bilge SY, Yilmaz S, Erdem H, Mercan R, Ozturk MA, Bes C, Soy M, Erten S, Cobankara V, Senel S, Oner FA, Direskeneli H, Yilmaz S, Yazici A, Emmungil H, Aksu K, Kul S, Cetin GY, Sayarlioglu M. Diagnostic dilemma of paraneoplastic arthritis: case series. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jul;17(6):640-5.



**Dr. Tuğba
İZCİ DURAN**



**Doç. Dr.
Metin ÖZGEN**

ANEVRİZMALARA ROMATOLOJİK YAKLAŞIM

Anevrizmalar, olması gereken damar lümen çapının %50'sinden daha geniş olan lokal dilatasyonlar olarak tanımlanır. Anevrizmalar her yaşta oluşabilmektedir. Anevrizmalar inflamasyon, enfeksiyöz ajanlar (örn; sifiliz, mikotik enfeksiyonlar), genetik yatkınlık (örn; Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu), ateroskleroz, yaş ile birlikte aortik duvar yapısında ortaya çıkan değişiklikler, proteolizis ve metalloproteinaz değişiklikleri nedeniyle oluşabilmektedir. Hastanın yaşı, cinsiyeti, laboratuvar tetkikleri, anevrizmaların yerleşim yerleri ve şekilleri ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Ateş yüksekliği, halsizlik, kilo kaybı ile başvuran hastada öncelikle enfeksiyöz ve inflamasyona bağlı nedenler akla gelmelidir. Genç yaş ve kadın hastada Takayasu arteriti öncelikli tanı olabileceği gibi, 50 yaşından büyük hastada dev

hücreli arterit akılda tutulmalıdır. Oral aft, genital ülser, eritema nodosum ve üveitin eşlik ettiği semptomlarla başvuran bir kişide Behçet hastalığına bağlı bir anevrizma olabileceği düşünülmelidir. Anevrizmaların karşımıza çıkabileceği romatolojik hastalıklara göz atacak olursak;

DEV HÜCRELİ ARTERİT: Dev hücreli arterit (DHA/GCA, ayrıca Horton hastalığı, kraniyal arterit ve temporal arterit olarak da bilinen) en sık görülen idiyopatik sistemik vaskülitir.¹ DHA bir granülomatoz panarterit olup aort ve majör dallarını tutabilen büyük ve orta çaplı damarların vaskülitidir. DHA için yaş en büyük risk faktörüdür. Hastalık hemen hemen her zaman 50 yaşından sonra ortaya çıkar ve insidansı 70 ile 79 yaşları arasında pik yapar.^{2,3}

Genellikle karotis arterin ekstrakraniyal dallarını etkiler. En korkulan komplikasyon görme kaybıdır ve DHA'nın kraniyal tutulumunun potansiyel bir sonucudur. Aynı zamanda, diğer "büyük damar" vaskülitisi olan Takayasu arteriti ile benzer histopatolojik özelliklere sahiptir. Sistemik semptomlar DHA'da sık görülür, vasküler tutulum yaygındır. Hastaların en az %25'inde büyük arterlerin -aorta ve aortanın majör dallarının- klinik olarak belirgin tutulumu gelişir. Pozitron emisyon tomografi taramaları, hastaların %80'inden fazlasında büyük arterlerin subklinik inflamasyonunu ortaya çıkarır.⁴ En sık etkilenen damarlar vertebral, karotis, subklavian, aksiller arterler ve aortadır. Alt ekstremitelerde de büyük damarların tutulumu bildirilmiştir. Distal subklavian, aksiller ve proksimal brakial arterlerin tutulması DHA için tipik bir bulgudur. Tutulan arterlerin stenoz, oklüzyon ve ektazisinin yanı sıra anevrizma ve diseksiyonları karşımıza çıkar.

Belirleyici semptomlar arasında geçici iskemik atak, serebrovasküler olay, ellerde iske mi, ilgili ekstremitelerde soğuk intoleransı, kollarda veya bacaklarda kladikasyo ve atipik olarak kuru öksürük vardır. İlgili ekstremitelerde dijital ülser ve nekroz, yeterli kollateral arter gelişmesi nedeniyle nadirdir. Aorta tutulumu torakal aort anevrizmasına yol açabilir ve DHA'da torakal aort anevrizması riski 17 kat, abdominal aort anevrizması riski 2,4 kat artmıştır.⁵ Torakal aorta anevrizması DHA tanısı konulduktan ortalama 7 yıl sonra gelişir, asemptomatik olabilir veya aortik regürjitasyona, miyokard enfarktüsüne veya diseksiyona neden olur. Abdominal aorta anevrizmaları torakal anevrizmalardan daha nadir olmakla birlikte, karşımıza çıkabilir. Pulmoner ve mezenterik arterlerin tutulumu hemen hemen hiç olmaz.

Görüntülemede, DHA'daki üst ekstremitte arteriyel tutulumu karakteristik olarak bilateral dir. Tipik bulgu uzun bir segmentte damar lümeninin daralmasıdır.⁶ Damar duvarı, aterosklerozun eksantrik görünümünün aksine, çevresel olarak etkilenir.

TAKAYASU ARTERİTİ (TAK): Aort ve majör dallarını etkileyen granülomatoz inflamasyondur ve bu nedenle büyük damar vaskülitleri olarak sınıflandırılır. Hastalar başlangıçta konstitüsyonel semptomlarla başvurabilir; ancak daha sonra vasküler hasarla ilişkili semptomları ortaya çıkabilir. Hastalar tipik olarak genç kadınlardır ve başlangıç yaşı genellikle 10 ile 40 yaş arasındadır.^{7,8}

İnflamasyon, torasik veya abdominal aort ve dalların bir kısmına lokalize olabilir veya tüm arteri tutabilir. Hastalık ekspresyonunda

belirgin bir değişkenlik olmasına rağmen (muhtemelen coğrafi farklılıklardan),⁹ başlangıçtaki vasküler lezyonlar sıklıkla sol orta veya proksimal subklavian arterde ortaya çıkar. Hastalık ilerledikçe, sol karotis, sol vertebral, brakiosefalik, sağ orta veya proksimal subklavian arter, sağ karotis, sağ vertebral arterler ve aort da etkilenebilir. Abdominal aort ve pulmoner arterler hastaların yaklaşık %50'sinde rol alır.¹⁰

Arter içindeki inflamatuvar süreç, arterlerin tutulan kısımlarında stenoz, oklüzyon veya anevrizmalara ve bu da çok çeşitli semptomlara neden olabilir. Sıklıkla nabız yokluğu, üfürüm, kladikasyon, hipertansiyon ve nedeni bilinmeyen ateş yüksekliğiyle karşımıza çıkar ve hastaların sedimentasyon ve C reaktif protein (CRP) değerleri genellikle yüksektir.

POLİARTERİTİS NODOZA (PAN): Çok küçük kan damarlarını (örn. kapillerler) tutmayan, tipik olarak kaslar arteriyelleri ve orta büyüklükteki arterleri tutmasıyla karakterize sistemik nekrotizan bir vaskülitir.^{11,12} Diğer bazı vaskülitlerin aksine (örneğin; mikroskopik polianjiit, Wegener granülomatozu, Churg-Strauss sendromu), antinötrofil sitoplazmik antikorlarla (ANCA) ilişkili değildir ve granülomatöz inflamasyon oluşmaz. En sık 6. dekatta görülmekte¹³⁻¹⁵ ve erkeklerde 1.5 kat daha fazla saptanmaktadır.

PAN vakalarının çoğu idiyopatikdir; ancak hepatit B virüs enfeksiyonu, hepatit C virüs enfeksiyonu ve tüylü hücreli lösemi bazı vakaların patogeneğinde önemlidir.^{16,17} PAN hemen hemen her organı tutabilir; ancak akciğerleri tutmaması tipiktir. Bu hastalık özellikle cilt, periferik sinirler, gastrointestinal sistem, kalp ve böbrekler

gibi bazı organları etkilemektedir. Hastalar arasında yaygın şikayet miyalji, artrit, periferik sinir enfarktı, testislerde iskemi veya mezenterik vaskülitten kaynaklanan bir tür ağrıdır.

Böbrek en sık tutulan organdır ve sıklıkla değişken derecelerde böbrek yetmezliği ve hipertansiyona yol açar. Ek olarak, renal arter anevrizmalarının rüptürü perirenal hematomlara neden olabilir. Şiddetli vaskülitli hastalarda birden fazla renal enfarktüs de gelişebilir.

Karın ağrısı, mezenter arteritli hastalarda erken bir semptomdur.¹⁸ Rahatsızlık aralıklı veya sürekli olabilir ve yemeklerden sonra en belirgindir ("bağırsak anjini"). Yiyecek alımının azalması ve/veya malabsorpsiyon nedeniyle kilo kaybı olabilir. İlerleyici hastalık barsak enfarktüsüne ve perforasyona neden olabilir.¹⁹ Görülebilecek diğer gastrointestinal semptomlar arasında mide bulantısı, kusma, melena, kanlı veya kanlı olmayan ishal ve hayatı tehdit eden gastrointestinal kanama sayılabilir.²⁰ Akut kolesistit veya apandisit andıran nadir sunumlar, sırasıyla kistik veya apandisiyal arterle sınırlı akut vaskülitten kaynaklanmaktadır.¹⁸ Nadir de olsa segmental pankreas enfarktüsü ve nekrotizan pankreatit görülebilir.²¹

Koroner arter hastalığına bağlı aşırı miyokard enfarktüsü nadir görülmekle birlikte, miyokard iskemisi koroner arterlerin stenoz veya oklüzyonundan kaynaklanabilir.²²

PAN'da vasküler damar inflamasyonu çarpıcı şekilde segmentaldir; arteriografide özellikle renal, mezenterik ve hepatik arter dallarında 1-5 mm çapında sakküler veya

fusiform mikroanevrizmalar (%30-60) ve arterlerde stenotik bulgular görülür. Parankim içi mikroanevrizmalar PAN için patognomiktir. Mezenterik ve renal anevrizmaların birlikteliği PAN tanısını güçlendirir. Anevrizmalarda oluşabilecek rüptür, hayatı tehdit edici kanamalara neden olabilir.

BEHÇET HASTALIĞI (BH): BH tipik olarak hem arteriyel hem de venöz sistemi ve her büyüklükteki damarları (küçük, orta ve büyük) tutmasıyla bilinir. BH en çok genç erişkinlerde görülür. Hastalar tipik semptomlar geliştiğinde 20'li veya 30'lu yaşlarındadır. BH'nin nedeni bilinmemekle birlikte, vakaların coğrafik dağılımı, çevrenin, genlerin veya her ikisinin etkili olduğunu düşündürmektedir. Genetik çalışmalar İpek Yolu boyunca yaşayanlarda ve Asya kökenlilerde yaklaşık %50'sinde HLA-B51 allelinin çarpıcı şekilde yüksek prevalansını ortaya koymuştur. Ancak, bu gen batı ülkelerindeki BH ile ilişkili değildir. BH tanısı olan birinci dereceden bir akrabaya sahip olmak hastalık riskini artırmaktadır.^{23,24}

Tekrarlayan oral aftlar ve genital ülser, oküler hastalıklar, cilt lezyonları, gastrointestinal tutulum, nörolojik hastalıklar, vasküler hastalıklar veya artrit dahil olmak üzere çeşitli sistemik belirtilerle karakterize edilir. BH'nin çoğu klinik belirtisinin vaskülit nedeniyle olduğuna inanılmaktadır. Vasküler tutulum, Behçet hastalarının en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Damar tutulumunun genç ve erkek hastalarda daha sık olduğu ve kadınlara göre daha ciddi seyir gösterdiği yapılan çok sayıda çalışmanın ortak sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle, pulmoner arter

anevrizmasında mortalite yaklaşık %25'tir ve bu nedenle erken tanı önemlidir.²⁵ Arter hastalığı en sık olarak küçük damar vaskülitidir, fakat orta ve büyük damarlar da etkilenebilir.

Behçet hastalarının yaklaşık üçte birinde büyük damar vasküler tutulumu görülür.²⁶ Bu hastalarda perivasküler ve endovasküler inflamasyon hem arterlerde hem de venlerde hemoraji, stenoz, anevrizma ve trombüs oluşumuna neden olabilir. En sık karotis, pulmoner, aort, iliak, femoral ve popliteal arterler etkilenir; serebral ve renal arterler nadiren tutulur.²⁷ Koroner arter vaskülitine bağlı akut miyokard enfarktüsü ve koroner arter anevrizmaları oluşabilir; ancak nadir görülür.

Pulmoner arterlerin büyük proksimal kollarını içeren pulmoner arter anevrizmaları, Behçet hastalığında en sık görülen pulmoner vasküler lezyondur ve Behçet sendromu dışındaki hastalıklarda nadir olarak görülür.²⁵ Hemoptizi en sık görülen semptomdur; öksürük, nefes darlığı, ateş ve plöretik ağrı diğer semptomların belirtileridir.^{28,29} Pulmoner embolinin yanlış tanısı, altta yatan inflamatuvar büyük damar vaskülitinin atlanması ve sonrasında uygulanacak antikoagülasyon mortal sonuçlara yol açabilir.²⁸ Akciğer grafisi ve ekokardiyografide pulmoner arter anevrizmalarından şüphelenilse de bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyogram, MR anjiyogram veya düz anjiyografi, pulmoner arter anevrizmalarının tanımlandığı olağan görüntüleme yöntemleridir. Akciğer enfarktüsü sık görülmez. Hemoptizi, pulmoner arter bronş fistülünün sonucu olabilir ve sıklıkla başka yerlerde venöz trombozla birlikte bulunur.³⁰

Periferik tromboflebit ile ilişkili pulmoner arter trombozları ve anevrizmaları Hughes-Stovin sendromu olarak bilinir ve bu sendrom en sık Behçet hastalığında görülür.³¹⁻³³

Venöz tromboz ile sonuçlanan venöz hastalık arteriyel tutulumdan daha sık görülür ve sıklıkla BH'nin erken bir özelliğidir. Daha sık yüzeysel ve derin ven trombozuna ek olarak, superior ve inferior vena kava oklüzyonu, Budd-Chiari sendromu, dural sinüs trombozu ve diğer venöz obstrüktif lezyonlar görülebilir.

Behçet hastalığında renal tutulum diğer vaskülitlerde olduğundan daha az görülür ve sıklıkla daha az şiddetlidir. Her ne kadar üriner anormallikler (proteinüri ve/veya hematüri) hastaların yaklaşık %10'unda ortaya çıksa da ciddi böbrek hastalığı nadirdir.³⁴ AA amiloidoz, glomerülonefrit, vasküler hastalık (çoğunlukla renal arter anevrizmaları) ve interstisyel nefrite bağlı böbrek hasarı nadir olarak bildirilmiştir.³⁵

İMMÜNOGLOBÜLİN G4 İLE İLİŞKİLİ HASTALIK (IgG4-İH): IgG4 ile ilişkili hastalık, birçok malign, enfeksiyöz ve inflamatuvar bozukluğu taklit eden bir protean durumdur. Yüksek serum IgG4 seviyelerinin yanı sıra etkilenen dokularda belirgin IgG4 pozitif plazma hücre infiltrasyonu ve fibroz ile karakterize sistemik bir hastalıktır ve steroid tedavisine iyi yanıt verir.^{36,37} IgG4-İH vakalarının yaklaşık %50-80'i 50 yaş üstü erkeklerdir. Etiyolojisi henüz bilinmemektedir ve otoimmünite ile ilişkisini gösteren net bir kanıt yoktur. IgG4-İH otoimmün pankreatit, Mikulicz sendromu, Küttner tümörü, Reidel tiroiditi, sklerozan kolanjit, pulmoner inflamatuvar psödotümör, lenfadenomegali

ve retroperitoneal fibroz gibi çeşitli sistemik organlarda saptanmıştır.³⁶ Tip 2 yardımcı T hücreleri, anevrizma ile sonuçlanan plazma infiltrasyonu ve vasküler düz kas hücre apoptozisi ile aortite veya arterite neden olabilir.³⁸ Yüksek kan basıncı altındaki proksimal büyük arterler birçok vasküler düz kas hücresi içermesi nedeniyle anevrizmaların çoğunlukla büyük arterlerde gelişiyor olması açıklanabilir. IgG4 ile ilişkili inflamatuvar anevrizmalar, arkus aorta,³⁸ torasik aorta,³⁹ koroner arter,⁴⁰ superior mezenterik arter ve iliak arterlerde meydana gelir.⁴¹ Soliter anevrizmalar IgG4 ile ilişkili hastalıkta sıklıkla görülür, fakat multipl sistemik anevrizmaların görülmesi beklenmez.

İnflamatuvar abdominal aort anevrizmaları (IAAA'lar) IgG4 ile ilişkili vasküler lezyonların en sık etkilenen bölgesidir. IAAA, aort duvarının belirgin kalınlaşması, özellikle adventisya fibrozisi ve sayısız inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize abdominal aort anevrizmasının (AAA) özel bir alt tipidir.⁴² Bu durum çoğunlukla retroperitoneal ve perianevrizmal fibroz ile birliktedir. 'İdiyopatik' asendan aortit vakalarının yaklaşık %10'undan IgG4-İH sorumlu gibi görünmektedir. Torakal aortada diseksiyon ve anevrizma oluşumu gibi komplikasyonlara neden olabildiği bilinmektedir. Torakal aortanın ana dallarının tutulumu, IgG4-İH'de Takayasu arteriti ve dev hücreli arterit gibi büyük damar vaskülitlerine oranla daha az görülür.³⁹

İliak arterdeki lezyonlar abdominal aorttakilere benzerken, koroner arter ve superior mezenterik arter lezyonları olan birçok olgu, arteriyel lümende genişleme olmaksızın arter çevresinde

kitle oluşumuyla karakterize periarterit göstermektedir. Periferik arterlerde, sakküler anevrizmaların yaygın olduğu ve arter duvarının kalınlaşmasının önemsiz olduğu IgG4 ile ilişkili femoral/popliteal arter anevrizması bildirilmiştir.

ATEROSKLEROZ: Ateroskleroz, büyük ve orta büyüklükteki arterlerin intimadaki aterom plaklarıyla karakterizedir. Arteriosklerozun en sık görülen şeklidir. Aterom plaklar, lipit yüklü makrofajlardan (köpük hücreleri) oluşan yağlı çizgiler olarak başlar. Bu süreç çocuklukta başlar; ancak bütün yağlı çizgiler plaklara ilerlemez. Oluşan plaklar genellikle kalsifikasyona uğrar. Ateroskleroz için risk faktörleri; ileri yaş, erkek ve postmenopozal kadın, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve aile öyküsüdür.⁴³

Aterom plakları en yaygın olarak büyük elastik arterler (örneğin aort, karotisler, iliaklar) ile büyük ve orta musküler arterlerde (örneğin; koroner, renal, alt ekstremiteler, mezenterik ve serebral damarlar) oluşur. Dallanma noktalarında ve büyük dalların lümenlerinde en belirgindir. Aterom plaklarının büyümesiyle damarlarda stenoz ve iske mi, plak rüptürü nedeniyle trombus oluşumuyla iske mi, enfarktüs veya distal emboli, altta yatan basınç atrofisine bağlı anevrizmal dilatasyonlar gelişebilir. Sıklıkla torasik veya abdominal aort anevrizması, kommon iliak arter anevrizması, popliteal arter anevrizması karşımıza çıkmaktadır.⁴⁴

Aterosklerozun, aort ve majör dallarının tüm inflamatuvar hastalık formlarından daha fazla lezyonun nedeni olması muhtemeldir. Aterosklerozun vaskülitten ayırt edilmesi, gençlerde daha kolay olabilir; ancak birçok

hastada zordur. Daha uzun, daha pürüzsüz, kalsifiye olmayan lezyonlar aterosklerotik olmayan hastalıkların daha karakteristik özelliğidir. Bununla birlikte, ateroskleroz, pozitron emisyon tomografisinde (PET) bir dereceye kadar inflamasyon ve artmış sinyal ile ilişkili olabilir ve lezyonları değerlendirirken lümen özellikleri tam olarak güvenilir değildir. Ayrıca, büyük damar vaskülitli hastalarda da ateroskleroz gelişebildiği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, öncelikle anevrizmaların romatizmal nedenlere bağlı olabileceği unutulmamalı ve bu hastalar romatizmal hastalıklar için gözden geçirilmelidir. Yukarıda da belirtilen çeşitli romatizmal ipuçları tanıya ulaşmada yardımcı olabilir. Ancak bu durum her zaman kolay olmayabilir. Deneyimli radyoloji uzmanları ve romatolog arasındaki iyi iletişimin bu zorlukları aşmada yardımcı olabileceği unutulmamalıdır.

Referanslar

1. Gonzalez-Gay, M.A. and C. García-Porrúa, Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects. Medicine, 1999. 78(5): p. 292-308.
2. Salvarani, C., et al., Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. Arthritis Care & Research, 2004. 51(2): p. 264-268.
3. Gonzalez-Gay, M.A., et al., Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. Medicine, 2007. 86(2): p. 61-68.
4. Blockmans, D., et al., Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2006. 55(1): p. 131-137.
5. Evans, J.M., W.M. O'Fallon, and G.G. Hunder, Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis: a population-based study. Annals of internal medicine, 1995. 122(7): p. 502-507.

6. KLEIN, R.G., et al., Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Annals of Internal Medicine*, 1975. 83(6): p. 806-812.
7. Lupi-Herrera, E., et al., Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *American heart journal*, 1977. 93(1): p. 94-103.
8. Arend, W.P., et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis & Rheumatism*, 1990. 33(8): p. 1129-1134.
9. Cid, M.C., et al., Large vessel vasculitides. *Curr Opin Rheumatol*, 1998. 10(1): p. 18-28.
10. Yamada, I., et al., Pulmonary artery disease in Takayasu's arteritis: angiographic findings. *AJR. American journal of roentgenology*, 1992. 159(2): p. 263-269.
11. Falk, R.J., et al., Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Annals of Internal Medicine*, 1990. 113(9): p. 656-663.
12. Sato, O., Polyarteritis and microscopic polyangiitis. *Rheumatology*, 2003.
13. Mahr, A., et al., Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Care & Research*, 2004. 51(1): p. 92-99.
14. Watts, R., et al., Epidemiology of vasculitis in Europe. *Annals of the rheumatic diseases*, 2001. 60(12): p. 1156-1157.
15. Watts, R.A., et al., Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2000. 43(2): p. 414-419.
16. Guillevin, L., et al., Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine*, 2005. 84(5): p. 313-322.
17. Ramos-Casals, M., et al., Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol*, 2009. 36(7): p. 1442-8.
18. Pagnoux, C., et al., Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine*, 2005. 84(2): p. 115-128.
19. Zizic, T.M., J.N. Classen, and M.B. Stevens, Acute abdominal complications of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa. *The American journal of medicine*, 1982. 73(4): p. 525-531.
20. Levine, S.M., D.B. Hellmann, and J.H. Stone, Gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa (1986-2000):: Presentation and outcomes in 24 patients. *The American journal of medicine*, 2002. 112(5): p. 386-391.
21. Flaherty, J. and E.L. Bradley, 3rd, Acute pancreatitis as a complication of polyarteritis nodosa. *Int J Pancreatol*, 1999. 25(1): p. 53-7.
22. Kastner, D., M. Gaffney, and T. Tak, Polyarteritis nodosa and myocardial infarction. *The Canadian journal of cardiology*, 2000. 16(4): p. 515-518.
23. Akpolat, T., et al., Familial Behçet's disease. *The European journal of medicine*, 1992. 1(7): p. 391-395.
24. Koné-Paut, I., et al., Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *The Journal of pediatrics*, 1999. 135(1): p. 89-93.
25. Hamuryudan, V., et al., Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *The American journal of medicine*, 2004. 117(11): p. 867-870.
26. Koc, Y., et al., Vascular involvement in Behçet's disease. *The Journal of Rheumatology*, 1992. 19(3): p. 402-410.
27. Smith, E.L. and Y. Yazici, Clinical manifestations and diagnosis of Behçet's syndrome. 2016, Uptodate.
28. Uzun, O., T. Akpolat, and L. Erkan, Pulmonary vasculitis in Behçet disease. *Chest*, 2005. 127(6): p. 2243-2253.
29. Seyahi, E., et al., Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine*, 2012. 91(1): p. 35-48.
30. Erkan, F., A. Gül, and E. Tasali, Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax*, 2001. 56(7): p. 572-578.
31. Hamuryudan, V., et al., The menacing pulmonary artery aneurysms of Behçet's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*, 2004. 22: p. S1-S3.
32. Erkan, D., et al., Is Hughes-Stovin syndrome Behçet's disease? Clinical and experimental rheumatology, 2004. 22: p. S64-S68.
33. Bennji, S.M., et al., Recurrent pulmonary aneurysms: Hughes-Stovin syndrome on the spectrum of Behçet disease. *Chest*, 2017. 152(5): p. e99-e103.

34. Altıparmak, M., et al., Glomerulonephritis in Behçet's disease: report of seven cases and review of the literature. *Clinical rheumatology*, 2002. 21(1): p. 14-18.
35. Akpolat, T., et al. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2002. Elsevier.
36. Kamisawa, T., et al., IgG4-related disease. *The Lancet*, 2015. 385(9976): p. 1460-1471.
37. Stone, J.H., Y. Zen, and V. Deshpande, IgG4-related disease. *New England Journal of Medicine*, 2012. 366(6): p. 539-551.
38. Ishida, M., et al., IgG4-related inflammatory aneurysm of the aortic arch. *Pathology international*, 2009. 59(4): p. 269-273.
39. Kasashima, S., et al., A clinicopathologic study of immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the thoracic aorta. *Journal of vascular surgery*, 2010. 52(6): p. 1587-1595.
40. Ikutomi, M., et al., Giant tumorous lesions surrounding the right coronary artery associated with immunoglobulin-G4-related systemic disease. *Cardiology*, 2011. 120(1): p. 22-26.
41. Kasashima, S., et al., A clinicopathologic study of immunoglobulin G4-related disease of the femoral and popliteal arteries in the spectrum of immunoglobulin G4-related periarthritis. *Journal of vascular surgery*, 2013. 57(3): p. 816-822.
42. Walker, D., et al., Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta. *British Journal of Surgery*, 1972. 59(8): p. 609-614.
43. Robbins SL, Kumar V, Abbas AK et-al. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. W.B. Saunders Company.2010. ISBN: 1416031219
44. Vascular and Interventional Radiology: The Requisites, 2e (Requisites in Radiology). Saunders. ISBN:0323045847. Read it at Google Books - Find it at Amazon



Yrd. Doç. Dr.
Servet Yolbaş

PORFİRYALAR

Vaka 1

32 yaşında kadın hasta, şiddetli karın ve sırt ağrısıyla acile başvurdu. Daha önce hiçbir şikayeti yokken, 9-10 gündür giderek şiddetlenen halsizlik ve konsantrasyon güçlüğü yaşadığını ifade ediyor. Bu şikayetlerine 3 gün önce başlayan ve gittikçe şiddetlenen karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri eklenmiş. Ek olarak, kol ve bacaklarda uyuşma ve yürüme güçlüğü geliştiğini ifade ediyor. 2 gün önce başvurduğu acil serviste çok etkili ağrı kesici ilaçlar yapılmasına rağmen çok az fayda gördüğünü ifade ediyor. Özgeçmişinde oral kontraseptif kullandığını ve 10 gündür sıkı diyetle girdiğini ifade ediyor. Ek olarak son 3 yılda 4 kez karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleriyle acile başvurmuş. Cerrahi bir problem saptanmamış. Fizik muayenede Nabız Dakika Sayısı (NDS): 135/Ritmik, TA: 160/100 mmHg, batın rahat, defans/ribaunt/ele gelen kitle yoktu. Kas gücü alt ve üst ekstremitelerde 4/5'ti. Diğer muayeneleri normaldi.

Tetkiklerinde akut faz yanıtı, CBC ve TİT normal geldi. Biyokimyasal tetkiklerinde sodyum düşüklüğü ve hafif karaciğer (KC) enzim yüksekliği (Na: 128 mEq/L, AST: 56 IU/L, ALT: 48 IU/L) dışında normaldi. Ayakta direkt batin grafisinde subileus dışında bulgu yoktu. Batin ultrasonu normaldi. Cerrahi acil patoloji düşünmedi. Hastaya NSAİİ ve narkotik analjezik tedavisi yapıldı, fakat fayda görmedi. Hasta acilde yatarken konvülsiyon geçirdi. Hastanın idrarı ilk alındığında (taze iken) normal rengine iken bir tüpe alınıp güneş ışığında bekletildiğinde yavaşça kırmızıya doğru karardığı görüldü. Taze 10 cc spot idrar alındı, porfobilinojen (PBG) ve idrar kreatinin değerleri alındı. İdrar PBG/kreatinin oranı 152 mg/g (PBG referans aralığı 0-2 mg, gram kreatinin başına), olarak ölçüldü. Hastada karın ağrısı, nöropsikiyatrik bulgular, hiponatremi ve PBG yüksekliği olması üzerine akut intermitan porfiriya tanısı konuldu. Hastaya hidrasyon (%10 Dx + %0.45 NaCl), analjezik ve hem infüzyonu (3 mg/kg, 4 gün) tedavisi verildi. Bu tedaviyle şikayetleri gerileyen hasta 2 yıldır semptomsuz takip edilmekte olup, belli aralıklarla PGB, ALA, CBC, metabolik panel ve hepatik testler, ferritin ve demir testi bakılmaktadır. Ayrıca hepatoselüler karsinom (HSK) riski nedeniyle 6 ayda bir ultrasonografi ve serum alfa-fetoprotein ölçümleri yapılmaktadır.

Vaka 2

58 yaşında erkek hasta, eller ve yüzde deri döküntüsü, halsizlik ve yorgunluk şikayetiyle başvurdu. 1.5 yıldır güneş gören yerlerde su toplayan yaraların (büllöz lezyon) açıldığını, iyileşirken koyu renk ve ciltte sertlik (skar) oluşturduğunu ve özellikle güneş gören yerlerde (özellikle de el sırtı ve yüzde) daha fazla olduğunu ifade ediyor. Cildinin çok hassas olduğunu,

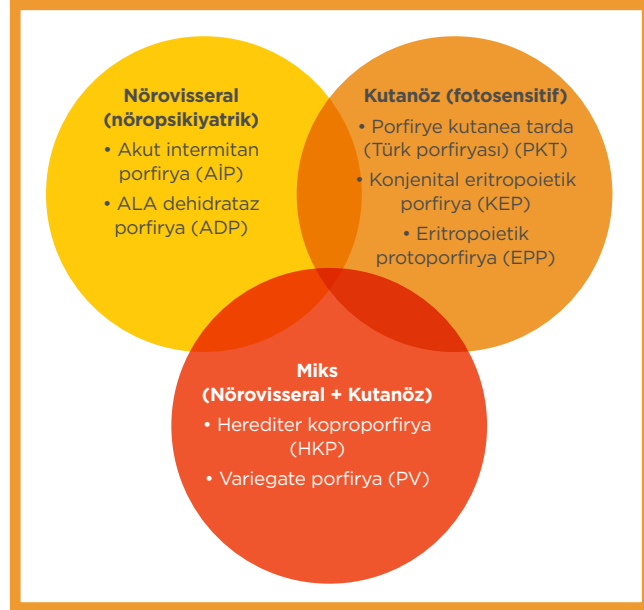
ufak sürtünmelerin bile yaraya yol açtığını ifade ediyor. Ayrıca özellikle yüzünde aşırı kılınma gelişmiş. Ek olarak idrarın koyu renkte (kırmızı/kahverengi) geldiğini ifade ediyor. Hasta her akşam düzenli alkol aldığını ifade ediyor. Fizik muayenede yüz ve ellerde büllöz lezyonlar, multipl atrofik, sklerotik plaklar, hipo-hiper pigmentasyon, yüzde hafif hipertrikoz ve kafada birkaç bölgede skatrisyel alopesi saptandı. Ek olarak sarı-beyaz renkli morfeaya benzer indüre plaklar görüldü. Diğer organ ve sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde hemogram, ESR, CRP, ANA, RF ve TİT normal geldi. AST 144 IU/L, ALT 97 IU/L GGT 419 IU/L, LDH 273 IU/L, ALP 137 IU/L ve ferritin 625 ng/ml olarak saptandı. Hepatit C, hepatit B ve HIV testleri negatifti. Hemokromatoz gen mutasyon çalışmaları negatif çıktı. İdrar üroporfirin (/kreatinin) 880 µg/gr, (normal 0-30 µg/g) olarak geldi. Tipik cilt bulguları olan, ferritin yüksek, otoantikörleri negatif ve idrar üroporfirini yüksek olan hastaya porfiriya kutanea tarda tanısı konuldu. Hastaya haftada iki kez 200 mg hidroksiklorokin başlandı. Güneşten korunması ve güneşten koruyucu krem kullanması önerildi. Tedaviyle semptomlarında gerileme oldu.

PORFİRYALAR

Hem sentezinde görevli enzimlerin genetik veya edinsel olarak eksikliği sonucu porfirinlerin ve bunların öncü moleküllerinin vücutta artmasıyla çeşitli doku ve sistemlerde hasar oluşturması sonucu gelişen bir metabolik hastalık grubudur. Porfiriya, eski Yunancada mor pigment anlamına gelir. Porfirinlerin ultraviyole (UV) ışıkla koyu pembe/mor bir floresans vermesi nedeniyle bu isim verilmiştir. Prevalans 100.000'de 0.5-10 arasında değişmektedir.

Klinik olarak akut porfiryalar, kutanöz porfiryalar ve miks porfiryalar olarak 3 gruba ayrılır. Oluşum yerine göre ise hepatik (akut ve non-akut) ve eritropoetik olarak 2 gruba ayrılır (Şekil 1, Tablo 1,6). Bu hastalıkların nadir görülmesi, farklı klinik fenotiplerinin bulunması ve ortaya çıkan semptomların başka hastalıklarda da görülebilmesi nedeniyle tanı ve tedavisinde gecikmeler olabilmektedir.

Şekil 1. Porfiryalarda klinik sınıflandırma³



Tablo 1. Porfiryalarda defekt yerine göre sınıflandırma

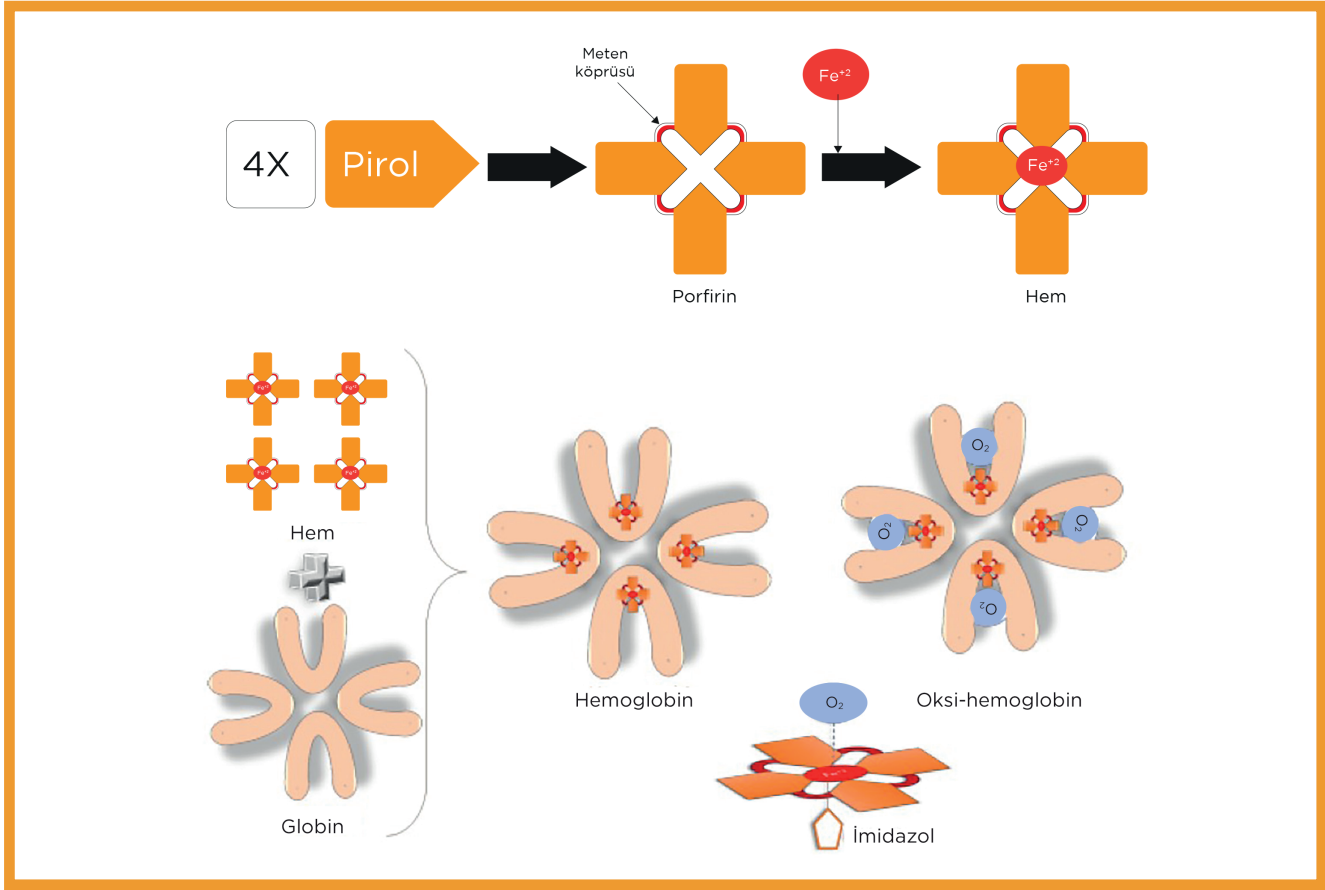
ETYOPATOGENEZ: Kanımızda 5 milyon/mm³

Porfiryaları enzim defektlerinin oluşum yerine göre sınıflandırma:

- 1. Eritropoetik porfiryalar**
 - a. Konjenital eritropoietik porfiriya (KEP)
 - b. Eritropoietik protoporfiriya (EPP)
- 2. Hepatik porfiryalar**
 - a. Akut intermitan porfiriya (AİP)
 - b. Porfiriya kutanea tarda (PKT)
 - c. Variegate porfiriya (PV)
 - d. Herediter koproporfiriya (HKP)

eritrosit olup, her bir eritrosit içinde de 500 milyon hemoglobin vardır. Hemoglobin 4 adet hem ve 4 globülin (2 alfa ve 2 beta) zincirinin birleşmesiyle oluşur. Porfirin yapısı süksinil CoA + glisin ile başlayan ve 7 enzimin rol aldığı bir süreç sonucunda oluşur. Bu porfirin yapısı (protoporfirin IX) ise 8. enzim olarak görev gören ferroşelataz vasıtasıyla 1 demir (Fe+2 =Ferröz) elementiyile birleşerek hem yapısını oluşturur. Her bir hem molekülü 1 oksijen molekülü bağlar (Şekil 2). Hemoglobin bir taraftan dokular arasında oksijen ve karbondioksit transferinde görev görürken, diğer taraftan hidrojen iyonlarını (1 hemoglobin 2 H+ bağlayabilir) bağlayarak asit baz dengesinin sağlanmasında görev alır. Bir hemoglobin molekülü yapısında 4 oksijen bağlama noktasına bağlı O₂ sayısı arttıkça O₂'ye olan afinitesi artar. Hemoglobinin oksijene afinitesi parsiyel O₂ basıncının düşük olduğu, pH'ın düşük olduğu, ısının yüksek olduğu ve 2-3-DPG'nin yüksek olduğu periferik dokularda düşükken, bu parametrelerin tersi olduğu akciğerde afinite yüksektir.^{1,2}

Hem, hemoglobinin yanında diğer birçok hemoprotein (miyogloblin, sitokromlar, katalaz, peroksidaz vb) yapısında yer alır. Hem içeren proteinler, oksijen taşınması, elektron transferi ve kataliz gibi temel ve çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahiptir. Hemoglobinin sentez ve metabolizmasında bozukluklar farklı hastalıkların oluşmasına yol açar. Globülin yapısındaki genetik bozukluklar talasemilere ve eritrositlerde dismorfik değişikliklere sebep olur. Hemoglobin yapısındaki porfirin ve demir metabolizma bozuklukları değişik hastalıklara yol açabilmektedir.



Şekil 2. Hemoglobin sentezi; 4 pirol halkasının 4 meten köprüsüyle birleşmesiyle porfirin oluşur. Porphirin 1 demirle birleşerek hem oluşur. 4 hem molekülü 4 globülin zinciriyle (2 alfa ve 2 beta) birleşerek hemoglobini oluşturur.

Hem biyosentez yolağındaki 8 enzimin dördü (ilk ve son 3 enzim) mitokondride, diğer 4 enzim ise sitozolde bulunur. Bu enzimlerin herhangi birindeki fonksiyon kusuru bir çeşit porfiryaya neden olabilir. Aminolevülinik asit (ALA) sentaz hem sentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir. Bu enzim son ürün olan hem tarafından negatif geri bildirimle inhibe edilmektedir. Akut nöropsikiyatrik bulgusu olan porfiryaların tedavisinde bu enzimin inhibe edilmesi tedavinin temelini oluşturur (Şekil 3).

ALA ve porfobilinojen (PBG) gibi erken prekürsörlerin biriktiği akut porfiri atakları sırasında karın ağrısı, periferik nöropati,

otonom nöropati ve psikoz gibi nörolojik bulgular ön plandadır. Hem sentez yolağının geç substratlarının birikimi ile karakterize kutanöz porfirilerde ise fotosensivite ile karakterize cilt lezyonları esas klinik bulguları oluşturur (Şekil 3).

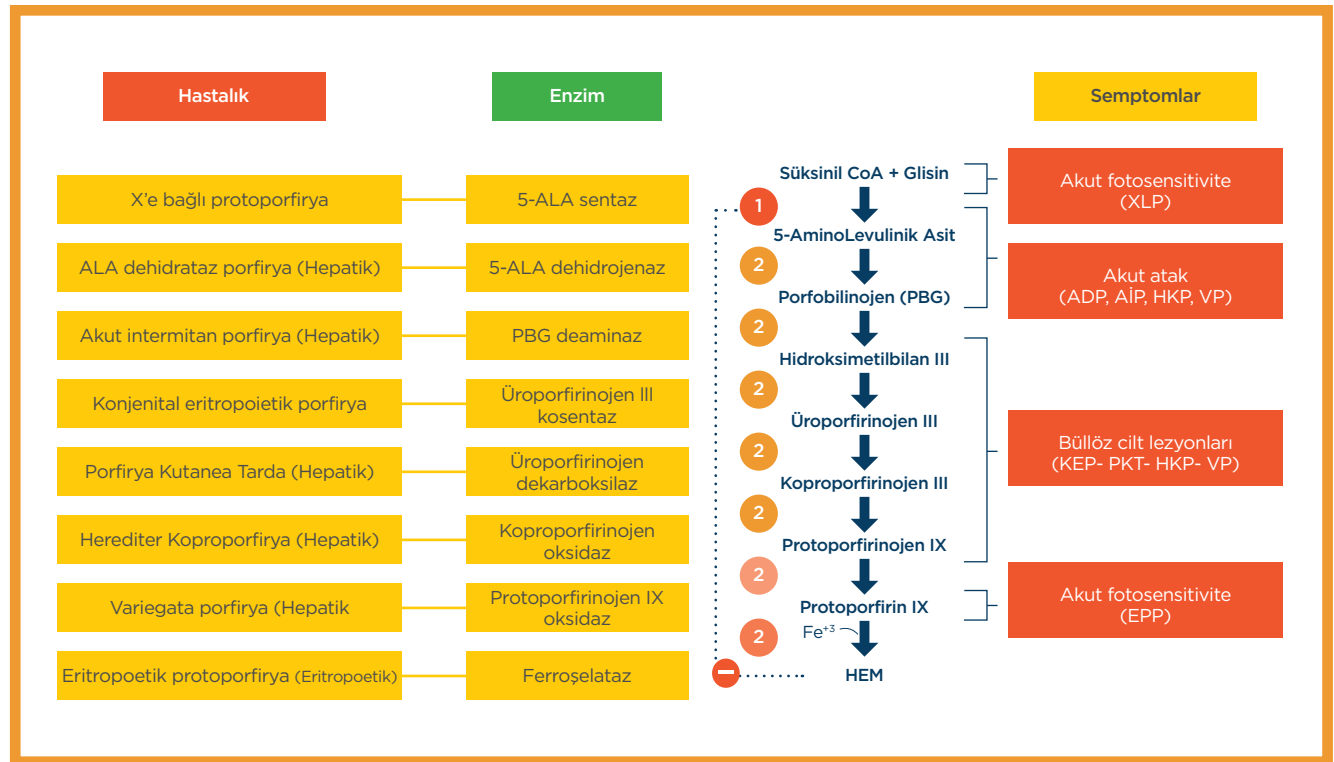
Porfirinler UV ışıkla karşılaştığında oksijenle birleşerek toksik radikaller oluşturur. Bu durum cilt lezyonlarının oluşmasında rol alır. Abdominal ağrı ve nöropsişik belirtilerin sebebi ilk basamaklardaki artmış moleküllerin (ALA ve PBG) abdominal sinirlere ve santral sinir sistemine toksik etki yapmasıdır. Bu etkinin patogenezi hala belirsizdir; ancak ALA'nın, sinirler

üzerinde doğrudan etkiyle veya yapısal olarak GABA'ya (gama-aminobutirik asit) benzediği için reseptörlerle etkileşime girerek veya serbest radikaller ve reaktif oksijen molekülleri oluşturarak sinirler üzerinde toksik etkiler yaptığı düşünülmektedir.

Bazı ilaçlar (barbitüratlar, kalsiyum kanal blokerleri, antibiyotikler, sülfasalazin, hormonlar, vb), alkol, hormonal değişiklikler, açlık veya stres gibi çevresel faktörler bu enzim aktivitelerini değiştirerek akut atağı tetikleyebilmektedir. Bunu en tipik örneği ülkemizde 1950 yıllarında tarım ilacı olarak kullanılmış olan heksaklorobenzene maruz kalmış buğdayla beslenen çocuklarda

çok sayıda edinsel porfiriya kutanea tarda vakası görülmüş ve literatüre Türk porfiryası olarak girmiştir.

KLİNİK: Akut porfiryaların klinik özelliklerinin çoğu merkezi, periferik ve otonom sinir sistemleri üzerindeki etkilerden kaynaklanmaktadır. Akut porfiryalar atak şeklinde nörovisseral semptomlarla başvurur. Bu bulguların en sık görüleni intermitan karın ağrısıdır. Karın ağrısına genellikle bulantı, kusma ve kabızlık eşlik eder. Karın ağrısı nöropatik kökenlidir ve sıklıkla peritonit bulguları yoktur. Batın rahattır, defans ve ribaunt yoktur. Otonom nöropatiye bağlı HT ve taşikardi görülebilir. Periferik nöropati en sık nörolojik yakınma olup, kas güçsüzlüğü ve



Şekil 3. Hem sentez basamakları, ilişkili porfiryalar ve semptomları. Hem sentezinde erken prekürsörler biriktiğinde nöropsikiyatrik bulgular (akut porfiryada) ön planda iken, geç substratların birikimi ise cilt lezyonlarının oluşumuna (kutanöz porfiryada) yol açar. 1, 6, 7 ve 8. enzimler mitokondride, geri kalanlar (2-5. enzimler) sitoplazmada yer alır.^{1,2}

yaygın parestezi şeklinde kendini gösterir. Ekstremitelerde (özellikle üst ekstremitelerde) proksimallerinde simetrik motor nöropati tipiktir ve nadiren hızlı bir şekilde ilerleyerek tetraparezi, inkontinans, idrar retansiyonu, yutma güçlüğü ve solunum yetmezliği yapabilir. En korkulan komplikasyonu diyafram güçsüzlüğüne bağlı solunum yetmezliğidir. Ek olarak ajitasyon, konfüzyon, halüsinasyonlar ve depresyon gibi psikiyatrik semptomlar beklenir. Akut intermitan porfiryada güneşte bekletilen idrarın renginin kırmızıya doğru koyulaştığı görülür (Tablo 2,3, Şekil 6).^{1,2}

Kutanöz porfiryalarda ise cilt bulguları eritropoetik protoporfiryadaki gibi güneşe maruz kalan yerlerde 30 dakika içinde ağrı, eritem ve ödem şeklinde olabileceği gibi, diğer kutanoz porfiryalarda olduğu gibi uzun süre güneşe maruz kalan el

ve yüz gibi yerlerde büllöz lezyonlar, sklerodermiform lezyon, mutilan lezyon, frajilite, hipo/hiperpigmentasyon, saçlı deride alopesi ve oküler lezyonlar (skleromalazi) görülebilir. Konjenital eritropoetik porfiryada dişlerde karakteristik kırmızı-kahverengi renklenme (eritrodonti) görülür (Tablo 2,3).^{1,2}

LABORATUVAR: Tanı tipik klinik semptomların varlığında, belirli laboratuvar testleriyle doğrulanmalıdır. Laboratuvar tetkikleri biyokimyasal testler, enzim aktivitesi tayini ve genetik çalışmaları içerir. Hiponatremi hastalık varlığından şüphelenmek açısından önemlidir. Porfiryadan şüpheniildiğinde klinik bulgular göre idrar ALA, PBG ve porfirin, fekal ve plazma porfirin ve eritrosit PBG deaminazı içeren kapsamlı testler önerilmektedir (Şekil 4).

Tablo 2. Akut ve kutanoz porfiryaların klinik bulguları³

Akut porfiryalar	Kutanöz porfiryalar
Nörovisseral semptomlar - Karın ağrısı (atak şeklinde) - Nörolojik bozukluklar - Psikiyatrik semptomlar - Renkli (kırmızı) idrar	Cilt bulguları - Akut fotosensitivite (ışığa maruz kalan ciltte eritem, ödem ve ağrı). - Kronik fotosensitivite (Güneşe maruz kalan el ve yüz gibi yerlerde büllöz lezyonlar, sklerodermiform lezyon, mutilan lezyon, frajilite, hipo/hiperpigmentasyon ve saçlı deride alopesi)
Akut porfiryalar:	Kutanöz porfiryalar:
1. ALA dehidrojenaz porfiryası 2. Akute intermitan porfiryası 3. Mix (Hereditör koproporfiryası/ Variegate porfiryası)	1. Eritropoetik porfiryası* 2. Konjenital eritropoetik porfiryası 3. Porfiryası kutanea tarda bulunur. 4. Mix (Hereditör koproporfiryası/ Variegate porfiryası)

Tablo 3. Akut porfiryası atağının klinik özellikleri⁴

AKUT PORFİRYA ATAĞININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ	
Otonomik nöropati bulguları	
Karın ağrısı* (peritonit bulgusu yok)	>%90
Bulantı, kusma	%65
Konstipasyon	%65
Taşikardi	%75
Sistemik hipertansiyon	%45
Periferik nöropati bulguları	
Ekstremiteler, sırt, göğüs, boyun ve kafa ağrı	%60
Parezi	%55
Respiratuvar paralizi	%15
Santral sinir sistemi tutulum bulguları	
Ajitasyon, konfüzyon, halüsinasyonlar, depresyon	%50
Konvülsiyon	%15

Akut porfiriya şüphesi olan bir hastada ilk yapılacak test (1. basamak tarama testi) idrarda PBG ölçümüdür. Semptomatik bir hastada normal idrar PBG konsantrasyonu, akut porfirinin en yaygın 3 formunu (ADP hariç) dışlar. Bir atak sırasında idrar ALA ve PBG normalse, akut porfiri (ADP de dahil) dışlanmış olur. PBG için 10 ml taze spot idrar alınmalı. İdrara koruyucu katılmamalı ve uzun süre ışığa maruz kalmamalıdır. Kısa süreli ışığa maruziyet sonucu çok değiştirmez. Kantitatif bir yöntem tercih edilmeli ve sonuç PBG'nin kreatinin konsantrasyonuna oranı (gram kreatinin başına PBG) olarak ifade edilmelidir. PBG/kreatinin için normal referans aralığı 0-2 mg/g'dır. İdrarda veya plazmada yükselmiş PBG seviyeleri akut porfiriya özgüdür. Akut atak sırasında, artış normal üst sınırının 10 kat üzerindedir (>20 mg/g). İdrarda PBG konsantrasyonu hereditör koproporfiya (HKP) ve variegate porfiryada (VP) bir veya iki hafta içinde normale düşer. Bu 2 hastalığın atlanmaması için akut porfiryalarda tanı koydurucu örneklerin hastanın semptomatik olduğu dönemde alınması önerilmektedir. AİP'de semptomlar geçtikten sonra bile yıllarca belirgin bir şekilde yüksek kalabilir. Plazma ALA, akut ataklarda klinik seyrinin hassas bir belirteçidir; ancak test sadece belirli uzman laboratuvarlarda yapılabilmektedir. İdrar ALA ve idrar porfirin konsantrasyonları akut ataklarda artmıştır. Özellikle HKP ve VP'de idrarda ALA ve PBG artışı, AİP'ye göre daha az belirgindir ve daha hızlı bir şekilde kaybolur. Bu nedenle HKP ve VP'de idrar total porfirinleri, ALA ve PBG'den daha uzun süre yüksek kalabildiği için, akut porfirilerin değerlendirilmesinde idrar total porfirinlerinin değerlendirilmesi gerekebilir. İdrar porfirin taraması akut porfiriya özgü değildir ve bir dizi başka

nedenlerle yükselebilir. Bu nedenle total idrar porfirinlerinde nonspesifik artışların sık olduğu da akılda tutulmalıdır. İdrar ALA genellikle PBG'yi yansıtır ve fakat kurşun toksisitesi veya ADP şüphesi olmadıkça nadiren ek bilgi sağlar. Anürik hastalarda serum PBG ölçülerek tanı konulabilir. Akut porfiriya benzeri klinikle başvuran hastalarda akut atak sırasında idrarda ALA, PBG (normal veya çok az (<2 kat) artmışsa) ve total porfirin düzeyleri normal ise akut porfiriya düşünülmez ve başka etyolojileri aramak gerekir. Akut porfiryaların kendi arasında ayırıcı tanı için eritrositlerde HMBS aktivitesi, idrar PBG, idrar ALA, idrar porfirinleri, fekal porfirin ve plazma porfirinleri (ikinci basamak biyokimyasal testler) faydalı bilgiler sağlar (Şekil 4)^{1,2}

Yeni başvuran semptomatik bir hastada akut porfirinin tipini belirlemek için plazma ve fekal porfirin analizi gerekir. Yetişkin hastalardaki en değerli tanısal metotlardan biri maksimal plazma floresans emisyonunun gösterilmesidir. ≥ 624 nm'de emisyon tepe noktasına sahipse VP, <624 nm'de emisyon tepe noktasına sahipse AİP ve HKP düşünülmelidir. Fekal porfirinlerin analizi AİP ve HKP'nin ayırt edilmesine izin verir. Fekal porfirin oranını yüksek olması HKP lehinedir.^{1,5}

Kutanöz porfiriya için tarama testleri (1. basamak test), spesifik semptomlara göre değişir. Büllöz kronik cilt fotosensitivitesi varsa total plazma porfirin seviyesi yüksek çıkar. Bu test normalse, büllöz kronik cilt fotosensitivitesine neden olan deri porfiryaları etkin şekilde dışlanır. Akut fotosensitivite şeklinde semptoma yol açan kutanöz porfiriler (EPP/XLP) için eritrosit protoporfirin testi daha spesifiktir. Total plazma porfirin seviyesi yüksek ise

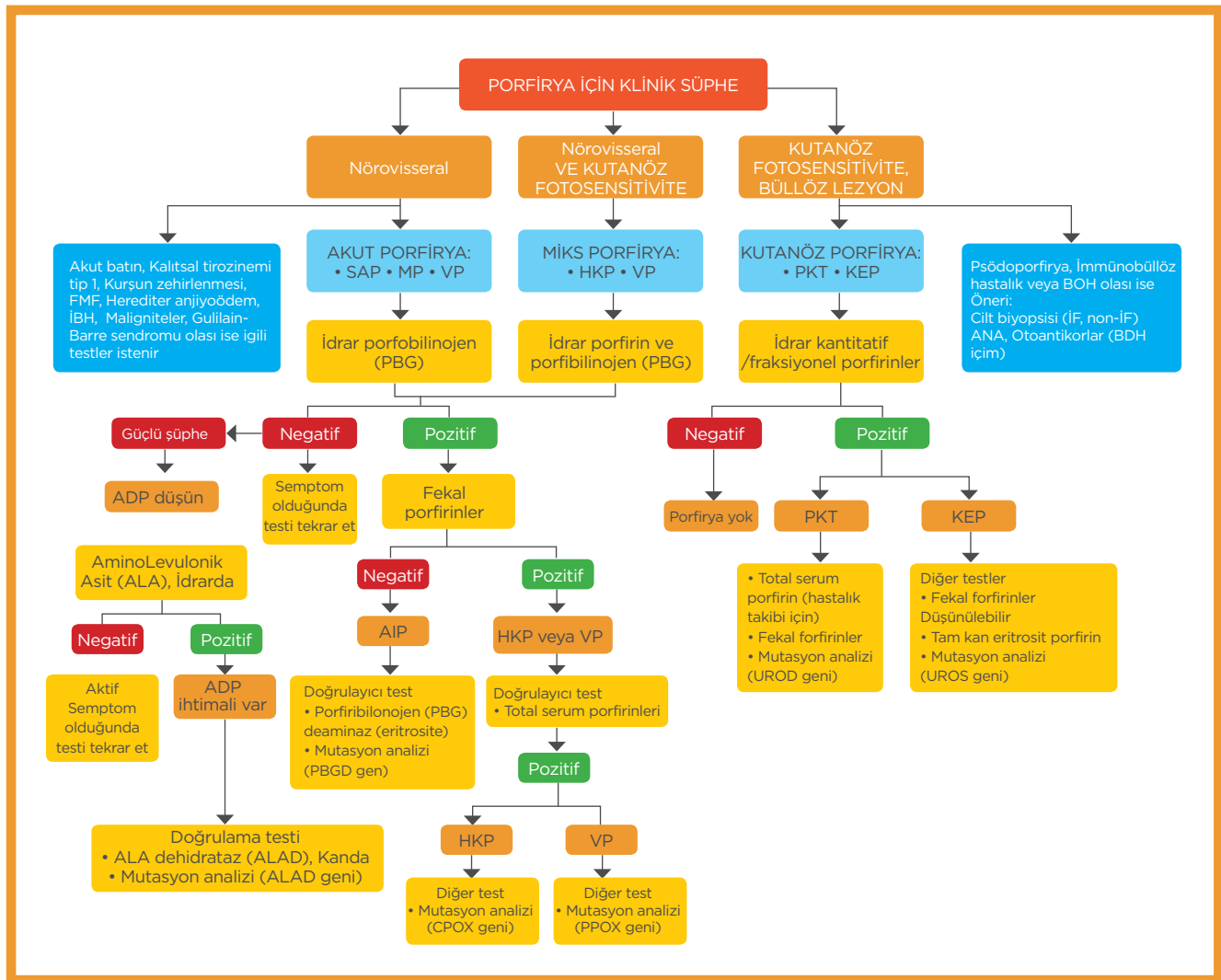
ayırıcı tanı için daha fazla test yapılması gerekebilir. İdrar ALA ve PBG testi kutanöz porfiryalar için bir katkı sağlamaz. Kutanoz porfirilerin kendi arasında ayırıcı tanısı için idrar porfirinleri, eritrosit porfirinleri ve plazma floresans emisyon tepe değeri (ikinci basamak biyokimyasal testler) bakılmalıdır (Şekil 4).⁵

Porfiryalar için biyokimyasal testlerin yanı sıra tanıyı doğrulamak için genetik test önerilebilmektedir. Her porfiryaya türü için

neden olan genler bakılabilmektedir. Fakat genetik bozukluk saptanan hastaların küçük bir kısmında porfiryaya kliniği geliştiğini unutmamak gerekir. Ek olarak genetik testler genetik danışmanlık ve ağır klinik formlar ve miks porfiryalar için değerli bilgiler vermektedir.⁵

Porfiryalarda İzlem:

Akut porfiryası olan veya sporadik veya tekrarlayan atakları olan hastalar belli aralıklarla PBG ve ALA ölçümü,



Şekil 4. Porfiryalar için laboratuvar testleri. ADP; Aminolevülinik asit dehidrataz eksikliği porfiryası, AİP; Akut intermitan porfiryası, KEP; Konjenital eritropoietik porfiryası, EPP; Eritropoietik protoporfiryası, HKP; Hereditör koproporfiryası, PKT; Porfiryaya kutanea tarda, VP; Variegate porfiryası, İF; immünflörosan.¹⁶

CBC, metabolik panel, hepatik testler, serum ferritini ve demiri bakılmalıdır. Hepatoselüler karsinom (HSK) riski karaciğer ultrasonografisi ve serum alfa-fetoprotein ölçümleri yapılmalıdır.⁶

PKT tedavisi, terapi tipine bağlı olarak serum ferritini veya plazma veya idrar porfirin testiyle izlenmelidir. EPP veya XLP'li hastalarda her yıl yapılan CBC, ferritin ve karaciğer fonksiyon testiyle birlikte eritrosit ve plazma porfirin ölçümleri ve serum 25-hidroksi D vitamini düzeyi bakılmalıdır.⁶

TANI

Spesifik olmayan bulgular ve normal laboratuvar bulguları nedeniyle, akut porfiriyanın tanısı yıllarca konulamamaktadır. Erken tanı porfiryadan şüphelenmek önemlidir. Tanı tipik klinik varlığında, belirli biyokimyasal testlerle

konulur. Gerektiğinde enzim aktivitesi tayini ve genetik çalışmalarla tanı desteklenir (Şekil 4). İntermitan karın ağrısıyla başvuran hastalarda uzun süredir devam eden yaygın kas güçsüzlüğü ve ellerde daha belirgin nöropatik yakınmalar ve laboratuvarında hiponatremi olması akut porfiryalar için en önemli uyarıcıdır. Ek olarak karın ağrısı ile birlikte hipertansiyon ve taşikardi (otonom nöropati bulguları) akut porfiryaya düşündürür. Porfiryalar genetik hastalıklardır, bu nedenle aile öyküsünün olması da önemlidir.¹

Özetle karın ağrısıyla başvuran bir hastalarda açıklanamayan kronik intermitan karın ağrısı, hiponatremi ve/veya nöropsikiyatrik özelliklerin eşlik ettiğinde akut porfiri tanısı her zaman akılda tutmalıdır. Tanıda ilk basamağın klinik şüphe olduğunu akılda tutmak gerekir.

Tablo 4. Porfiryalarla ayırıcı tanıya giren hastalıklar

Karın ağrısı	Kutanöz semptomlar
- Akut batın - Kalıtsal tirozinemi tip I - Kurşun zehirlenmesi - Ailevi Akdeniz Ateşi (akut atak) - Hereditör anjiyoödem - İnflamatuvar barsak hastalıkları - Enteropatik artritis - Maligniteler	- Epidermolizis bülloza - Dermatit herpetiformis - Pemfigus - Pseudoporfiryaya - Stevens-Johnson sendromu - Toksik epidermal nekroliz - Polimorf ışık erüpsiyonu - Bağ dokusu hastalıkları (SLE, skleroderma, inflamatuvar miyopatiler vb)
Nörolojik semptomlar	
- Guillain-Barre sendromu ve nöbetleri - Depresyon - Konvülsiyon - İnflamatuvar miyopatiler	

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda karın ağrısı, nöropsikiyatrik semptomlar ve cilt lezyonlarına yol açan birçok hastalık girmektedir (Tablo 4). Porfiryalarda muayenede peritonit bulguları beklenmez. Akut porfiryaların ayırıcı tanısına Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) gibi otoinflamatuvar hastalıklar, vaskülitler ve enteropatik artrit gibi romatizmal hastalıklar girerken, kutanöz porfiryaların ayırıcı tanısına ise özellikle fotosensitif cilt lezyonlarına yol açan sistemik lupus eritematozus ve dermatomiyozit girmektedir. Bununla birlikte inflamatuvar hadiselerde beklenen lökositoz ve yüksek akut faz yanıtı bu hastalarda sıklıkla normaldir. Ek olarak bağ dokusu hastalıklarında ve vaskülitlerde pozitif beklenen ANA ve spesifik otoantikörler porfirilerde negatif beklenir.^{2,4}

Kurşun zehirlenmesi ve kalıtsal tirozinemi tip I, AİP'ye benzer şekilde, karın ağrısı gibi nörovisseral şikayetlerle birlikte yüksek

porfirin ve ALA seviyesine neden olabilir. Guillain-Barre sendromu ve nöbetleri, AİP'ye benzer bulgulara yol açsa da PBG artışı beklenmez.

Cilt semptomlarının kutanöz porfiryalara benzer olduğu durumlar arasında pemfigoid, pemfigus, psödo porfiriya, epidermolizis bulloza, dermatit herpetiformis ve diğer bağ dokusu hastalıkları bulunur. Cilt biyopsisinde porfiryalarda immün birikim beklenmez.

TEDAVİ

Porfiryaların tedavisi hastalığın tipine ve şiddetine göre şekillenmektedir. Akut porfiriya atağında tedaviye ivedilikle başlanmalıdır. Tedavi hidrasyon ve hem tedavisi ile beraber semptomatik tedavi ve korucu tedavileri içerir. Kutanöz porfiryalarda ise mekanik ve medikal fotoprotektif önlemler, hidroksiklorokin ve gereğinde flebotomi içerir (Tablo 5).^{1,2}

Tablo 5. Porfiryalarda tedavi

Akut porfiriya atak tedavisi	Porfiriya kutanea tarda tedavisi
- Akut porfiri için risk oluşturan ilaçlar kesilir - Sıvı tedavisi (%10 Dx + %0.45 NaCl), - Antiemetik ajanlar - Analjezik ajanlar - Antiepileptik ilaç (gerekli ise) - İntravenöz hem (3-4 mg/kg, 4 gün, büyük ven veya santral venden yavaş infüzyon şeklinde)	- Alkol, tütün ve östrojen kısıtlaması - Flebotomi yoluyla hepatik demirin düşürülmesi, - Oral demir şelatör (deferasiroks 250 - 500 mg / gün, 3-8 kez) Hedef serum ferritin seviyesi (<20 ng/ml) 6 ila 8 hafta sonra, idrar ve plazma üroporfirin seviyeleri düşer ve cilt lezyonları temizlenir. - Haftada iki kez, hidroksiklorokin (100 mg, 1x1) veya klorokin (125 mg 1x1) - Hepatit C eşlik ediyorsa anti-viral tedavi

Tablo 6. Porfiriya alt tipleri ve klinik özellikleri

ALA dehidrataz eksikliği porfiriya (Hepatik) - Otozomal resesif - Son derece nadir - Belirtiler AİP ile benzerdir. - Fotosensitivite yoktur - İdrarda aminolevülinik asit (ALA) artışı olur (PBF normaldir)	Hereditör koproporfiriya (Hepatik) - Otozomal dominant - AİP benzeri nöropsikiyatrik bozukluk olur - Karın ağrısı + fotosensitivite (nadir) beraber olur. - İdrar ve dışkıda Koproporfirin III artar
Akut intermitan porfiriya (Hepatik) - Otozomal dominant - En sık görülen porfiriya tipidir - Ateş olmadan akut başlangıçlı karın ağrısı (bazen sırt veya göğüsten başlayan) ile karakterizedir. Mide bulantısı, kusma, kabızlık, taşikardi ve hipertansiyon eşlik eder. Nöropsikiyatrik bozukluklar (mental değişiklikler, konvülsiyon vb) eşlik edebilir. - Şarap kırmızısı idrar (idrardaki okside olmuş porfobilinojene bağlı) - Uyumsuz ADH salımına bağlı hiponatremi - Cilt etkilenmez, fotosensitivite yoktur - İdrarda PBG ve ALA atılımı artar	Variegata porfiriya (Hepatik) - Otozomal dominant - AİP benzeri nöropsikiyatrik semptomlar + fotosensitivite (sık) beraber görülür. - Dışkıda proto ve koproporfirinojen - İdrarda akut dönemlerde ALA ve porfobilinojen artar
Konjenital eritropoietik porfiriya (Eritropoietik) - Otozomal Resesif, çok nadir görülür - İdrar kırmızı renk karakteristik özelliğidir - Çocukluğun erken dönemlerinde fotosensitivite - Deri lezyonları, aşırı kılınma ve dişlerde renk değişikliği (eritrodonti=Dişlerde kırmızı-kahverengi görünüm) - Splenomegali ve hemolitik anemi - Nörolojik semptomlar bulunmaz - İdrarda ve dışkıda üroporfirin I ve koproporfirin I atılımı artar	Eritropoietik protoporfiriya (Eritropoietik) - Otozomal dominant - Yetişkinlerde üçüncü en sık porfiriya iken, fakat çocuklarda en sık porfiryadır - Akut fotosensitivite (güneşe maruz kaldıktan birkaç dakika sonra akut cilt ağrısı ve kabarcıklar olmadan kızarıklık, yanma ve kaşıntı karakterize, Tekrarlayan ataklar sonrasında deride kalıcı renk değişimi, kalınlaşma ve lineer skarlar) - Genellikle bebeklik ve çocuklukta kendini gösterir, ancak başlangıçta klinik bulguların olmaması tanıyı yıllarca geciktirebilir - Eritrosit hücrelerde, plazmada protoporfirin artar. Gayta ve safrada protoporfirin yüksek
Porfiriya kutanea tarda (Hepatik) - Otozomal dominant, - Porfiryaların en yaygın tipi %80 sporadik (edinsel), %20 hereditördür - Kronik büllöz/dejeneratif fotosensitivite (güneşe maruz kalan bölgelerinde fotosensitivite, büllöz eripsiyonlar, blister, skar, pigmentasyon, aşırı kılınma ve deride fragilité) ile karakterizedir - Karın ağrısı ve nörolojik bulgular beklenmez - İdrarda üroporfirin I ve III çıkar >%50'sinde hemokromatozis için mutasyon → KC-S →HCC riski yüksek - Tetikleyiciler (Aşırı alkol alımı, Aşırı demir alımı, Aşırı östrojen alımı)	X'e bağlı eritropoietik protoporfiriya - Akut fotosensitivite (EPP gibi) - Genellikle bebeklik ve çocuklukta kendini gösterir, ancak başlangıçta klinik bulguların olmaması tanıyı yıllarca geciktirebilir

ADP; Aminolevülinik asit dehidrataz eksikliği porfiri, AİP; Akut İntermitan porfiri, KEP; Konjenital eritropoietik porfiriya, EPP; Eritropoietik protoporfiriya, HKP; Hereditör koproporfiriya, PKT; Porfiriya kutanea tarda, VP; Variegata porfiriya, XLP; X'e bağlı eritropoietik protoporfiriya, İF; immünofloresan

ÖZET

Hem sentezinde görevli enzimlerin eksikliği sonucu porfirin veya bunların öncü moleküllerinin birikmesi sonucu gelişen bir metabolik hastalık grubudur. Porfiryalar nadir görüldüğünden ve klinikleri non-spesifik olduğundan tanı ve tedavisinde ciddi gecikmeler olabilmektedir. Klinik olarak akut porfiryalar, kutanöz porfiryalar ve miks porfiryalar olarak 3 gruba ayrılır. Akut porfiryalarda aminolevülinik asit (ALA) ve porfobilinojen (PBG) gibi erken prekürsörlerin birikimine bağlı nörovisseral bulgular gelişir. Akut porfiryaya atağında karın ağrısı, periferik nöropati, otonom nöropati ve psikoz bulgular önde gelen nörovisseral bulgulardır. Sıklıkla hiponatremide tabloya eşlik eder. Kutanöz porfiryalarda ise hem sentez yolağının geç substratlarının birikimine bağlı akut ve kronik (büllöz/dejeneratif) fotosensitiviteyle karakterize cilt lezyonları esas klinik bulguları oluşturur. Akut porfiryaya atağının tanısında idrar PGB seviyesinin yüksekliği tanısaldır. İstisna olarak ALA dehidrojenaz eksikliğine bağlı porfiryada, PGB yüksekliği olmadan, ALA yüksekliği beklenir. Kutanöz porfiryalarda ise idrar fraksiyonel porfirin seviyesi yüksek saptanır. Porfiryaların ayırıcı tanısına birçok hastalık girmektedir. Akut porfiryaların ayırıcı tanısına ailevi Akdeniz ateşi (AAA) gibi otoinflamatuvar hastalıklar, vaskülitler ve enteropatik artrit gibi romatizmal hastalıklar girer. Kutanöz porfiryaların ayırıcı tanısına ise özellikle fotosensitif cilt lezyonlarına yol açan sistemik lupus eritematozus ve dermatomiyozit girmektedir. Porfiryaların erken tanı ve tedavisi hastalığa bağlı komplikasyonların gelişimini önlemek açısından önemlidir ve tanının ilk basamağını klinik şüphe oluşturur.

Referanslar

1. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. Br J Haematol. 2017;176:527-8.
2. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. N Engl J Med 2017;377:862-72.
3. <https://emedicine.medscape.com/article/1389981-overview#a6>
4. Bloomer JR, McGuire BM. Intermittent unexplained abdominal pain: is it porphyria? Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5: 1255-8
5. <https://porphyriafoundation.org/healthcare-professionals/diagnosis-and-testing>
6. <https://arupconsult.com/content/porphyrias>



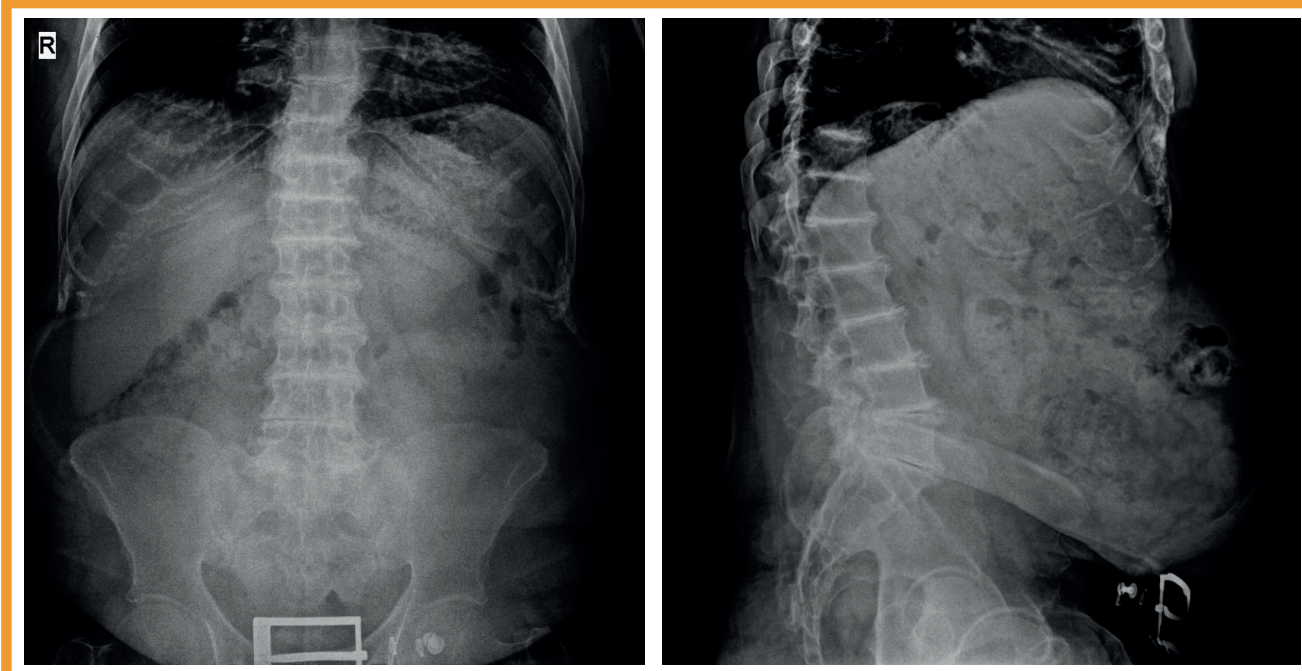
Prof. Dr.
Süleyman Serdar Koca

ALKAPTONÜRİ

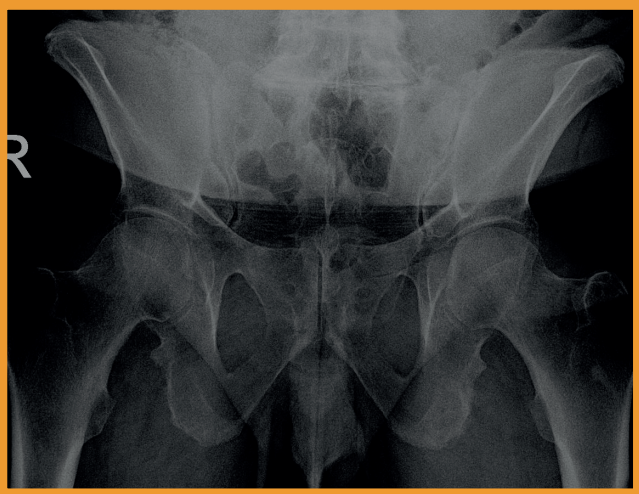
Olgu

54 yaşındaki erkek hasta sağ diz eklemінде mekanik karakterli ağrı ve bel hareketlerindeki kısıtlılık yakınması ile başvurmuştu.

Hastanın bel ağrısı inflamatuvar karakterde değildi. Spondilartritler (SpA) ile uyumlu olabilecek hastalıklar, hem hastada hem de aile bireylerinde yoktu. Fizik bakıda, lomber vertebra hareketleri kısıtlıydı. Schober testi 2 cm olarak tespit edildi. FABERE ve FADIR hareketleri kısıtlıydı. HLA-B27 testi negatifti. Lomber vertebra direk grafilerinde intervertebral disklerde kalsifikasyonlar ve disk ara mesafesinin daraldığı görüldü (Şekil 1). Aksiyel SpA olasılığı açısından çekilen sakroiliak eklem grafisinde sakroiliitin olmadığı görüldü (Şekil 2).



Şekil 1. Lomber vertebra AP ve lateral grafilerinde intervertebral disk mesafesi azalmış ve intervertebral disklerde kalsifikasyon tespit edilmiştir.

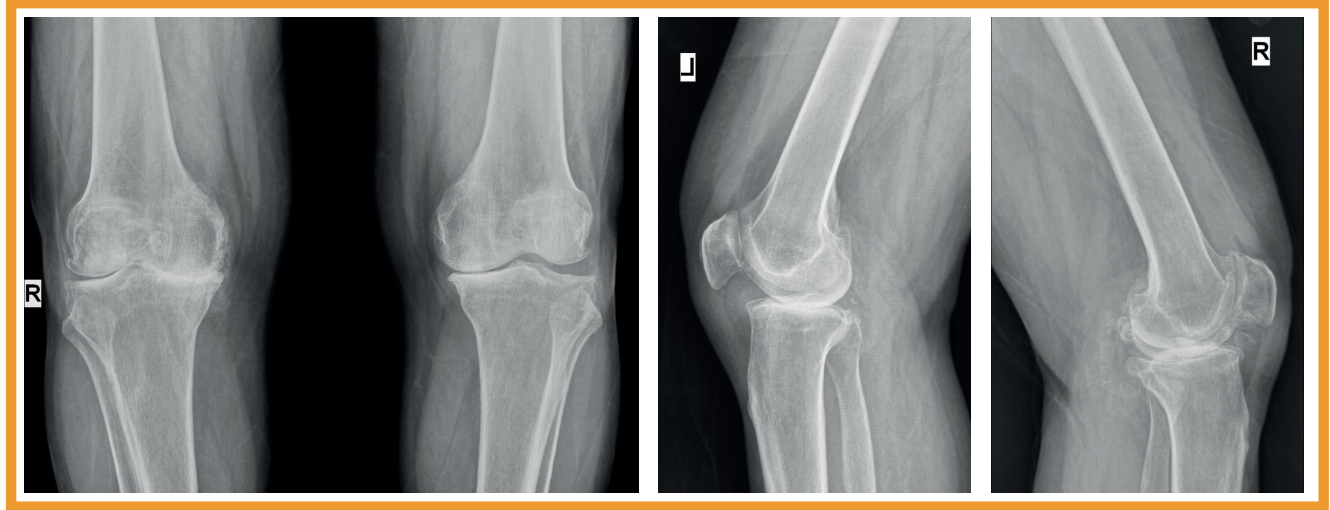


Şekil 2. Sakroiliak eklem grafisinde sakroiliite ait bulgu gözlenmemiştir.

Hasta sağ dizinde daha belirgin olmak üzere her iki dizinde mekanik karakterli ağrı tanımlıyordu. Ayakta kaldığında, merdiven inerken ağrılarının daha fazla olduğunu ve istirahat ederse ağrısının azaldığını ifade

ediyordu. Daha öncesinde de artrit ile ilişkili olabilecek diz ekleminde şişlik, ısı artışı ve benzeri yakınması olmamış. Fizik bakıda her iki dizde krepitasyon artışı gözlemlendi. Gonartroz olasılığı açısından çekilen grafilerde, sağda daha belirgin olmak üzere her iki dizde osteoartrit ile uyumlu görünüm tespit edildi (Şekil 3). Ancak fizik bakıda hastanın kulak kepçesinde pigmentasyon artışı gözlenmişti (Şekil 4).

Hasta alkaptonüri aile öyküsü tanımlamıyordu. Anne ve baba akraba değilmiş ve diğer kardeşlerinde metabolik hastalık olmadığı öğrenildi. Hasta idrarda renk değişimi tanımlamıyordu. Ancak hastanın idrarı oda ısısında bekletildiğinde rengin siyaha yakın koyulaştığı görüldü. Mevcut bulgularla hasta alkaptonüri kabul edildi. Hasta palyatif yaklaşımlarla takip ediliyorken ikinci yılda sağ dize artroplasti uygulandı. Operasyon sırasında kırıkdağların siyah renkli olduğu görüldü.



Şekil 3. Diz eklemleri AP ve lateral grafilerinde sağ dizde daha belirgin olmak üzere osteoartrit ile uyumlu görünüm tespit edilmiştir.



Şekil 4. Kulak kepçesinde pigmentasyon artışı

Giriş

Alkaptonüri, homojentisat 1,2 dioksijenaz (homojentisat oksidaz [HGO] olarak da bilinir) enzimi genetik eksikliği sonucu homojentisik asit (HGA) birikimiyle

karakterize, otozomal resesif bir hastalıktır.^{1,2} HGA'nın oksidatif değişimiyle oluşan melanin benzeri polimerlerin dokularda birikimi okronozdur. Sonuçta, idrarda ve deride renk değişimi, artropati (prematür osteoartrit ve spondilartirit benzeri klinik), taş oluşumu (renal, prostatik ve safra yollarında) ve aort kapak patolojilerine neden olmaktadır. Alkaptonüri ve okronoz aynı patolojinin farklı bulgularını ifade eder.

Tarihçe

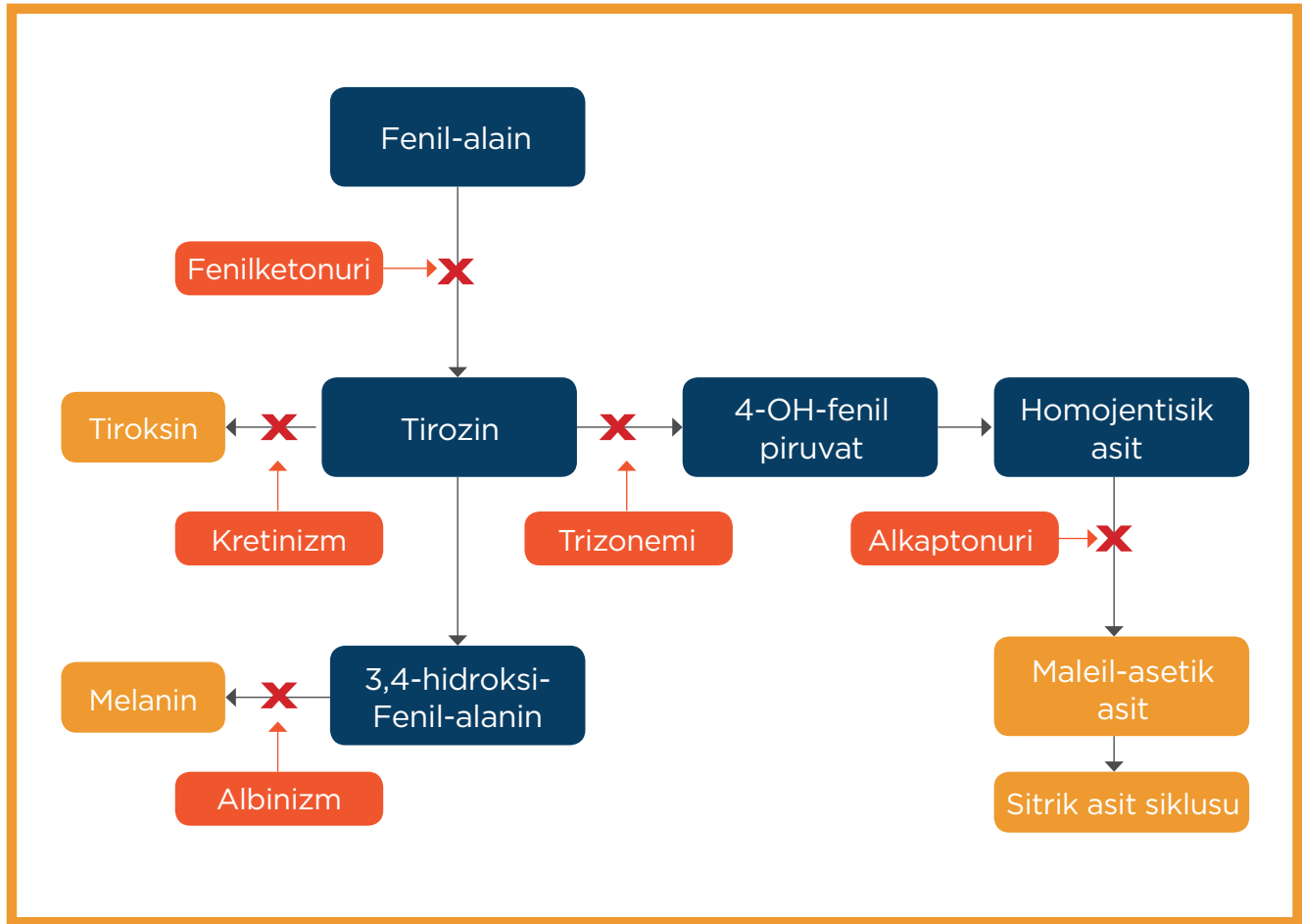
Eski çağlardan beri var olan bu hastalık için ilk olarak 1859 yılında alkaptonüri ismi kullanılmıştır. İdrara alkali eklendiğinde renk değişimi olduğu için bu ifade kullanılmıştır. Renk değişiminin nedeninin HGA olduğu ilerleyen yıllarda anlaşılmıştır. 1908 yılında bu hastalığın genetik geçişli olduğu tespit edilmiştir.³ 1958 yılında hastalığın biyokimyasal doğası ortaya konulmuş ve HGO enzim eksikliği sonucu olduğu tespit edilmiştir.⁴ 1993 yılında ise alkaptonüriden sorumlu gen bölgesi lokalize (3q13.33) edilmiştir.⁵

Epidemiyoloji

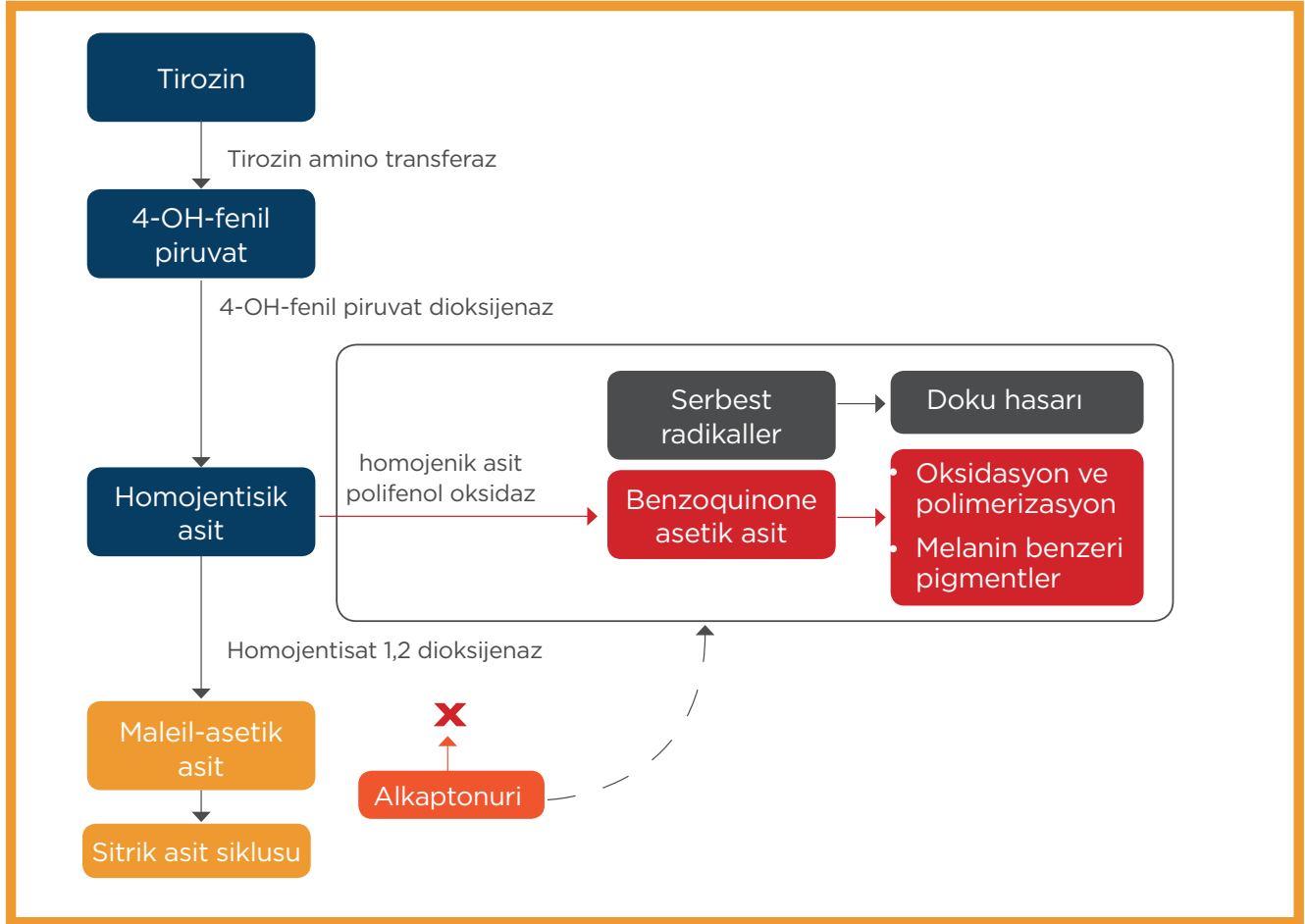
Amerika Birleşik Devletleri'nde 250.000-1.000.000 canlı doğumda bir alkaptonüri geliştiği bildirilmiştir.^{1,6} En yüksek prevalans rakamı, 1/19.000 ile Slovakya'da tespit edilmiştir. Slovaklara ek olarak, Ürdün ve Dominik Cumhuriyeti'nde de sık görülmektedir.^{6,7} Hastalığın otozomal resesif kalıtımla geçtiği dikkate alındığında, ülkemizde özellikle akraba evliliğinin sık olduğu bölgelerde görülme olasılığı daha yüksek olacaktır.

Patogenez ve genetik

Alkaptonüri tirozin metabolizma bozukluklarından birisidir (Şekil 5). HGO enzimi genetik eksikliği sonucunda dokularda biriken HGA patogeneze sorumludur.¹ HGA'nın oksidatif değişimiyle oluşan melanin benzeri polimerler dokularda birikmektedir. HGA'nın oksidasyon ve polimerizasyonundan homojensitik asit polifenol oksidaz enzimi sorumludur ve bu enzim deri ve kıkırdakta yerleşiktir (Şekil 6).⁸



Şekil 5. Tirozin metabolizması ve ilişkili hastalıklar



Şekil 6. Alkaptonürinin patogenezi

Alkaptonüriden sorumlu gen bölgesi 1993 yılında lokalize (3q13.33) edilmiştir.⁵ HGO enzimi geninde nokta mutasyon, enzimin fonksiyonlarını engellemektedir. Bu gen bölgesinde, günümüze kadar (<http://hgddatabase.cvtisr.sk>), 100'den fazla farklı mutasyon tespit edilmiştir.⁹

Klinik bulgular

Alkaptonürinin kardinal bulguları; siyah idrar (homojensitik asidüri), deride pigmentasyon artışı (okronoz) ve artropatidir (okronotik artropati). Farklı yaş gruplarında farklı klinik bulgular ön plana çıkmaktadır. Koyu renk idrar yakınması doğumdan itibaren vardır ve çocukluk

çağında karşılaşılan tek bulgudur. Ancak, hastaların yaklaşık %25'inde idrar renk değişimi olmayabilir.

İdrar renk değişiminden sonra ortaya çıkan klinik bulgu deride pigmentasyon artışıdır. Puberte döneminde aksiller pigmentasyon, 20-40 yaşlarında ise kulak kepçesinde pigmentasyon artışı başlar (Şekil 4).

Daha ilerleyen yıllarda ise vertebra ve büyük eklemleri ilgilendiren artropatiler başlar. Vertebral bulguları ankilozan spondiliti (AS), periferik eklem bulguları ise osteoartriti taklit eder (Tablo 1).^{10, 11} Eklem problemleri, vertebral tutulumdan yaklaşık olarak 10 yıl sonra başlar.

Tablo 1. Okronoz, ankilozan spondilit ve osteoartritin benzerlikleri ve farkları¹⁰

	Okronoz	AS	Osteoartrit
Vertebral tutulum	Sık	Sık	Sık
Diz eklem tutulumu	Sık	Nadir	Sık
El eklem tutulumu	-	-	Sık
Aksiyel osteofitler	Nadir	Beklenilmez	Kaba ve belirgin
Sindesmofitler	Yaygın	İnce	Beklenilmez
Disk kalsifikasyonu	Yoğun	Nadir	Nadir
Vakum fenomeni	Sık	Nadir	Nadir
Apofizel eklem tutulumu	İlımlı	Şiddetli	İlımlı – şiddetli
Periferik eklemden osteofitler	Az veya küçük	Beklenmez	Belirgin ve sık
Periferik eklemden intra-artiküler kemiksi yapılar	Belirgin	Yok	Nadir

Tanı

İdrar renk değişimi tanımlayan ve sklera, kulak kepçesi gibi bölgelerde siyahı pigmentasyon artışı olanlarda alkaptonüriden şüphelenilmelidir. İlk tanısal işlem, hasta idrarı bekletildiğinde renginin siyaha dönüştüğünün görülmesidir. İdrara alkali damlatıldığında renk değişimi daha belirgin ve hızlı olacaktır. Bu amaçla, 20 ml idrara 10 damla %10'luk NaOH (kostik soda olarak bilinir ve lavabo açıcılarda bulunur) damlatılmaktadır.¹¹

Plazma HGA düzeyi ölçüldüğünde, sağlıklılardan (0.014-0.071 µM) yaklaşık 1.000 kat yüksek (0.018-0.165 mM) olduğu görülebilir. 24 saatlik idrarda HGA düzeyi analiz edilebilir. HGA/kreatin oranı 0.017 mM/mM'nin üzerinde olması alkaptonüri lehinedir (bu eşik değer 1-6 yaş grubu için 0.040 mM/mM'dir). Ancak, bu işlemde yanlış pozitif veya negatif sonuçlarla karşılaşma olasılığı yüksektir.¹¹

Direk grafi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hastalığa özgü

radyolojik bulgular gözlenir (Tablo 2). Vertebralarda lomber lordoz düzleşmiş, intervertebral diskler kalıfsiye, vertebral osteoprotik görünümündedir ancak, osteofitler görülmez. Bu bulgular ile AS'den ayrımı kolaydır. Ancak, periferik eklem tutulumunu osteoartritten ayırmak güçtür, benzeri radyografik bulgular sergilerler. Osteofitlerin olmaması ve intra-artiküler kemiksi yapılar alkaptonüri lehinedir (Tablo 1).

Tablo 2. Okronozda eklem patolojilerinin radyografik bulguları¹⁰

Aksiyel tutulum
• Vertebralarda osteoporoz • İntervertebral disk kalsifikasyonu • Osteofit yok veya çok küçüktür • Lomber lordoz kaybolmuş
Periferik eklem tutulumu
• Eklem aralığında daralma • Küçük osteofitler • Eklem komşuluğunda belirgin osteoskleroz • Osteokondral kayıp • Tendon rüptürü veya kalsifikasyonu

Eklem cerrahisi sırasında kırıkta siyaha çalan renk değişiklikleri görülür. Biyopsi yapıldığında, intraselüler ve ekstraselüler alanda kahverengi pigmentler görülür. Makrofaj, kondrosit, osteosit, osteoblast, osteoklast ve fibroblastlarda pigmentasyon görülebilir. Kırıkdağın artiküler yüzünde pigmentasyon daha az iken, kırıkdağın derin tabakalarında pigmentasyon ile karşılaşma olasılığı daha yüksektir.¹¹

Ayırıcı tanı

Alkaptonürinin ilk klinik bulgusu idrar renginde koyulaşmadır. Ancak, porfiriler, hematüri, hemoglobini, miyoglobini ve bilirubini de koyu renk idrar görülebilir.

Alkaptonüride deride oluşan renk değişimi endojen kökenlidir. Ayırıcı tanıda, eksojen okronoz (Tablo 3) akılda tutulmalıdır. Bazı kimyasallara uzun süre maruz kalanlarda deride okronozda görülene benzer renk değişimi oluşabilmektedir. Eksojen okronozda, alkaptonüriden farklı olarak, idrar renk değişimi ve idrarda HGA artışı olmayacaktır.¹²

Okronotik artropati osteoartrit ve AS ile benzerlikler sergilemektedir. Bu nedenle, erken osteoartritli hastalarda ve AS tanısı konulan hastaların ayırıcı tanısında okronoz akılda tutulmalıdır.

Tablo 3. Endojen ve eksojen okronoz nedenleri

Endojen okronoz
• Alkaptonüri
Eksojen okronoz
• Topikal fenol (antiseptik) • Topikal hidrokinon (beyazlaştırıcı krem) • Antimalaryaller • Amiodaron • Minosiklin • Levodopa ve metildopa (Parkinson tedavisi)

Tedavi

Henüz etkin tedavisi yoktur ve tedavisi artroplasti gibi palyatif yaklaşımlarla kısıtlıdır. Bu nedenle, hastaların düzenli izlemi önemlidir.

Askorbik asit; HGA'nın melanin benzeri polimerlere dönüşümü oksidatif süreç olduğu için antioksidan olan askorbik asit alkaptonüri tedavisinde denenmiştir.¹³ Yüksek doz C vitamini idrar benzokinon asetik asit düzeyini azaltmış ancak, idrar HGA düzeyini etkileyememiştir. Ayrıca, askorbik asitin etkili olduğu çalışmalarda gösterilememiştir.¹³

Protein kısıtlama; yaklaşık olarak günlük diyetin %6'sını tirozin oluşturmaktadır. Ancak, bu şekilde diyetle kısıtlama kolay olmadığı gibi, alkaptonüri tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışma da bulunmamaktadır.¹³

Yaşam tarzı değişiklikleri; alkaptonürinin erken osteoartrite neden olacağı göz önünde bulundurulduğunda, uygun meslek seçimi ve hobiler cerrahi gerektiren komplikasyonları geciktirecektir.¹³

Cerrahi; periferik eklem tutulumlarında palyatif cerrahi veya artroplasti gerekecektir. Öncesinde, fizik tedavi ve ağrı kontrolünü hedefleyen tedaviler denenebilir.¹³

4-hidroksifenil-piruvat-dioksijenaz enzimi inhibisyonu ile HGA oluşumunu azaltan nitisinone alkaptonürinin potansiyel ilacıdır.^{14,15} Herediter tirozinemi tip 1'in tedavisinde FDA onayına sahip olan nitisinon alkaptonüri tedavisinde de denenmektedir. Nitisinon alkaptonüri hastalarında idrar ve serum HGA düzeylerinde %95'ten fazla azalmaya neden olabilmektedir.^{14,15}

Referanslar

1. Mistry JB, Bukhari M, Taylor AM. Alkaptonuria. *Rare Dis* 2013;1:e27475.
2. Wu K, Bauer E, Myung G, Fang MA. Musculoskeletal manifestations of alkaptonuria: A case report and literature review. *Eur J Rheumatol*. 2018;1-5.
3. Garrod AE. The Croonian lectures on inborn errors of metabolism. Lecture II. Alkaptonuria. *Lancet* 1908;2:73-79.
4. La Du BN, Zannoni VG, Laster L, Seegmiller JE. The nature of the defect in tyrosine metabolism in Alkaptonuria. *J Biol Chem*. 1958;230:251-260.
5. Pollak MR, Chou YH, Cerda JJ, ve ark. Homozygosity mapping of the gene for alkaptonuria to chromosome 3q2. *Nat Genet*. 1993;5:201-204.
6. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, ve ark. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 2002; 347: 2111-21.
7. Uyguner O, Goicoechea de Jorge E, Cefle A, ve ark. Molecular analyses of the HGO gene mutations in Turkish alkaptonuria patients suggest that the R58fs mutation originated from central Asia and was spread throughout Europe and Anatolia by human migrations. *J Inher Metab Dis*. 2003;26(1):17-23.
8. Hegedus ZL, Nayak U. Homogentisic acid and structurally related compounds as intermediates in plasma soluble melanin formation and in tissue toxicities. *Arch Int Physiol Biochim Biophys*. 1994;102(3):175-181.
9. Zatkova A, Sedlackova T, Radvansky J, ve ark. Identification of 11 novel homogentisate 1,2 dioxygenase variants in alkaptonuria patients and establishment of a novel LOVD-based HGD mutation database. *JIMD Rep*. 2012;4:55-65.
10. Ventura-Ríos L, Hernández-Díaz C, Gutiérrez-Pérez L, ve ark. Ochronotic arthropathy as a paradigm of metabolically induced degenerative joint disease. A case-based review. *Clin Rheumatol*. 2016;35(5):1389-95.
11. Kraus VB. Rare osteoarthritis: ochronosis and Kashin-Beck disease. Editörler: Hochberg MC, Gravalles EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology (Hochberg)*. 7. Basım (2019); Sayfa: 1768-1779.
12. Simmons BJ, Griffith RD, Bray FN, Falto-Aizpurua LA, Nouri K. Exogenous ochronosis: a comprehensive review of the diagnosis, epidemiology, causes, and treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(3):205-12.
13. Ranganath LR, Jarvis JC, Gallagher JA. Recent advances in management of alkaptonuria (invited review; best practice article). *J Clin Pathol*. 2013;66(5):367-73.
14. Ranganath LR, Milan AM, Hughes AT, ve ark. Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA 1): an international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alkaptonuria after 4 weeks of treatment. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):362-7.
15. Milan AM, Hughes AT, Davison AS, ve ark. The effect of nitisinone on homogentisic acid and tyrosine: a two-year survey of patients attending the National Alkaptonuria Centre, Liverpool. *Ann Clin Biochem*. 2017;54(3):323-330.



Prof. Dr.
Ahmet Mesut Onat

ENFEKTİF ENDOKARDİT

Olgu

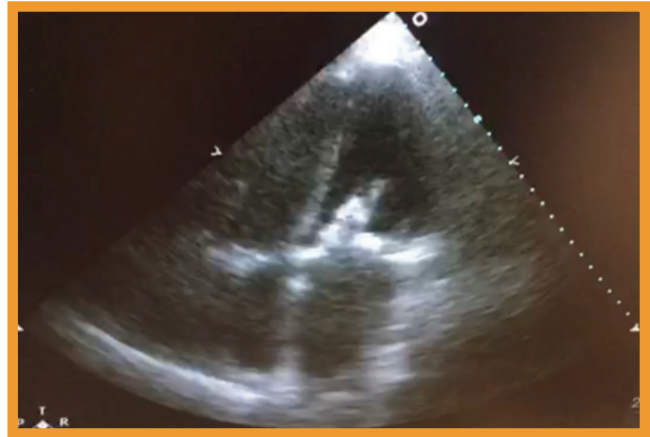
53 yaşında kadın, eklem ağrıları ile romatoloji kliniğine başvuruyor. Aslında şikayetlerinin 5 yıl önce başladığını belirtiyor. Yine neredeyse eş zamanlı olarak ve hatırladığı kadarıyla eklem ağrılarından 2 ay kadar önce vücudunda döküntülerin başladığını söylüyor. O dönemde kısa sürede sedef hastalığı tanısının konulduğunu ifade ediyor. Ayak bileklerinde ve dizlerinde giderek artan şişlikleri ile birlikte ağrıların geliştiğini ve 2 ay kadar sürdüğünü hatırlıyor. Psoriatik artrit tanısı konularak metotreksat tedavisi haftada 15 mg olarak başlanan hastanın cilt bulguları ve eklem sorunları zamanla azalarak kontrol altına alınıyor. 3 yıllık bir tedaviden sonra, şikayeti geçen hasta ilaçlarını bırakıyor. 2 yıllık bir süre sonunda ve romatoloji kliniğine başvurusundan

4 ay önce el parmaklarında ağrı başlıyor. Özellikle proksimal interfalangeal (PIF) ve metakarpofalangeal (MKF) eklemlerinde ağrı ve şişlik tarif ediyor ve eski hastalığının nüks ettiğini düşünüyor. Muayenesinde PIF-MKF eklemlerinde belirgin artriti olan hastanın, farklı alanlarda psoriasis lezyonlarının da olduğu görülüyor (Şekil 1). Hb: 11.2(g/l), WBC: 16.000/mm³, CRP: 62(g/l)(N<5). Tekrar metotreksat haftada 15 mg ile günlük 8 mg metilprednizolon öneriliyor.



Şekil 1. Sağ el 2. parmakta daktilit ve medial alanda psoriasis

Tedaviden 3 hafta sonra kontrole gelmesi istenen hasta, şikayetleri artınca 2. haftanın sonunda üşüme, hafif ateş ve halsizlik ile tekrar başvuruyor. CRP değeri 112, Hb: 10.1, sedimantasyon hızı: 123 mm/saat ve RF değeri 586 olarak bulunuyor. Poliartriti süren hastanın diz artriti de gelişiyor ve sulfasalazin günde 2 gram olarak tedaviye ekleniyor. Ayrıca da klinik seyrinin gidişatı nedeniyle biyolojik tedavi planlanabileceği öngörülüyor. İzlemde ateşi gelişen hastanın üst solunum yolu enfeksiyonu olduğu düşünülerek florokinolon verildiğinde kısmen şikayetlerinde gerileme oluyor ve ardından tekrar ateşi yükselmeye başlayan hastanın mitral odakta üfürümü fark edilerek EKO'su yapıldığında mitral kapaktaki vejetasyonu görülüyor (Şekil 2) ve hastaya enfektif endokardit (EE) tanısı konuluyor.



Şekil 2. Mitral kapakta vejetasyon

Romatolojide dikkat edilmesi gereken en önemli özelliklerden bir tanesi karışan durumlar ve hastalıklar hakkındaki ön yargılarıdır. Bu vaka örneğinde de olduğu gibi, kesin olarak kronik artrit tanısı konulmuş bir hasta her zaman farklı semptom ve bulgularla ve ilave tanılarla da karşımıza çıkabilir. Böyle hastalara bakarken ya da değerlendirirken her zaman

sorgulayıcı hekim tavrını sürdürmemiz gerekir. Bu vakamızda ortaya çıkan tabloda üşüme, titreme, halsizlik ve ateş gibi romatoloji pratiğinde ancak sistemik tutulum özellikleri gösteren durumlarda gelişen değişiklikleri illaki sedef romatizmasına bağlamaya çalışmak bir ön yargıdır. Hastanın düşüş gösteren hemoglobini ve tahmin edilenden daha fazla yükselen CRP değeri kafa karıştırıcı semptom ve bulgulardır ve bizi, durumu sorgulamaya yönlendirmelidir. Çünkü PsA'da, hastalığa bağlı olarak bu klinik özellikleri görmeyiz.

Enfektif endokardit tanı ve tedavisine yaklaşım son derece önemli ve bir o kadar da zordur. Hastalık hızlı tanı metotlarına ihtiyaç duyan ve beraberinde derhal antibiyotik tedavilerinin kullanılması gereken, geç kalındığı takdirde ise her zaman komplikasyonlara yol açan, septisemik bir kalp kapak hastalığıdır. En belirgin olarak ateş ve buna eşlik eden kalp hastalığı bulguları ile başlar. Özellikle risk taşıyan insanlarda görülme ihtimali daha fazladır. Bunlar;

- Daha önce enfektif endokardit geçiren,
- Herhangi bir protez kapağı olan,
- Konjenital bir kapak ya da kalp hastalığı bulunan
- İntravenöz ilaç kullanan bağımlı kişiler,
- Vasküler kateter diyebileceğimiz materyal taşıyan,
- İmmüno-suprese bireyler,
- Yakın zamanda diş cerrahisi geçiren kişiler olarak sıralanabilir.

Hastalığın özelliği olarak bazen sinsi ve yavaş seyirli semptomlarla ortaya çıkar.

Tanı koymadaki temel yaklaşımımız kan kültüründe bakteriyi göstermek ve vejetasyonu ekokardiyografi ile görüntülemektir. Tedavi tamamen bir ekip işidir ve bu ekipte kardiyoloji, kalp damar cerrahisi ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları yer almalıdır. Tanıdaki gecikme komplikasyonların varlığını artırır. En sık karşılaşılan komplikasyonlar kalp yetmezlikleri, emboli ve sepsis olarak sıralanabilir. Tanı için temel olarak birkaç defa ve birbirinden bağımsız olarak alınan kan kültürü örneklerinde etken mikroorganizmanın üretilmesi ve ekokardiyografi olarak vejetasyonun görüntülenmesi hedeflenir. Halen kullanılmakta olan kriterler, uzun yıllardan beri kullandığımız modifiye Duke kriterleridir. Hızlı tedavideki amaç, komplikasyonların azaltılması ve cerrahi ihtiyacı ortadan kaldırmaktır. Herhangi bir antikoagülan veya antiagregan ilaç bu emboli riskini ortadan kaldıramaz. Tedavideki temel felsefe hedefe yönelik olarak mikroorganizmanın sağaltımıdır. Bunun için de kan kültürü ile bu mikroorganizma gösterilmeye çalışılır. Ancak kan kültüründe hemen üretme, bazı bakterilerin gelişimi ve EE tedavisindeki bazı bakterilerin üretilmesi zor olduğu için ampirik antibiyotik uygulaması yapılır. Burada hastanın kliniğinin ağırlığı da kararımızı etkileyen önemli bir faktördür. Eğer tanıda şüphemiz var, kalp kapaklarımız sağlıklı ve hastamız iyi ise mikroorganizma üretilene kadar beklenebilir. Öte yandan ağır bir hasta ve EE düşünülmekte ise ampirik tedavi gerekir. Muhtemel mikroorganizmaya göre tedavi seçimi belirlenir ve sıklıkla bu tedavi stafilokok, streptokok ve enterokokları kapsayacak şekilde düzenlenir.¹

EE klinik özellikleri itibarıyla;

- Akut
- Hızlı progresif
- Subakut
- Kronik başlangıç seyirleri gösterir.

Semptom ve bulgular

Ateş en belirgin bulgusudur. Sıklıkla üşüme titreme ile birlikte olur, kilo kaybı eşlik eder. Örneğin lenfoma gibi hastalıklarda olduğu gibi ateşin seyri hastalık açısından bir önem taşımaz. Kimi zaman sürekli, kimi zaman geçici veya subfebril şekilde ortaya çıkabilir. Hastanın hikayesinde diş çekimi öyküsü de bulunabilir.

Kardiyak üfürümler hastaların neredeyse büyük çoğunluğunda görülür. Kronik ateş tarif eden hastaların kardiyak muayenesi ve özellikle oskültasyonu dikkatle yapılmalıdır. Hastaların yüzde seksen ekseriyetinde kapak hastalığı mevcuttur.

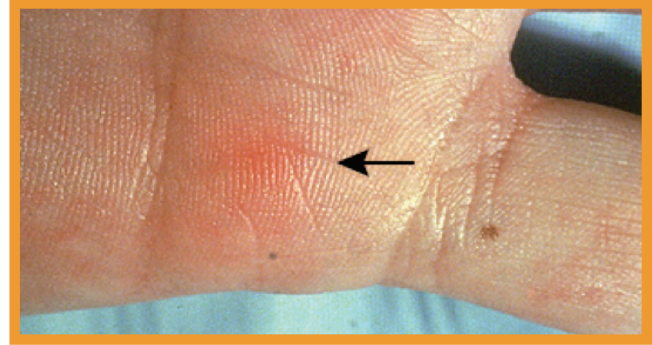
Splenomegali nadir bir bulgudur.

Cilt bulguları da EE kliniğine eşlik edebilir. Özellikle peteşi hastaların %30'unda bulunur. Ağız içerisinde de benzer döküntüler görülebilir. Tırnak yatağındaki kanamalar Splinter hemoraji olarak adlandırılır. Janeway lezyonları avuç içlerinde görülen hiperemik ve eritemli döküntülerdir. Septik mikro apse olarak ortaya çıkarlar (Şekil 3). Nadir bir bulgu olarak avuç içlerindeki ağrılı, küçük ve ele gelen kabartı şeklindeki Osler nodülü (Şekil 4) daha ziyade el ve ayak parmak volar yüzlerinde görülür ve bu hastalığa özgü bir bulgudur. Yoğun bakteriemi nedeniyle gelişen lokalize bir vaskülit olarak gelişir. Ancak kanda artan bakteri yoğunluğu

nedeniyle gelişen bu cilt lezyonları artık yoğun antibiyotik kullanımı nedeniyle neredeyse hiç görülmemektedir.

Komplikasyonlar

Yukarıda da değindiğimiz gibi septik emboli nedeniyle gelişen bu komplikasyonlar daha ziyade, lokal trombozlar, immün reaksiyonlar, kanama, inme ve enfeksiyonlar olarak sıralanabilir. Kapak yetmezlikleri, kalp yetmezliği, inme, beyin apseleri, kanamalar, iç organlardaki enfarktüsler sık karşılaşılan durumlardır. Glomerülonefrit, osteomyelit, septik artrit gibi metastatik enfeksiyonlar da görülebilir.



Şekil 3. Janeway lezyonu



Şekil 4. Osler nodülü

Laboratuvar

Hasta, akut faz reaksiyonun kendini şiddetle gösterdiği bir tablo ile karşımıza gelir. CRP, sedimentasyon hızı, serum amiloid A düzeyi, romatoid faktör gibi testlerde belirgin artış görülür. İmmün kompleks oluşması neticesinde kompleman düzeylerinde düşüklük, sifilis testinde yanlış pozitiflik, globülin değerlerinde artış saptanabilir.

Ekokardiyografik olarak vejetasyon hemen saptanamayabilir. Bu gibi hastalarda yeni gelişen bulgular, kaçaklar ve eski yetmezlik özelliklerinde artış da hastalık lehine değerlendirilir.

Tanı: Modifiye Duke kriterleri ile konulmaktadır.²

Patolojik kriter: Patolojik olarak vejetasyon, intrakardiyak apse ve endokarditin saptanması veya kültür/histolojik olarak mikroorganizmanın gösterilmesi.

Klinik kriter: Aşağıdaki listeden 2 majör kriter veya 1 majör, 3 minör kriter veya 5 minör kriter varlığında kesin, 1 majör ve 1 minör klinik kriter varlığında veya 3 minör klinik kriter varlığında muhtemel EE tanısı konulabilir. Ancak farklı bir tanı söz konusu ise veya 4 günden az bir sürede klinik belirgin düzelme oluşmuşsa veya patolojik bir delil yoksa veya muhtemel EE kriterlerinden daha azı elimizde var ise, EE tanısı ekarte edilmelidir.

• Majör kriter

I. Pozitif kan kültürü

- 2 farklı kan kültüründen *S. aureus*, *S. viridans*, *S. bovis*, HACEK, enterokok üremesi

- Cilt kontaminasyonu olabilecek mikroorganizmaların, en az 1 saat arayla alınan 4 farklı kültürde üremesi
- 12 saat arayla alınan 2 kan kültüründe tipik EE etken mikroorganizmalarının üretilmesi
- Tek bir kültürde bile olsa *Coxiella burnetti* üretilmesi

II. Endokardiyal tutulum (aşağıdakilerden birisinin varlığında)

- Pozitif EKO bulguları (vejetasyon, açıklanamayan jet yetmezlik akımları)
- Apse
- Prostetik kapakta yeni yetmezlik üfürümü

• Minör kriter

- Yatkınlık (IV ilaç kullanımı gibi)
- Ateş 38 °C'nin üzerinde
- Vasküler fenomen (arter embolisi, septik pulmoner enfarkt, intrakraniyal kanama, konjoktival kanamalar, Janeway lezyonu)
- İmmünolojik fenomen (glomerülonefrit, RF, Osler fenomi)
- Mikrobiyolojik delil (kriter harici kan kültürü pozitiflikleri)

Transözefageal eko (TEE), transtorasik ekoya göre daha duyarlıdır ve apse, kapak perforasyonları ve psödo anevrizma gibi kardiyak komplikasyonları daha iyi saptayabilir. Tanı aşamasında akciğer grafisinden, akciğer tomografisine kadar testler de gerekli hallerde istenebilir. Kardiyak BT anjiyo da cerrahi planlama için faydalı olabilir. Klinikte giderek daha geniş bir kullanım alanı bulmaya başlayan PET-BT'nin belirgin bir tanısal katkısı yoktur.

Tedavide temel hedef, etken mikroorganizmanın eradike edilmesi ve yeterli süre bu tedavinin sürdürülmesidir. Komplikasyon gelişebilecek hastaların erken dönemde cerrahi planları yapılmalıdır.

Romatolojik açıdan bakıldığında:

- Bir hastalığın bulunması, başka bir hastalığın da gelişme ihtimalini ortadan kaldırmaz.
- İyi ve dikkatli bir muayene her zaman çok önemlidir.
- Romatolojik hastalıkların seyrinde gelişen ateş, mutlaka öncelikle enfeksiyon komplikasyonu olarak yorumlanmalı, sistemik bir hastalık göz ardı edilmemelidir.

Referanslar

1. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. JAMA 2018; 320:72.
2. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Clin Infect Dis 2000;30:633.

