



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Romatoloji Bölümü

6 Eylül 2024 Cuma

Uzm.Dr.Betül ÖKSEL

DOÇ.DR.HAFİZE EMİNE SÖNMEZ

DOÇ.DR.NİHAL ŞAHİN



OLGU

- 9 yaş
- Kadın



YAKINMA

- Döküntü
- Kas ağrısı, bacak ağrısı
- Halsizlik



ÖYKÜ

- Bir yıl önce kollarda kızarıklık yer yer mor renkli purpurik döküntü şikayeti başlayan 9 yaşındaki kız hastanın sonrasında bacaklarında ve ayaklarında da benzer döküntüler olmaya başlamış.
- Ek olarak yaygın eklem ve kas ağrısı ile karın ağrısı şikayetleri olmuş.
- İshal, kabızlık, kanlı dışkılama, kusma tarif etmiyor.
- İştahsızlık nedeni ile kilo alımı da durmuş.
- Ateş yüksekliği olmamış.

ÖYKÜ

- Özbekistan'da tetkik edilen hastanın ayak parmaklarındaki lezyonları derinleşip gangrenöze olması üzerine aile kendi isteğiyle tarafımıza başvurdu.

ÖZGEÇMİŞ

- Prenatal: Özellik yok
- Natal: Miad, vaginal yol ile 3800 gram olarak doğum
- Postnatal: Özellik yok
- Beslenme: İlk 5 ay sadece anne sütü almış, 2 yaşa kadar anne sütü ve ek gıda ile beslenmiş
- Aşılar: Tam ve aşı takvimine uygun
- Alerji: yok
- Düzenli kullandığı ilaç: yok

SOYGECMİŞ

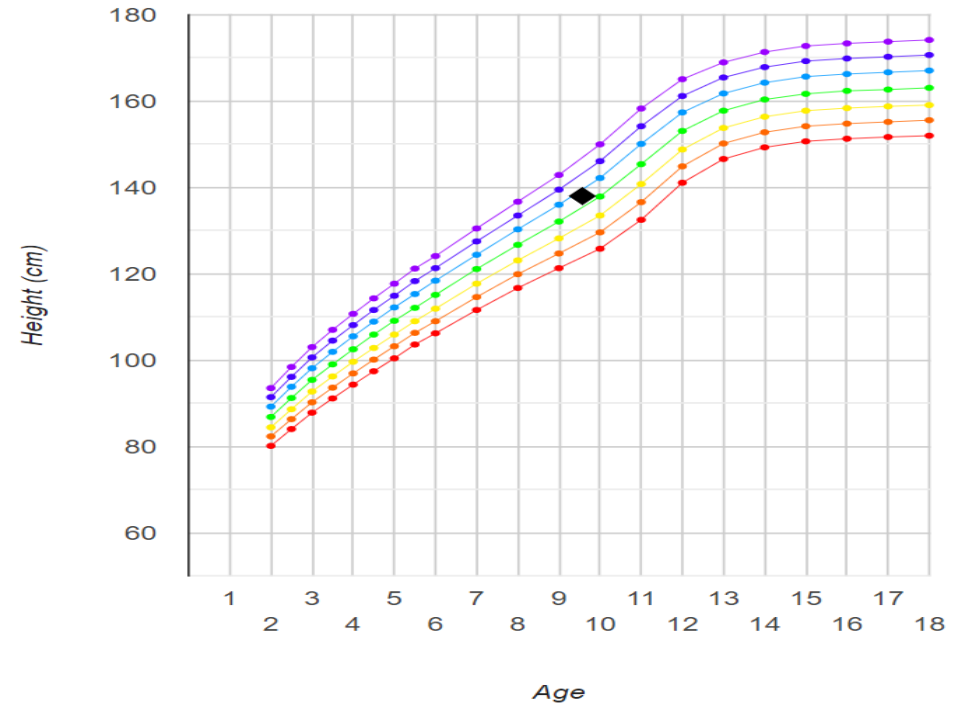
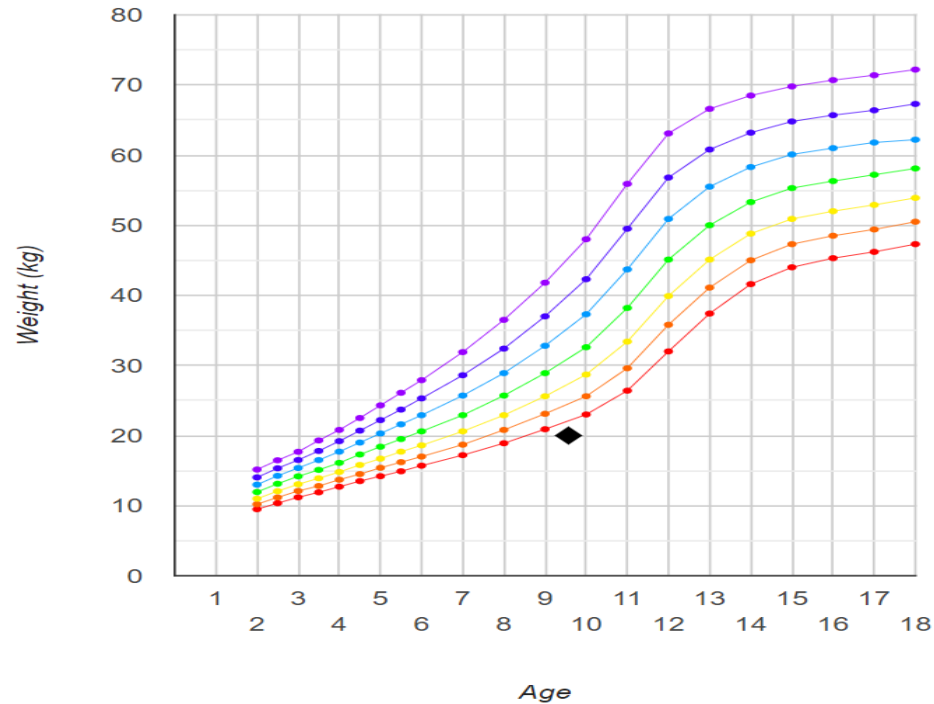
- Anne: 37 yaşında, sağlıklı
- Baba: 45 yaşında, sağlıklı
- Akraba evliliği yok
- 1.Çocuk: 16 yaş kız kardeş, sağlıklı
- 2.Çocuk: 8 yaş kız kardeş, sağlıklı
- 3.Çocuk: hastamız
- 4.Çocuk: 6 yaş erkek kardeş sağlıklı
- 5.Çocuk: 4 yaş erkek kardeş sağlıklı

FİZİK MUAYENE

- Ateş: 36,3 C°
- KTA: 82 atım/dk (60-140 atım/dk)
- Solunum sayısı: 20 soluk/dk (18-30 soluk/dk)
- Kan basıncı: 96/64 mmHg (95p; 118/78 mmHg)
- SPO2: % 98

OKSOLOJİ

- Ağırlık : 20 kg (**-2.4 SDS**, 0.6 p)
- Boy : 138 cm (0.4 SDS, 66 p)
- VKİ : 10.5 kg/m² (-4.6 SDS, <0.02 p)



FİZİK MUAYENE

- Genel durum orta, halsiz bitkin görünümlü.
- Cilt turgor normal. Saç ve saçlı deri doğal.
- Bilateral ışık refleksi var. Her yöne göz hareketleri doğal. Anizokori yok, pupiller izokorik. Konjonktivit yok.
- Orofarenks, tonsiller doğal.
- Her iki göğüs yarısı solunuma eşit katılıyor. Ral, ronkus yok.
- S1+ S2+ Ritmik. Üfürüm yok. 4 ekstremitte nabızlar eşit alınıyor. Abdominal aort üfürüm yok.
- Batında defans, rebound yok. Organomegali yok.
- Haricen kadın. Ürogenital anomali yok.

FİZİK MUAYENE

- Üst ekstremitelerde kol ekstansör yüzlerde belirgin kızamık ağrısız döküntüler
- Sağ ayak dorsalinde lateralde yaklaşık 5 cm çapında etrafında **hemorajik bülün izlendiği ekimoz**
- 3. ayak parmakta, 4. ayak parmak ekstansör yüzde ve 5. ayak parmak proksimalinde **nekrotik** görünüm
- Sağ ve sol ayak tabanında lividi plak üzerinde **purpura ve ekimotik alanlar**
- Sol ayak dorsalinde yaklaşık 4 cm çapında üzerinde nekrotik dokunun olduğu ülser, 4. parmakta ve 5. parmak proksimalinde nekrotik görünüm izlendi.
- Her iki ayakta **livedo retikularis** mevcuttu.





LABORATUVAR

- WBC: 15,61 x10³/μL
- NEU: 13,13x10³/μL
- LYM: 1,87 ^3/μL
- EOS: 0,01 x10³/μL
- RBC: 4,41 x10⁶/μL
- HGB: 12,6 g/dL
- HCT: 38,7 %
- MCV: 87,8 fL
- PLT: 576 x10³/μL

- AKŞ: 62,7 mg/dL
- Üre: 21,2 mg/dL
- Kreatinin: 0,25 mg/dL
- AST: 29,8,3 U/L
- ALT: 27,1 U/L
- Albumin: 40,2 g/L
- CPK: 31 U/L
- Sodyum: 137 mmol/L
- Klor: 100 mmol/L
- Potasyum: 5,05 mmol/L
- Kalsiyum: 9,2 mg/dL
- Fosfor: 3,5 mg/dL
- CRP: 34,18 mg/L
- Sedimentasyon: 38 mm/h

EK TETKİKLER

PT: 10.3 s (10-14)

APTT: 22.2 s (17.9-31.2))

INR:0.87

LDH: 425 U/L

Ürik asit: 2.8 mg/dL

Ferritin: 1481 ug/L

İdrar: Nitrit+ lökosit:4, LE(-)

Lupus antikoagülan (-)

Beta-2 glikoprotein IgG, IgM (-)

AntiKardiyolipin IgG,IgM (-)

ANA (-)

AntidsDNA (-)

ANCA (-)

C3: 1,73 g/L

C4: 0,4 g/L

HBsAg: negatif

Anti HBs: 289,6 IU/L

Anti HAV IgG: pozitif

Anti HAV IgM: negatif

Anti HCV: negatif , Anti HIV: negatif

EBV IgG(+), IgM(-)

CMV IgG(+), IgM(-)

IGRA (-)

PATOLOJİK BULGULAR

Döküntü

Bacak ağrısı

Akut faz reaktanlarında yükseklik

ÖN TANILAR



KLİNİK İZLEM

Hastamız Granülomatöz Polianjitis (Wegener Hastalığı)? Poliarteritis Nodosa? ön tanıları ile servise yatırıldı.

Döküntü, akut faz yüksekliği, gangrenöze lezyonlar ve iskemik ağrısı olması nedeni ile **systemik PAN** açısından **Abdominal ve Toraks BT anjiografi** çekildi.

Abdominal aorta ve dallarında anevrizma veya düzensizlik görülmedi.

ANA, ANCA negatif.

ADA-2 enzim eksikliği açısından **ADA-2 düzey** gönderildi.

Viral serolojik tetkikler negatif (Hepatit A, B, C ve HIV, EBV, CMV)

KLİNİK İZLEM

Granülomatöz Polianjitis açısından KBB tarafından değerlendirildi; sık sinüzit, işitme kaybı öyküsü yoktu. **Endoskopik muayene doğaldı.**

Fizik muayenesinde; alt ekstremitte nabızları zayıf alınması üzerine **alt ekstremitte venöz ve arteriyel doppler ultrasonografi** çekildi.

Bilateral PTA distalde monofazik akım formu göstermektedir.

Sağ ATA distalinde monofazik akım formu izlendi.

DVT, tromboflebit düşündürür bulgu izlenmedi.

Enoksoparin ve ilioprost tedavisi başlandı.

KLİNİK İZLEM

Hematoloji

Orak hücreli anemi açısından gönderilen elektroforez normal

Trombofili panel normal

Klopidogrel 1mg/kg

Kardiyoloji

- Ekokardiyografi: normal

Gastroenteroloji

- Enteral ürün desteği başlandı.

Göz

- Vaskülit lehine bulgu saptanmadı

KLİNİK İZLEM

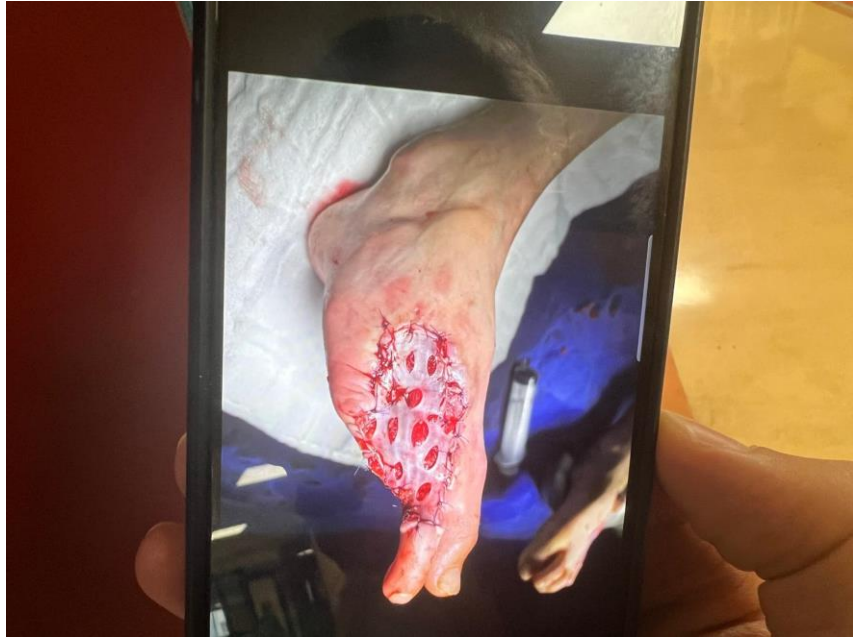
- Dermatoloji tarafından yapılan biyopsi;
 - Epidermiste atrofi, bazal tabakada vakuoler dejenerasyon, yüzeysel dermiste hafif kapiller proliferasyon, konjesyon ve yaygın ektravaze eritrositler izlenmiştir.
 - Küçük ve seyrek izlenen orta çaplı damarlarda vaskülit bulgusu görülmemiştir. DİF incelemede; IgG ile depolanma saptanmamıştır. IgA ile depolanma saptanmamıştır. IgM ile depolanma saptanmamıştır. C3 ile depolanma saptanmamıştır.
 - Staz dermatit ile uyumlu sonuçlandı.

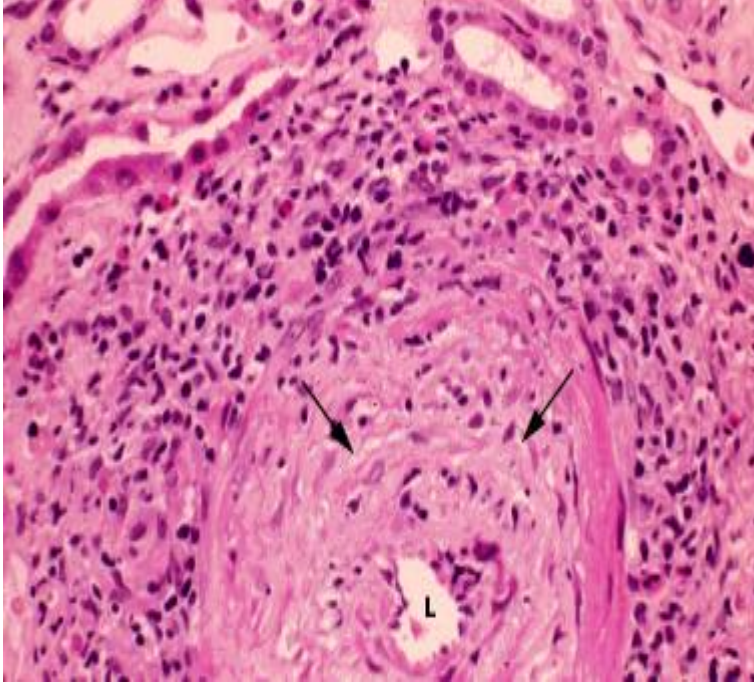
KLİNİK İZLEM

Kutanöz PAN nedeni ile 5 gün boyunca 20 mg/kg iv metilprednizolon

İlioprost 7 gün iv infüzyon
Bosentan, mikofenalat mofetil başlandı

Plastik cerrahi ile takip edildi, günlük yara bakım yapıldı, hiperbarik oksijen tedavisi başlandı. Gangrenöze lezyonlarda takipte debridman ve amputasyon planlandı.





POLIARTERİTİS NODOZA

- Küçük ve orta çaplı arterlerde transmural fibrinoid nekroz ile giden sistemik bir vaskülitir.
- Sıklıkla genç erişkinlerde görülür.
- Çocuklarda en sık 9-10 yaşlarda ortaya çıkar.
- İnsidansı 2/ 1.000.000 çocuk
- Sistemik PAN K>E, Kutanöz PAN E>K
- Etyolojisinde enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan çok sayıda ajan suçlanmaktadır.

(Streptokoklar, CMV, EBV, HBV, Parvovirus B19...)

POLİARTERİTİS NODOZA

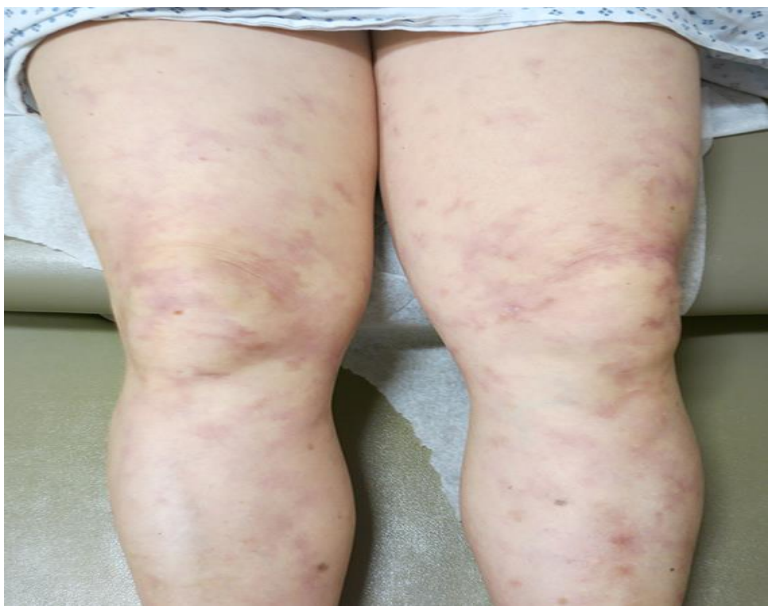
- ETYOPATOGENEZ ➤ Damar duvarlarında C3 ve İmmunglobulin M birikimi
Orta veya küçük çaplı arter duvarında fibrinoid nekroz
Arter duvarında inflamasyon, lüminal daralma ve tromboz
İskemi

- Kutanöz PAN çoğunlukla idiyopatiktir. ➤

- Grup A streptokok enfeksiyonu
- HBV, HCV
- Tekrarlayan İYE
- Parvovirüs B19
- Mycobacterium tuberculosis
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı
- Uzun süreli minosikline maruz kalma

POLİARTERİTİS NODOZA- Klinik

- Tutulan damar ve hastalığın evresine göre değişir.
- **Konstitüsyonel semptom** ve bulgular: Halsizlik, ateş, kilo kaybı, cilt döküntüsü, miyalji, karın ağrısı, artralji, artrit
- İskemik kalp ve testis ağrısı
- Böbrek tutulumu hematüri, proteinüri ve hipertansiyon ile ortaya çıkabilir. Arter anevrizma rüptürü ile peritoneal kanamalar görülebilir. (Perirenal hematom = FMF'in eşlik ettiği PAN'a özgü)
- **Ağır gastrointestinal sistem kanamaları** gözlenebilir.
- Nörolojik bulgular; fokal defektler, hemipleji, görme kaybı, mononöritis multipleks, organik psikoz ..
- Deri lezyonları; raynaud fenomeni, digital gangren, livedoid plaklar, ağrılı dermal veya subkütan nodüller
- **Livedo rasemoza** PAN için karakteristik döküntüdür.



Livedo racemosa



© 2011 Logical Images, Inc.

© 2011 Logical Images, Inc.

© 2016 VisualDx.com

POLİARTERİTİS NODOZA

- Kutanöz ve sistemik PAN arasında ayırım yapmak zordur.
- Kutanöz PAN'ların %60'ından fazlasına ekstrakutanöz semptomlar gelişebilir.

- Lökositoz, trombositoz, ESH ve CRP düzeylerinde artış siktir.
- Hafif düzeyde anemi olabilir.
- ANA ve ANCA negatiftir.
- İdrar analizi ve böbrek fonksiyon testleri böbrek tutulumu hakkında fikir verir.

POLİARTERİTİS NODOZA- Görüntüleme

- İlk basamak doppler ultrasonografidir.
- En değerli yöntem; Katater dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) nekrotizan vaskülitini yansıtan anevrizmaları gösterir.
- Anevrizmalar veya mikroanevrizmalar en sık renal, çölyak ve mezenterik arterlerde olmakla birlikte herhangi bir arterde olabilir.
- Serebral vaskülit şüphesinde serebral arteriyografi tercih edilmelidir.
- Konvansiyonel anjiyografi tanıda altın standarttır.
- MRA ve BTA vasküler lezyonları göstermede invazif olmayan yöntemlerdir. (küçük damar vaskülitlerini ve özellikle mikroanevrizmaları tespit etmekte yetersiz kalabilir)
- Kardiyak etkilenmeyi değerlendirmede; Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografi faydalıdır.

ÇOCUKLUK ÇAĞI VASKÜLİT SINIFLAMA

I Predominantly large vessel vasculitis

- Takayasu arteritis

II Predominantly medium sized vessel vasculitis

- Childhood polyarteritis nodosa
- Cutaneous polyarteritis
- Kawasaki disease

III Predominantly small vessels vasculitis

(A) granulomatous

- Wegener's granulomatosis
- Churg-Strauss syndrome

(B) non-granulomatous

- Microscopic polyangiitis
- Henoch-Schönlein purpura
- Isolated cutaneous leucocytoclastic vasculitis
- Hypocomplementemic urticarial vasculitis

IV Other vasculitides

- Behçet disease
 - Vasculitis secondary to infection (including hepatitis B associated polyarteritis nodosa), malignancies, and drugs, including hypersensitivity vasculitis
 - Vasculitis associated with connective tissue diseases
 - Isolated vasculitis of the central nervous system
 - Cogan syndrome
 - Unclassified
-

POLİARTERİTİS NODOSA TANISI

EULAR/PRES ÇOCUKLUK ÇAĞI POLİARTERİTİS NODOZA TANI KRİTERLERİ

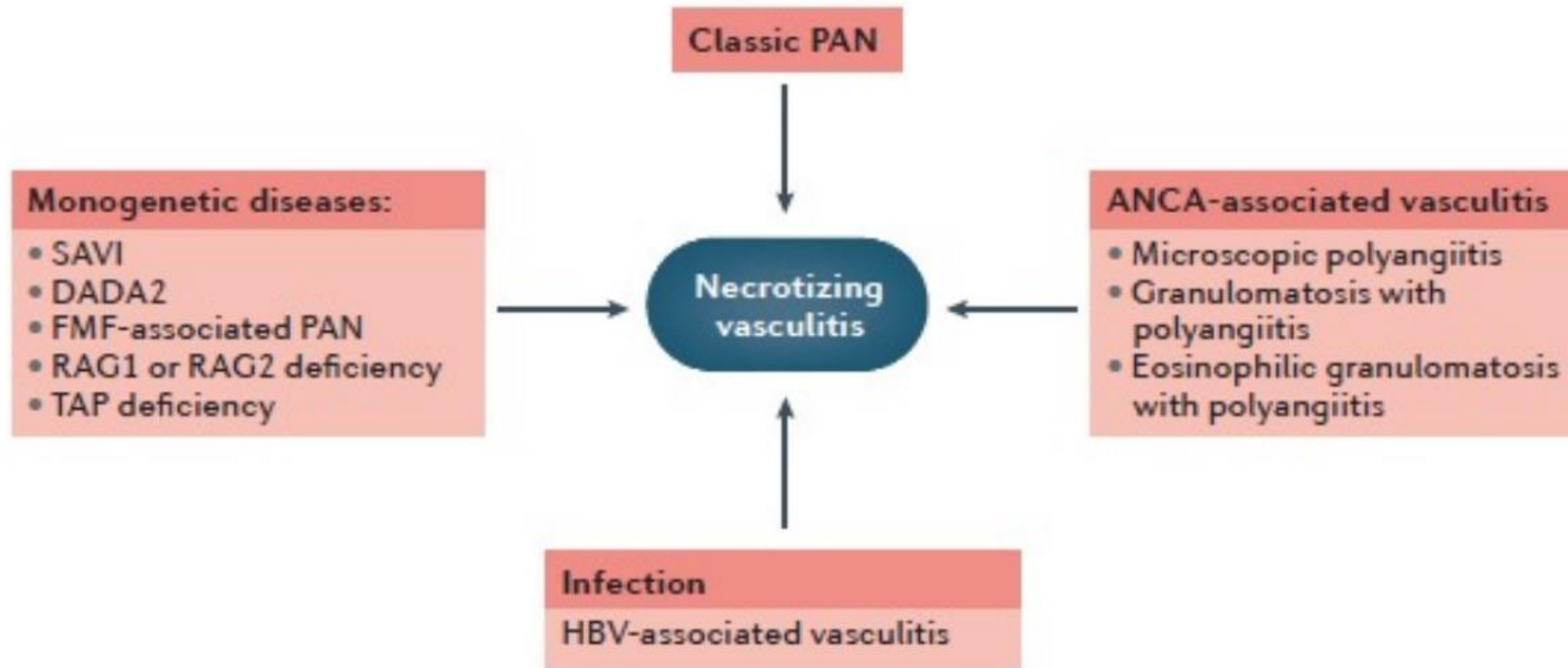
Histopatoloji Anjiyografik anormallikler	Orta veya küçük çaplı arterlerde nekrotizan vaskülit kanıtı Anevrizma veya stenoz
Cilt tutulumu	Livedo retikülaris, hassas subkutan nodüller, diğer vaskülitik lezyonlar
Miyalji veya kas hassasiyeti	
Sistemik hipertansiyon	
Mononöropati veya polinöropati	
Anormal idrar analizi / bozulmuş böbrek fonksiyonu	Glomerüler filtrasyon hızının yaşa göre normalin %50'sinden az olması
Testis ağrısı veya hassasiyeti	
Herhangi bir diğer önemli organ sisteminde (gastrointestinal, kardiyak, pulmoner veya merkezi sinir sistemi) vaskülit düşündüren belirti veya semptomlar	

AYIRICI TANI

- Ailevi Akdeniz Ateşi
- Kawasaki hastalığı
- Bakteriyel endokardit
- Primer immun yetmezlik
- SAVI (STING- associated)
- ADA2 eksikliği
- Proteazom ilişkili otom

DADA2 (deficiency of ADA2)

- Genellikle **daha erken ve daha genç yaşlarda** ortaya çıkar
- Cilt belirtileri çocukluk PAN ve DADA2'de yetişkin PAN'a kıyasla daha sık görülür
- **Ciltte livedo retikularis** DADA2'de daha yaygındır
- Periferik sinir sistemi yetişkin PAN'ında daha fazla yer alır
- **İskemik inme ve beyin kanaması** gibi merkezi sinir sistemi tutulumu DADA2'de daha sık görülür
- PAN'lı hastalarda genellikle artmış beyaz kan hücresi ve trombosit sayıları bulunurken, DADA2 hastalarında genellikle azalmış immünoglobulin (IgA, IgM ve IgG) seviyeleri ve azalmış trombosit ve beyaz kan hücresi sayıları
- Özellikle erken başlangıçlı klinik özellikleri olan veya inme, inflamatuvar hastalıklar ve aile öyküsü olan hastalarda, vaskülopati ve vaskülit belirti ve semptomları olan hastalarda ADA2 mutasyonları için tarama yapılması önerilmiştir.



Ozen S, Nat Rev Rheumatol, 2017

TEDAVİ

- SHARE rehberine göre öncelikle indüksiyon tedavisi, sonrasında idame tedavisi (12-36 ay) önerilmektedir.

- İndüksiyon tedavisinde



Kortikosteroidler
İntravenöz siklofosfamid
Terapötik plazma değişimi

- İdame tedavisinde



Azatiyopürin
Metotreksat
Mikofenalat mofetil

- Gangren veya başka ağır iskemi bulguları olanlarda iv epoprostenol kullanılır.
- En az 1 yıl remisyonda kalan hastalarda 6 ay içerisinde yavaş olarak tedavi kesilmesi düşünülebilir.

KUTANÖZ POLİARTERİTİS NODOZA

- Visseral organ tutulumunun olmadığı, kronik, tekrarlayan, selim karakterde, deriye sınırlı küçük ve orta boy arteri etkileyen bir vaskülitir.
- PAN hastalarının yaklaşık üçte biri kutanöz formda ortaya çıkmaktadır.
- İyi seyirli olmasına rağmen relapslar olabilir ve nadiren ilerleyen yıllarda sistemik tutulum izlenebilir.
- Ateş ve alt ekstremitelerde daha sık olmak üzere ağrılı, subkütan nodüllerler karakterizedir.
- Livedo retikularis, livedo rasemoza ve ülserasyon görülebilir.

KUTANÖZ POLİARTERİTİS NODOZA

- Sadece kutanöz tutulum olan vakalarda nonstreoid antiinflamatuvar ilaçlar ve/veya kortikosteroid tercih edilebilir.
- Streptokok enfeksiyonu varlığında penisilin önerilir.
- Sık relaps olması nedeni ile bazı yayınlar penisilin profilaksi önermektedir.
- Ciddi kutanöz bulgular varlığında (artralji ve miyalji ile birlikte ülserasyon gibi)

- Sistemik kortikosteroid
- İmmünsüpresif ilaçlar (mtx,IVIG,azotiyoprin,siklofosamid,pentoksifili
- Dapson, kolşisin

PROGNOZ

- Mortalite hızı çocuklarda %1-4 olarak rapor edilmiştir.
- Hem kutanöz hem sistemik formda relapslar sıktır.
- En az 3 ay aralıklarla hastalar izlenmelidir.
- Teşhis ya da hastalık alevlenmesinin tespitinde geç kalındığında hayati tehlike yaratabilecek ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir.

KLİNİK İZLEM

- Prednol 1x 4 mg
- Mikofenalat mofetil 2x 500 mg
- Bosentan 1x 62.5 mg

- Aylık ilioprost iv infüzyon tedavisi devam etmekte

- İlk yatışında ayakta duramayan, yürüyemeyen hastamız şu anda AFO ortez ile yürüyebilmektedir

EVE GÖTÜRÜLECEK MESAJ

Kutanöz PAN'da prognoz genellikle iyi olmasına rağmen bizim hastamızda amputasyon gerekecek kadar şiddetli hastalık mevcuttu. Bu nedenle sistemik immunsupresif tedavinin yanında vazodilatör ilaçlar ve hiperbarik oksijen tedavisinden yararlandı. Ancak amputasyon engellenemedi.

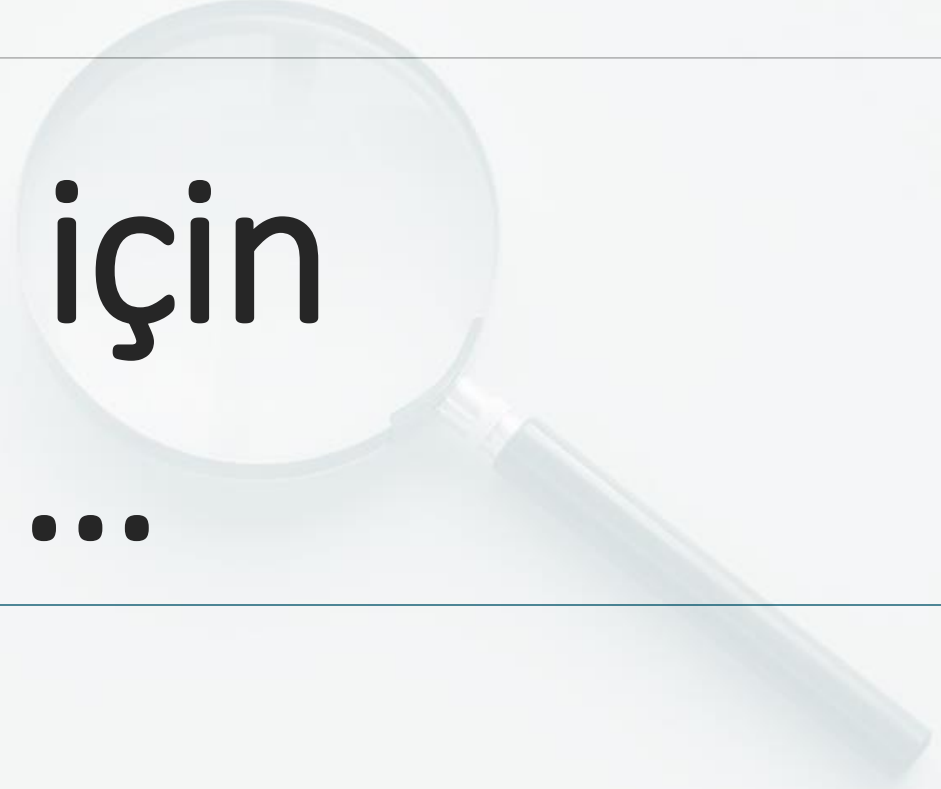
Uygun ve erken tedavi yapılamazsa bizim olgumuzda olduğu gibi şiddetli kutanöz PAN olguları olabilir.



Multidisipliner yaklaşım bu hastaların yönetiminde çok önemlidir.



Dinlediđiniz için
teşekkürler ...



Kaynaklar

- Updates in the diagnosis and management of Cutaneous polyarteritis nodosa
- Pediatrik Romatoloji Pratik Uygulamalar
- Textbook of Pediatric Rheumatology (8th edition)
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):936-941.
- Özçakar ZB, Fitöz S, Yıldız AE, Yalçınkaya F. Childhood polyarteritis nodosa: diagnosis with non-invasive imaging techniques. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):165-171
- David J, Ansell BM, Woo P. Polyarteritis nodosa associated with streptococcus. *Arch Dis Child*
- Fathalla BM, Miller L, Brady S, Schaller JG. Cutaneous polyarteritis nodosa in children. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):724-728.
- Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med*. 2014;370(10):921-931.
- Huang Z, Li T, Nigrovic PA, Lee PY. Polyarteritis nodosa and deficiency of adenosine deaminase 2—shared genealogy, generations apart. *Clin Immunol*. 2020; 215:108411