

Hemofili A olan hastada refleks sempatik distrofi sendromu

Saadet Akarsu¹, Erdal Taşkın¹, Erdal Yılmaz², F. İlknur Varol³,
A. Denizmen Aygün⁴, İbrahim H. Özercan⁵

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Yardımcı Doçenti, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Araştırma Görevlisi,
⁴Pediyatri Profesörü, ⁵Patoloji Doçenti

SUMMARY: Akarsu S, Taşkın E, Yılmaz E, Varol Fİ, Aygün AD, Özercan İH. (Department of Pediatrics, Fırat University Faculty of Medicine, Elazığ, Turkey). Reflex sympathetic dystrophy arising in a patient with hemophilia A. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 250-253.

Reflex sympathetic dystrophy syndrome (RSDS) is characterized by severe pain, swelling and autonomic dysfunction of the affected extremity. Major or minor trauma is the most common initiating factor. Pain in the affected extremity is usually associated with vasomotor and sudomotor changes. We report an interesting case of RSDS of the right knee joint of a 10-years old boy with symptoms persisting more than one year and burning pain refractory to the treatments for hemophilic hemarthrosis. After his last hemarthrosis attack, his burning pain was protracted. Approximately two months after this diagnosis, a unilateral hypertrichosis was revealed at the right upper leg also involving the knee. This is a case of RSDS with predominant cutaneous involvement. As far as we know, there is no previously reported case of RSDS after hemophilic hemarthrosis. To our knowledge, this is the first reported case of RSDS arising in a patient with hemophilia A.

Key words: reflex sympathetic dystrophy syndrome, hemophilia, arthritis.

ÖZET: Refleks sempatik distrofi sendromu (RSDS) etkilenmiş bölgede ciddi ağrı, şişme ve otonomik disfonksiyon ile karakterizedir. Majör ve minör travma en yaygın başlatıcı faktördür. Etkilenmiş ekstremitedeki ağrı genellikle vazomotor ve sudomotor değişikliklerle birlikte. Burada bir yıldan daha fazla süredir semptomları devam eden ve hemofili hemartroz tedavisine dirençli yanıcı ağrısı olan on yaşındaki erkek çocuğun sağ diz eklemindeki RSDS vakasını sunuyoruz. Hastanın son hemartroz atağından sonra yanıcı tarzındaki ağrısı devam etti. Bu bulgudan yaklaşık iki ay kadar sonra, eklem üzerinde daha fazla olmak üzere sağ alt ekstremiteye yayılan; tek taraflı hipertrikoz saptandı. Bildiğimize göre, bu hemofili A olan bir hastada RSDS gelişen ilk bildirilmiş olgudur.

Anahtar kelimeler: refleks sempatik distrofi sendromu, hemofili, artrit.

Refleks sempatik distrofi sendromu (RSDS) etkilenmiş bölgede yanıcı ağrı, ödem, hareket kısıtlılığı, distrofik deri değişiklikleri, otonomik disfonksiyon, vazomotor-sudomotor bozukluklar ve direkt radyografide yamalı osteoporoz ile karakterizedir. Otonomik disfonksiyon bulgularından siyanoz, artmış terleme, killarda aşırı büyüme, eklem bölgesine sınırlı olmayan şişme ve soğukluk gelişir. Otonomik, motor ve duysal bozukluklar birlikte. Son yıllarda çocuklarda artan sıklıkla tanımlanmaktadır. Majör ve minör travmalar (hastalıklar, ilaçlar) en yaygın başlatıcı faktördür. Hareket ve emosyonel stres ile artan yanıcı ağrı tipik

özelliğidir. Ekstremitenin atrofi ve kontraktürleri ağır sakatlık nedeni olabilir¹⁻³. Erken tanı konup tedavi edilirse iyi sonuç elde edilir.

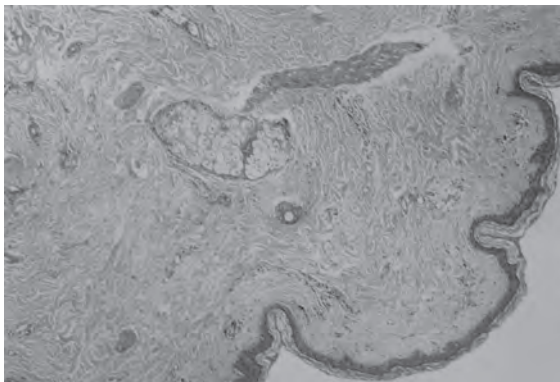
Literatürde tekrarlayan travmatik olmayan hemartroz ile birlikte görülen vakalar tanımlanmıştır. Burada hemartrozun kendisi minör travma yapıcı olarak kabul edilmiştir⁴. Ailevi akdeniz ateşi ve osteogenezis imperfektalı hastalarda gelişen RSDS olguları tanımlanmıştır⁵. Hemofili A tanısında, tekrarlayan travmatik olmayan hemartrozun (hedef eklem) kendisinin minör travma olarak tetik ettiği ilk RSDS olgusu olan hastamızı sunuyoruz.

Vaka Takdimi

Faktör VIII düzeyi %6 olan, inhibitör gelişmemiş, on yaşında hemofili A'lı hastamızda; sağ diz eklemünde ilki iki yaşında toplam sekiz kez hemartroz gözlenmişti. Son ataktan sonra bir yıldan daha fazla süredir devam eden ve tedaviye dirençli yanıcı ağrı ve artropati vardı. Bundan yaklaşık iki ay sonra, eklem üzerinde daha fazla olmak üzere sağ alt ekstremiteye yayılan; tek taraflı hipertrikoz saptandı (Şekil 1). Eşlik eden aşırı terleme ve sağ ayak tırnaklarında kolayca kırılma gözlemlendi. Sağ diz eklemi deri biyopsisinde epidermiste incelme, retelerde silinme ve dermada kıl folikülleri görüldü (Şekil 2). Son bir yılda sol ayak bileğine de bir kez hemartroz gelişti ve tedavi ile düzeldi. Hemoglobün düzeyi 11.3 gr/dl, lökosit sayısı 4800/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 13 mm/st, C-reaktif protein < 6 mg/dl bulundu.



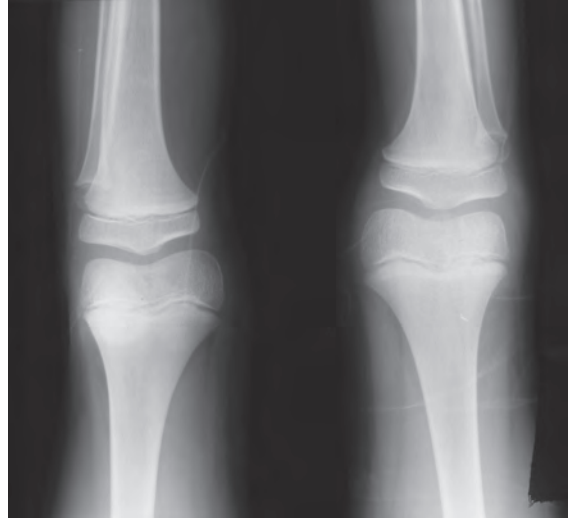
Şekil 1. Deride hipertrikozun olduğu RSIDS gelişen hemofili A hastası.



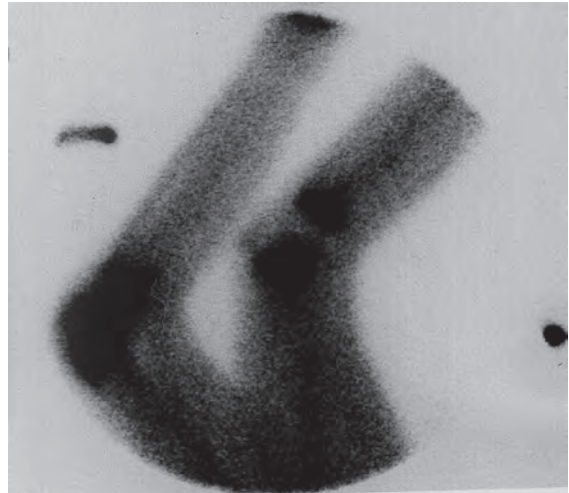
Şekil 2. Deri biyopsisinde epidermiste incelme, retelerde silinme ve dermada kıl folikülü (HE X 40).

Direkt radyografide sağ dizde belirgin osteoporoz (Şekil 3), kemik mineral dansitesi (KMD) 0.645 gr/cm², kemik sintigrafisinde radyonüklid tutulumunda artış (Şekil 4) görüldü; sağ alt ekstremitede venöz doppler ultrasonografisinde patolojik bulgu saptanmadı.

Prednizolon günde 40 mg/kg intravenöz olarak iki hafta verildi. Guanethidine ile paravertebral sempatik ganglion blokajı günde yedi kez yapıldı. Bu sürede kan düzeyini %100'e yükseltecek dozda faktör VIII verildi. Aktif fizik tedavi ve rehabilitasyon programı (transkütanöz



Şekil 3. Düz radyografide yumuşak doku şişliği ve eklem çevresinde osteoporoz.



Şekil 4. 99m-Tc ile kemik sintigrafisinde sağ dizde artmış tutulum.

elektriksel sinir uyarımı, sıcak-soğuk banyolar) uygulandı. Hipertrikoz dışı bulgular gözden kayboldu.

Tartışma

Çocuklarda RSDS seyrek olmamasına rağmen tanınmaz ya da yanlış tanı alır. Etiyoloji iyi bilinmese de prognoz daha iyidir. Çoğu çocuk ilk ataktan sonra iyileşir. Toksik oksijen radikalleri rol oynar. Tanı dikkatli alınan öykü ve fizik muayene ile konabilir^{2,3,6,7}. Uygulanan tedavi tanı yanlışlığında, altta yatan hastalık nedeniyle hayati tehlike ve yüksek tedavi maliyetine yol açabileceği düşünülduğünden hastamızda deri biyopsisi yapmayı uygun bulduk.

Hafif dokunmayla ağrı olabilir. Ekstremitelerde renk-ısı değişimi (vazomotor değişiklikler) ve terleme (sudomotor değişiklikler) gösterir³. Dermatolojik değişiklikleri iyi bilinir. Akut, distrofik ve atrofik faz ile karakterizedir². Önce ödem ve eritem, ikinci evrede siyanoz görülür⁷. Hastamızda bu bulgular hemartrozun parçası olarak kabullenildiği için gereken dikkati gösteremedik. Üçüncü evrede skleroz-atrofi beklenir ve çocuk hastalarda seyrek. Hastalığın ileri evrelerinde atrofik değişiklikler, osteoporoz, hızlı büyüyen ve kolay kırılan tırnaklar, hipertrikoz ve kas-derialtı atrofisi görülür. Erken evrede soğuğa hassasiyet önemlidir⁸. Hastamızda deri biyopsisinde gözlenen atrofik epidermis, hemofili nedeniyle tekrarlayan hemartroz sonrası alınan deri biyopsilerinde tanımlanmamıştır. Hastamızda tanı yanıcı ağrı şikayeti, hipertrikoz ve aşırı terleme kliniği ve ağrının sempatik ganglion blokajı ile düzelmesi ile konuldu. Hemofili hastasında ilk RSDS olması nedeniyle deri biyopsisi ile tanı kuvvetlendirildi.

Hemofili A hemartroz atakları ile giden kalıtsal bir hastalıktır. Hemartroz faktör düzeyiyle ilişkilidir. Hemofili A vakalarında geçici osteoporoz, kanamaların tekrarlamasında eklem aralığında daralma-erozyon ve kemik sintigrafisinde radyonüklid tutulumunda artma/azalma olabilir. RSDS'de yumuşak doku şişliği ve eklem çevresinde osteoporoz en önemli radyolojik bulgudur. Erişkinlerde görülen radyolojik bulgular çocuklarda tipik değildir. Çocuklarda kemik taramaları değişik bulgular verebilir. Çocuklarda düz radyografi ve kemik tarama yöntemleri ile tanı konulamaz³. Üç fazlı

kemik taramaları erken tanıda kullanılır ve RSDS'de bütün üç fazda da artmış aktivite vardır. ^{99m}Tc kemik sintigrafisi çok duyarlı ancak özgün değildir⁹. Klinik, radyolojik ve sintigrafik değişimler ortalama 112. günde görülür. X-ray absorpsiyometride ilk değişiklikler 9-12 ay sonra saptanır¹⁰. Hemartroz sonucu kemik sintigrafisinde eklem aralığında tutulum beklenir.

RSDS ağırlı bir olaydan (travma, kırıklar, sinir lezyonları gibi) sonra başlayan sempatik sinir sisteminin fonksiyonel bozukluğudur. Sempatik sinir sistemi kontrolündeki mikrovasküler anormallikler vardır. Özellikle nosiseptörler olmak üzere aferent reseptörlerin anormal uyarılması etkilenmiş dokularda (deri, kas, kemik, eklem) dolaşımın bozulmasına neden olur. Bu uyarı santral sinir sistemi düzeyinde sempatik sinir sisteminin bozulmasını kısır döngü halinde devam ettirir. Bu süreçte en önemli mekanizma arterleri ve venleri destekleyen sempatik vazokonstriktör nöronların aktiviteleri arasındaki dengesizliktir. Sempatolitik tedavi zamanında uygulanırsa bu kısır döngü kesilebilir¹¹⁻¹⁴. Sinirin direkt travması bu bölgede elektriksel enerji boşalması ile duyuşal siniri direkt olarak uyarır ya da aşırı nörotransmitter salınımına yol açar. Deri hafif dokunmaya karşı bile duyarlı olur. Aktivite azalır ve bu azalmada, sempatik boşalmanın artmasına yol açar^{2,15}.

Fizik tedavi çocuklardaki asıl tedavidir. Eklem çevresi yumuşak dokuların kısılması ile kollajen çaprazlarında, patellar yükseklikte ve tibio-femoral eklem mekaniğinde değişmeler ile eklem yüzeyi bozulur^{3,7,13,16}. Kortikosteroidler, steroid olmayan antiinflamatuvarlar, anti-konvülzanlar, kalsitonin enjeksiyonları, serbest radikallerden korumak için mannitol, vazodilatatörler ve β -adrenerjik antagonistler kullanılabilir. Narkotik ve benzodiazepinler ağrıyı artırır. Transkütan elektriksel sinir uyarımı faydalıdır. Paravertebral blokaj sempatik ağrı için en iyi yöntemdir. Karşılaşabilecek psikiyatrik hastalıklar için de değerlendirme yapılmalıdır^{3,13}.

Tedaviye yetersiz cevap veren kronik artropatili hastalarda ayırıcı tanıda RSDS düşünülmalıdır. Hemofili hastalarında hemartroz sonrası düzelmeyen yanıcı şekilde ağrı ve deri değişiklikleri durumunda RSDS gelişimi yönünden düşünülmesi ve erken sempatolitik tedavi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Buchta RM. Reflex sympathetic dystrophy in a 14-year-old female. *J Adolesc Health Care* 1983; 4: 121-122.
2. Veldman PH, Raynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy. *Lancet* 1993; 342: 1012-1016.
3. Wilder RT, Berde CB, Wolohan M, et al. Reflex sympathetic dystrophy in children. *J Bone and Joint Surg* 1992; 74: 910-919.
4. Braverman DL, Kern HB, Nagler W. Recurrent spontaneous hemarthrosis associated with reflex sympathetic dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 339-342.
5. Bodur H, Gunduz OH, Yucel M. Reflex sympathetic dystrophy arising in a patient with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 1999; 19: 69-70.
6. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 2025-2028.
7. Papadopoulos GS, Xenakis TA, Arnaoutoglou E, Tefa L, Kitsoulis PB. The treatment of reflex sympathetic dystrophy in a 9-year-old boy with long standing symptoms. *Minerva Anesthesiol* 2001; 67: 659-663.
8. Poehling GG, Pollock FE, Koman LA. Reflex sympathetic dystrophy of the knee after sensory nerve injury. *Arthroscopy* 1988; 4: 31-35.
9. Goldsmith DP, Vivino FB, Eichenfield AH, Athreya BH, Heyman S. Nuclear imaging and clinical features of childhood reflex neurovascular dystrophy: comparison with adults. *Arthrit Rheumatol* 1989; 32: 480-485.
10. Laroche M, Redon-Dumolard A, Mazieres B, Bernard J. An X-ray absorptiometry study of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Rev Rhum Engl Ed* 1997; 64: 106-111.
11. Jouary T, Boralevi F, Pillet P, Taieb A, Leaute-Labreze C. Reflex sympathetic dystrophy of childhood: one case. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 1164-1167.
12. Devor M, Janig W. Activation of myelinated afferents ending in a neuroma by stimulation of the sympathetic supply in the rat. *Neurosci Lett* 1981; 24: 43-47.
13. Duncan KH, Lewis RC, Racz G, Nordyke MD. Treatment of upper extremity reflex sympathetic dystrophy with joint stiffness using sympatholytic Bier blocks and manipulation. *Orthopedics* 1988; 11: 883-886.
14. Scadding JW. Development of ongoing activity, mechanosensitivity, and adrenaline sensitivity in severed peripheral nerve axons. *Exper Neurol* 1981; 73: 345-364.
15. Jänig W. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: in what way is the sympathetic nervous system involved? *Trends Neurosci* 1985; 8: 471-477.
16. Cooper DE, DeLee JC, Ramamurthy S. Reflex sympathetic dystrophy of the knee. Treatment using continuous epidural anesthesia. *J Bone and Joint Surg* 1989; 71: 365-369.