



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı

Olgu Sunumu

20 Ekim 2020 Salı

Ar. Gör. Gökberk Özcan

Doç. Dr. Hafize Emine Sönmez



16 yaşı, kız hasta

Yakınması : Kol ve bacaklarda döküntü

Hikaye

- ▶ 10 gün önce sağ koltuk altından başlayan
- ▶ Birkaç gün içinde kendiliğinden gerileyen
- ▶ Daha sonra sırayla diğer koltukaltı, kol ve bacaklarda ortaya çıkan
- ▶ Kaşıntısız, basmakla solmayan döküntü şikayetiyle
- ▶ 2 gün önce bir dış merkeze başvurmuş.
- ▶ Orada yapılan kan tetkiklerinde trombosit düşüklüğü görülerek
- ▶ Tarafımıza yönlendirilmiş.
- ▶ Başvurusunda sol kol üstünde döküntüsü mevcuttu.

Özgeçmiş

Prenatal: Annenin 1. gebeliği, takipli gebelik, prenatal hikayede özellik yok, prenatal tanısı yok.

Natal: Term, normal sürede vajen yolla doğum(Doğum tartısı 3300 gram, doğum boyu 50 cm)

Postnatal: YDYBÜ takip öyküsü yok, sarılık öyküsü yok.

Özgeçmiş

Nörolojik Büyüme ve Gelişme: Basamakları uygun şekilde geçmiştir.

Aşılar: Sağlık Bakanlığı ulusal aşı çizelgesindeki aşıları uygun zamanda ve eksiksiz yapılmıştır.

Hastalık: Ameliyat, hastaneye yatış, döküntülü hatalık, yineleyen hastalık öyküsü yok.

Allerji Öyküsü: Yok.

Sürekli Kullandığı İlaç: Yok.

Soygeçmiş

Anne: 41 yaşında, sağ-SLE tanılı(4 senedir takipli)

Baba: 41 yaşında, sağ-sağlıklı

Kardeşler:

1. Çocuk: Hastamız
2. Çocuk: Kız, 12 yaşında, sağ-sağlıklı
3. Çocuk: Erkek, 3 yaşında, sağ-sağlıklı

Ailede hastalık: Bilinen hastalık mevcut değil.

Vital Bulgular

- ▶ **Ateş:** 37,1 °C
 - ▶ **Nabız:** 86/dk
 - ▶ **TA:** 110/60 mmHg (50-90p)
 - ▶ **Solunum sayısı:** 24/dk
 - ▶ **SpO₂:** %98
- 

Fizik Bakı

Genel durum: İyi, bilinç açık, oryante–koopere

Cilt: Turgor–Tonus doğal, **sol kol üstünde ve sol uylukta maküler basmakla solmayan lezyon,** ekimoz yok

Baş boyun: Saçlı deri doğal, boyunda kitle ve LAP yok.

Gözler: IR +/+ , konjonktivalar ve skleralar doğal.

Kulak–Burun–Boğaz: Timpanik membranlar doğal, orofarenks doğal.

Solunum: Akciğer sesleri iki tarafta eşit duyuluyor, ral yok, ronküs yok, ekspiryum uzunluğu yok.

Kardiyovasküler: Kalp sesleri ritmik, S1+, S2+, S3 yok, üfürüm yok.

Gastrointestinal sistem: Batın rahat, defans yok, rebound yok.

Karaciğer ve dalak 1–2 cm ele geliyor, **traube kapalı**

Kas–İskelet dizgesi: Kas kitlesi ve tonusu doğal, eklem aralıkları açık, hareket kısıtlılığı yok.

Nörolojik: GKS 15, Derin tendon refleksleri +, Ense sertliği yok

Tartı: 64 kg (54p/ 1,06SDS)

Boy: 174 cm (97p/1,98SDS)





Laboratuvar(26.09.2020)

Beyaz küre: 4100/mm³

Nötrofil: 2300/mm³

Lenfosit: 1300/mm³

Hemoglobin: 12 g/dL

Platelet: 66000/mm³

PTZ: 19,9 saniye

Aktivasyon: %56

INR: 1,51

APTT 39,5 saniye

AKŞ: 107 mg/dl

Üre:

BUN: 8 mg/dl

Kreatinin: 0,48
mg/dl

Ürik asit: 4,3 mg/dl

Na: 138,8 mmol/L

K: 3,7 mmol/L

Ca: 9,3 mg/dl

T.Protein: 82 g/L

Albumin: 44 g/L

Globulin: 37,7 g/L

T. Bil: 2,9 mg/dL

D. Bil: 0,69 mg/dL

İnd. Bil: 2,25 mg/dL

ALT: 137 U/L

AST: 172 U/L

GGT: 104 U/L

Amilaz: 148 U/L

Lipaz: 67 U/L

LDH: 235 U/L

CRP: 0,7 mg/L

Sedimentasyon: 56 mm/saat

Patolojik Bulgular

- Makülopapüler döküntü
 - Hepatosplenomegali
 - Kan tetkiklerinde: Trombositopeni, INR yüksekliği, KCFTde yükselme, sedimentasyon yüksekliği
 - Annede SLE varlığı
- 

Ön Tanı?

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZ

Hikaye

Hastanın periferik yaymasında %2 monoblast görülmesi üzerine yapılan Kİ incelemesinde hastada hematolojik malignansi düşünülmedi.

Annesinde SLE tanısı olan hasta lupus açısından tetkik edildi.

- ▶ **ANA: +**
- ▶ ASMA: –
- ▶ **LKMA: +**
- ▶ Anti ds DNA: –
- ▶ Anti TTG IgA: –
- ▶ Anti Kardiyolopin IgM: –
- ▶ Anti Kardiyolopin IgG: –

- ▶ **Direkt Coombs: +**

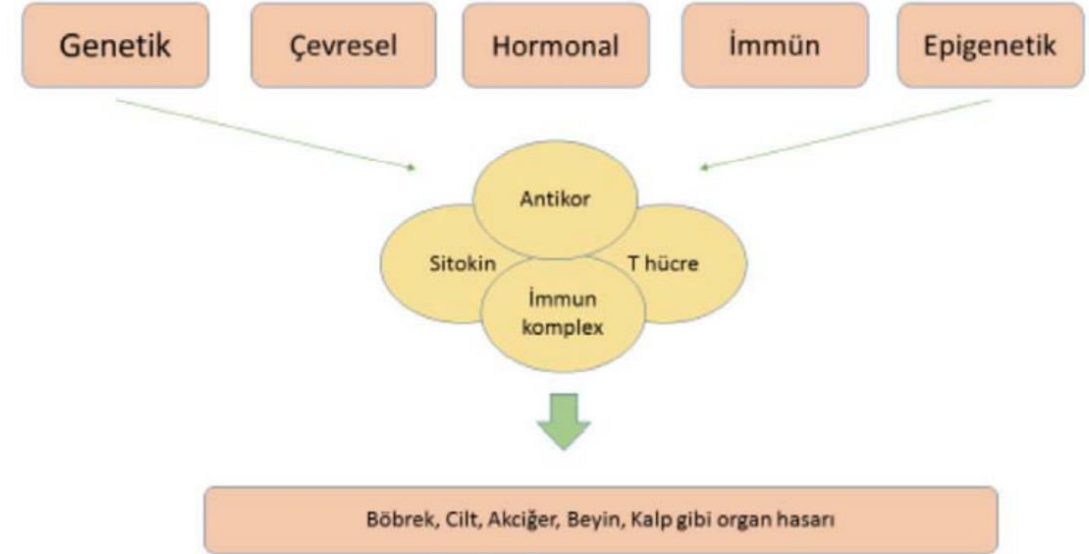
Trigliserid: 41 mg/dL
T. kolesterol: 135 mg/dL
HDL: 63 mg/dL
LDL: 64 mg/dL
VLDL: 8 mg/dL

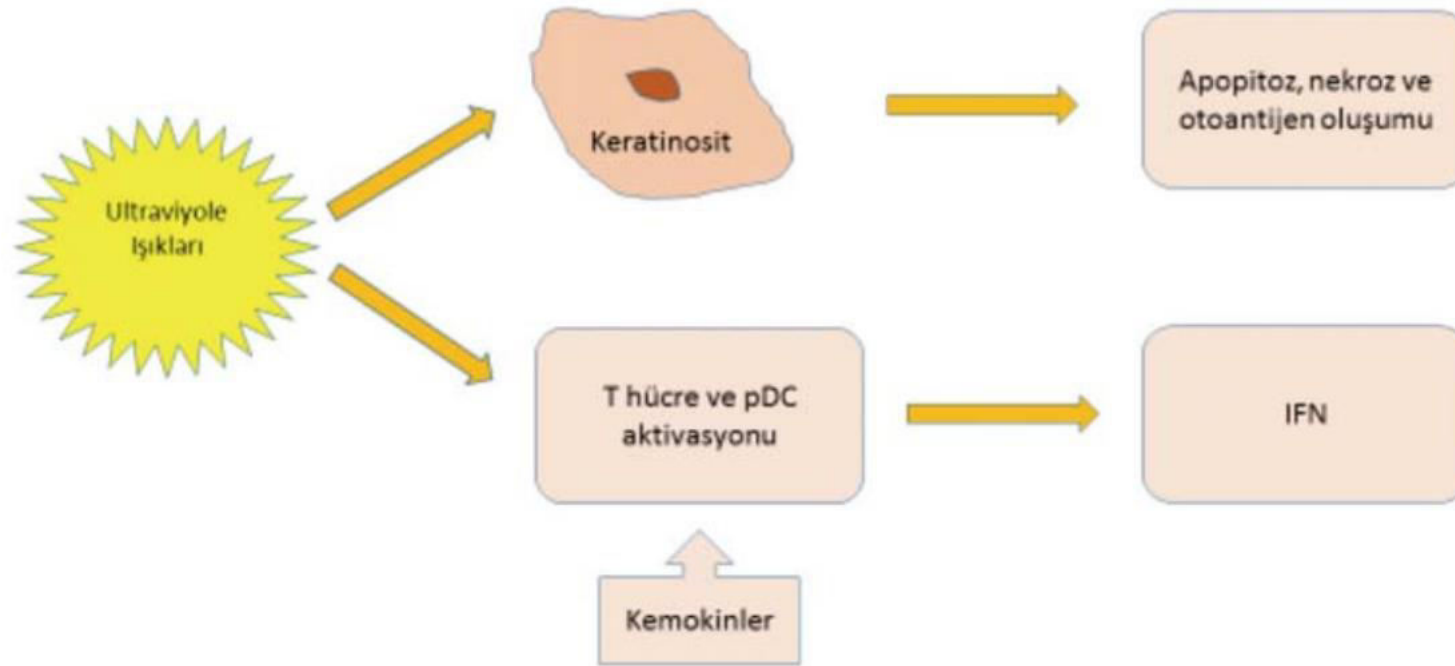
C3: 0,56 g/L
C4: 0,04 g/L
IgA: 0,7 g/L
IgG: 22 g/L
Seruloplazmin: 0,15 g/L

Spot İdrar Protein/Kreatinin: 95,6 mg/g kreatinin
24 saatlik idrarda protein Atılımı: 210 mg/gün (3,3 mg/kg/saat)

SLE Tanım ve Etyoloji

- SLE, yaygın damar ve bağdoku enflamasyonu ile karakterize, multisistemik, epizodik otoimmün bir hastalıktır. Çocukluk çağında nadir görülür.
- Puberteden önce kız/erkek oranı 4:1 iken, sonrasında 8:1 oranında izlenir.
- Genetik, çevresel, hormonal faktörlerin etkileşimi sonucu immün sistem etkilenmektedir.
- Oto-reaktif T ve B hücreleri, immün kompleks oluşumu ile karakterize otoimmün bir bozukluğa yol açmaktadır.
- Çevresel faktörler; UV, güneş ışığı hastalık aktivitesini artırmaktadır. Enfeksiyon ajanları, aşılar, ilaçlar gibi birçok faktör sorumlu tutulmaktadır.





Enfeksiyöz Ajanlar

- ▶ CMV ve EBV en sık sorumlu tutulan viral ajanlardır. Sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında SLE hastalarında artmış EBV ve CMV enfeksiyon prevalansı mevcuttur.
- ▶ Enfeksiyon sırasında otoreaktif B hücreler EBV ile enfekte hale gelirler ve latent enfekte hafıza B hücrelerine dönüşürler ve salgıladıkları antiapoptotik moleküller sayesinde apoptoza direnç kazanırlar. Genetik olarak duyarlı bireylerde bu otoreaktif B hücreler organlara yerleşerek, bu organlarda antijenik uyarı ve inflamasyona neden olur.
- ▶ EBV nükleer antijen 1 ve EBV nükleer antijen 2'nin Anti-Ro gibi lupus antijenleri ile çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiştir. Bu benzerliğin otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir.
- ▶ Hepatit B ve grip aşısı sonrasında gösterilmiş lupus vakaları bildirilmiştir. Bu benzerliğin otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir.

Çevresel Faktörler

- ▶ Hava kirliliği, sigara kullanımı oksidatif strese yol açarak lupus oluşumuna ya da aktivasyonuna neden olabilir.
- ▶ Civa da oksidatif strese neden olur. Yapılan çalışmalarda ANA pozitifliği ile civa teması arasında ilişki bulunmuştur ve civanın sorumlu bir etiyolojik faktör olduğu düşünülmektedir.

Hormonlar

- ▶ Otoimmün hastalıklar genellikle kadınlarda daha sık gözlenir. Bu durum seks hormonlarına ve cinsiyet kromozomlarının etkisine bağlıdır.
- ▶ X kromozomu hormonal etkiden bağımsız olarak lupusun patogenezinde rol oynayabilir. Klienferter sendromlu (47 XXY) bireylerde lupus riski artmaktadır. Ayrıca lupusun patogenezinde sorumlu olan CD40 geni X kromozomu üzerine lokalizedir.
- ▶ Östrojen ve endokrin bozucuların da lupus üzerinde etkisi gösterilmiştir. Gebelikte artan östrojen seviyesi ile hastalık aktivasyonu arasında ilişki vardır. Östrojen doğal bağışıklık ve adaptif immün sistem üstüne etkili olup, dendritik hücreler ve makrofajlara antijen sunumunu, Th1 ve Th2 cevabını kontrol eder.
- ▶ IgG ve IgA salgılayan B hücrelerin miktarı da seks hormonlarından etkilenmektedir. Progesteron tedavisi ile bu hücrelerin seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. Endokrin bozucular da otoimmunitiyi tetiklemektedir.
- ▶ İntrauterin Dietilstilbesterol maruziyeti sonrasında lupus olan olgular bildirilmiştir.

Epigenetik

- ▶ Lupus patogenezinde DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, mikro RNA profili gibi epigenetik faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir.
- ▶ Metilasyon DNA metiltransferaz (DNMT) enzim ailesi tarafından DNMT enzimleri promotor bölgedeki sitozin guanin dinükleotidleri metilleyerek kromatini yapısal değişikliklerden korur. Metillenmiş bölgede transkripsiyon durur. Eğer metilasyon gerçekleşmezse transkripsiyon devam eder. Lupus hastalarında DNA metilasyonunda azalma mevcuttur.
- ▶ Hidralazin ve prokainamid ilaca bağlı lupusun en iyi bilinen iki etkenidir. Bu ilaçların invitro olarak T hücre DNA metilasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Benzer şekilde idiyoPATİK lupus hastalarında da T hücre DNA metilasyon anormallikleri gözlenmiştir.
- ▶ Hastalığın patogenezinde sorumlu tutulan ITGAL, CD40LG, CD70, PPP2CA gibi bazı genlerde hipometilasyon tespit edilmiştir.
- ▶ Histon modifikasyonu (histon amplifikasyonu ve metilasyonu) diğer sorumlu epigenetik faktördür. Aktif lupus hastalarında CD70 gen transkripsiyonunun histon modifikasyonu ile arttığını göstermiştir

Genetik

- ▶ SLE patogeneğinde genetik faktörler de önemli yer tutmaktadır. Genelde birçok genetik faktörün etkileşimi söz konusudur.
- ▶ Erken kompleman birleşenlerindeki eksikliklerde ise mendelien kalıtım gözlenir. Kompleman sistemi doğal bağışıklık sistemi ile adaptif bağışıklık sistem arasında köprü görevi görerek, B hücre aktivasyonu kontrol eder ve apoptotik hücreleri ve immün kompleksleri temizler. Kompleman eksikliklerinde tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonların yanı sıra SLE gibi otoimmün hastalıklar da karşımıza çıkabilir.
- ▶ Homozigot C1q eksikliği olanların %90'ından fazlasında, C4 eksikliği olanların yaklaşık %60'ında ve C2 eksikliği olanların %30'unda lupus kliniği gözlenmiştir. Sağlam C1q'nun interferon-alfa, interlekin-6, interlekin-8, tümör nekrozis faktör- alfa üzerine düzenleyici etkisi vardır. C1q eksikliği Lupus gelişimi için ciddi bir risk faktörüdür.
- ▶ Ayrıca C1'e karşı gelişmiş otoantikörler SLE hastalarında saptanabilmektedir. Anti-C1q antikörleri lupus nefriti için iyi bir belirleyicidir.
- ▶ Kompleman faktör H kompleman yolunun inhibitörü olarak çalışmaktadır. Lupus hastalarında azalmış kompleman H seviyesi tespit edilmiştir. Kompleman inhibitörlerinin azalması sonucunda kompleman yolunun aşırı aktive olması Lupustaki immün disregülasyonun bir nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Genetik

- ▶ Lupusda ailevi vakalar bildirilmiştir. Bu vakaların klinik bulguları sporadik vakalarla benzerlik gösterir. Özellikle akraba evliliğın olduğu ülkelerde sık görülür.
- ▶ Arap çocuklarında yapılan bir çalışmada 35 lupuslu hastanın 12 (%8.9) ailesinde en az bir lupuslu hasta tespit edilmiştir ve ailevi olguların daha erken yaşta başladığı ve daha ağır seyrettiğı gözlemlenmiştir.
- ▶ İkizlerle yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde %24, dizigotiklerde %2 SLE konkordansı bulunmuştur.
- ▶ İnsan lökosit antijenleri; Beyaz toplumda HLA-DR2 ve HLA-DR3, Afro-Amerikanlarda ise HLA-DR2 ve HLA-DR7 alelleri ile SLE ilişkisi gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar ise insan lökosit antijenleri ile otoantikörler arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışmışlardır.

- Tüm genom boyu ilişki analizinde SLE ile ilişkili birçok gen ortaya konulmuştur. Bu genler B ve T hücre fonksiyonunda, DNA tamirinde, interferon regülasyonunda sorumlu genlerdir.

Tablo 1. Sistemik Lupus Eritematosus'da Sorumlu Genler

B ve T Hücre Fonksiyonu İle İlişkili Genler:

IL-10
PDCD1
PRL
PTPN22
FYB
TNFSF4
BANK1
RASGRP3
VDR
CTLA-4

DNA Tamir Genleri:

XRCC 1,3 ve 4
STK17A

İnterferon İlişkili Genler

IFIH1
IRF-5
TLR7, 8 ve 9
TYK2
STAT4

Klinik Bulgular

- ▶ Hastaların %10–20’si çocukluk yaş grubunda bulgu verir ve ortalama tanı yaşı 12–16 yaştır. Beş yaşından küçük olgu sayısı oldukça azdır.
- ▶ Çocukluk çağında hastalık bulguları erişkin yaş grubuna benzese de hastalığın seyri ve ciddiyeti farklılık gösterir. Çocuklarda daha ağır organ tutulumu olabilmektedir.
- ▶ Hastalar başlangıcında halsizlik, iştahsızlık, ateş, kilo kaybı, saç dökülmesi, artralji gibi konstitusyenel semptomlarla başvurabilir. Ayrıca yaygın lenfadenopati ve hepatosplenomegali hastalığın başında ya da devamında karşımıza çıkabilir.

Deri ve Mukoza Bulguları

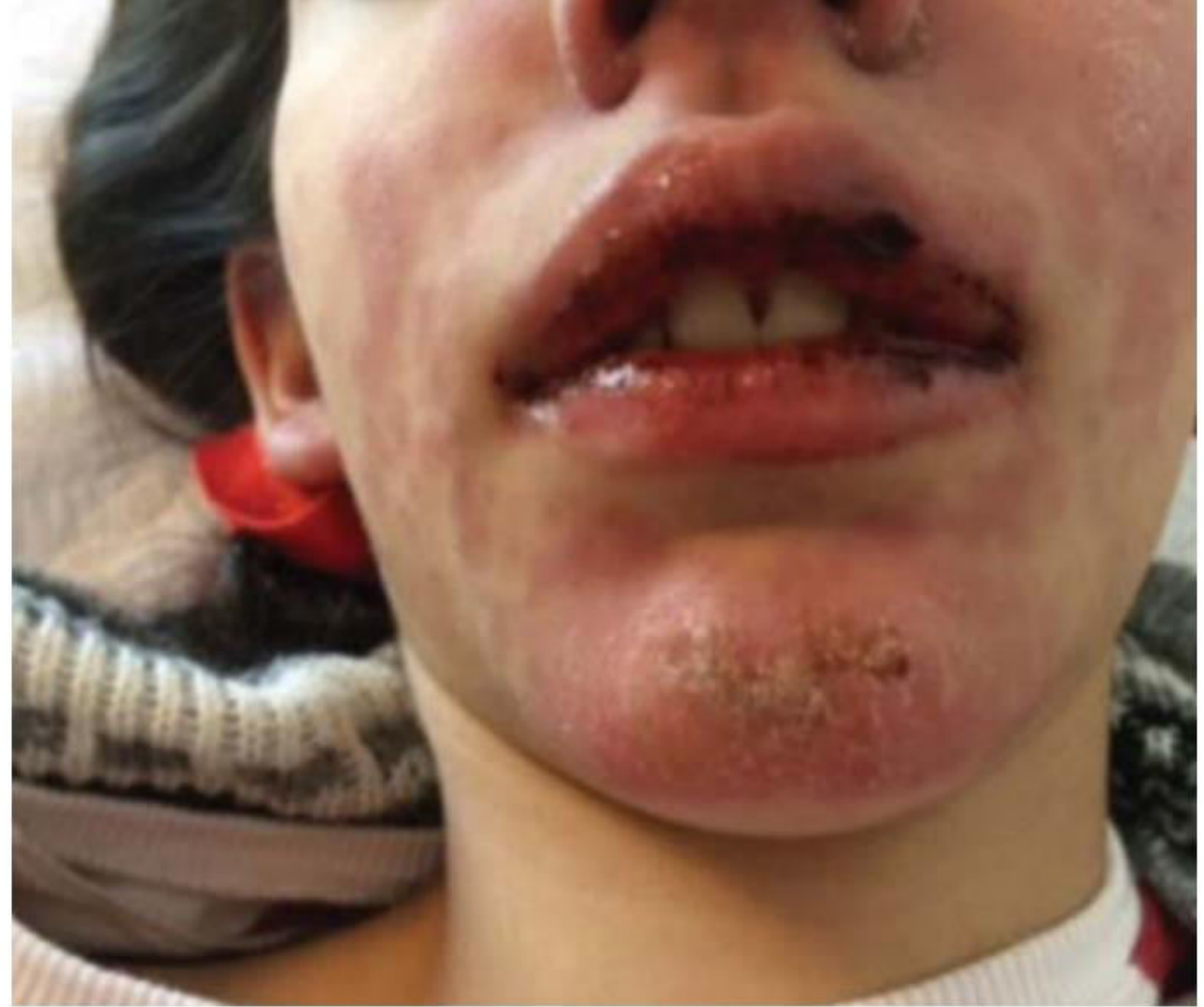
- ▶ En sık görülen cilt bulguları malar döküntü, fotosensitivite, kütanöz vaskülit, oral ve nasal ülserlerdir.
- ▶ Cilt bulguları genellikle erişkin yaş grubuna benzese de subakut kütanöz lezyon, diskoid döküntü ve livedo retikularis çocukluk çağında nadirdir.
- ▶ Mukokütanöz lezyonlar spesifik ve nonspesifik cilt lezyonları olarak iki kategoride sınıflandırılır:
Spesifik: Malar döküntü, yaygın döküntü, subakut kütanöz lupus, diskoid döküntü, yaygın diskoid lupus, lupus pannikuliti
Spesifik olmayan: Kütanöz vaskülit, fotosensitivite, oral ve nazal ülserler, alopesi, livedo retikularis, Raynoud fenomeni
- ▶ Spesifik cilt lezyonları akut kütanöz lupus, subakut kütanöz lupus ve kronik kütanöz lupus olarak üç forma ayrılır.

Malar Raş

- ▶ Akut kutanöz lupus eritematosusun en tipik döküntüsü malar döküntü olup, %60–85 oranında görülür. Malar raş; yüzde, yanak ve burun kökünde ultraviyole ışığına hassas, kelebek tarzında eritemli lezyondur. Çene ve kulak derisi etkilenebilir.

Diskoid Lezyon

- Kronik kütanöz lupus eritematozus diskoid lezyon olarak karşımıza çıkar. Erişkin yaş grubuna göre daha az oranda görülür. Çocukluk yaş grubunda sistemik semptomlar olmadan diskoid lupusun görülmesi nadirdir. Genelde yüz, skalp veya kulak yerleşimlidir. Skalptaki lezyonlara saç kaybı eşlik eder. Diskoid lezyonlar atrofi, skar ve pigmentasyon değişikliği ile iyileşen, çeşitli büyüklüklerde, eritematöz lezyonlardır. Lupus pannikülit, 'chilblain' lupus kronik kütanöz lupus eritematozusun nadir formlarıdır.



Kas-İskelet Sistemi

- ▶ Kas iskelet tutulumu hastalığın kendi doğasında olsa da kullanılan tedavilerin yan etkisi olarak da karşımıza çıkabilir.
- ▶ Artralji, artrit, tenosinovit en sık görülen bulgulardandır. Artrit %80 oranında görülür. Simetrik, poliartiküler tipte olup, büyük ve küçük eklemleri bir arada etkileyebilir. Artrite genellikle sabah sertliği eşlik eder ve deformite bırakmadan iyileşir.

Renal Bulgular

- ▶ Renal tutulum ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Pediatrik lupus hastalarının %50–75’inde renal tutulum görülür ve genelde tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde bulgu verir.
- ▶ Renal bulgular minimal proteinüri ve/veya mikroskopik hematüriden nefrotik sendrom, malign hipertansiyon, böbrek yetmezliğine kadar değişen bir aralıkta kendini gösterir.
- ▶ Sistemik lupus eritematozus genelde glomerüler hastalık yapar, interstisyumun hastalığa katılması nadirdir.
- ▶ Trombotik mikroanjiopati kliniği ile de karşımıza gelebilir. Gross hematüri ile başvuran olgularda renal ven trombozu, trombotik mikroanjiyopati akılda tutulmalıdır.
- ▶ Böbrek biyopsisi SLE tanısı için gerekli değildir. Ancak renal aktiviteyi değerlendirmek, prognozu belirlemek ve tedaviye yön vermek için biyopsinin altın standart olduğu görüşü hakimdir.
- ▶ Ayrıca SLE tanısı araştırılmadan önce herhangi bir nedenle steroid alan hastalarda da idrar bulguları güvenilir olmayacağı için biyopsi önerilmektedir.

Renal Bulgular

- ▶ Renal tutulumda hastalığın klinik bulgularının şiddeti her zaman biyopsi bulguları ile korele olmayabilir.
- ▶ Ciddi lupus nefriti olan vakalar 'sessiz' ya da hafif klinik ve laboratuvar bulgularıyla karşımıza gelebilir.
- ▶ Amerika Romatoloji Koleji kriterlerine göre lupus nefriti; 24 saatlik idrarda 500 mg'dan fazla protein atılımı ya da spot idrar protein/kreatinin oranının 0,5 g/g'dan fazla olması ya da spot idrarda +3 proteinüri ve/veya idrar sedimentinde hücresel silindirler görülmesi olarak tanımlanır.
- ▶ SLICC kriterlerine göre ise 24 saatlik idrarda 500 mg'dan fazla protein atılımı ya da idrar sedimentinde kırmızı kan hücrelerinin görülmesi olarak tanımlanır.

Tablo 2. Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği

Klas I	Minimal Mezengial Lupus Nefriti Işık mikroskopunda normal glomerül, immünfloresanda mezengial immün deposit
Klas II	Mezengial Proliferatif Lupus Nefriti Işık mikroskopunda mezengial hipersellülerite ve mesengial matrikste genişleme, immün floresanda mezengial immün deposit
Klas III	Fokal Lupus Nefriti
Klas IIIA	Aktif ya da inaktif fokal, segmental, global endokapiller ya da ekstrakapiller glomerülonefrit, glomerüllerin %50'sinden azında tutulum, tipik olarak fokal subendotelyal immünderosit
Klas IIIA/C	Aktif ve kronik lezyon, fokal proliferatif ve sklerotik lupus nefriti
Klas IIIC	Kronik inaktif lezyon, glomerüler skar, fokal sklerotik lupus
Klas IV	Diffüz Lupus Nefriti
	Etkilenen glomerüllerin <%50'sinde segmental lezyon: IV S Etkilenen glomerüllerin ≥%50'sinde global lezyon: IV G
Klas IV–S (A)	Aktif lezyonlar: Diffüz Segmental Proliferatif LN
Klas IV–G (A)	Aktif lezyonlar: Diffüz Global Proliferatif LN
Klas IV–S (A/C)	Aktif ve kronik lezyonlar: Diffüz Segmental Proliferatif ve Sklerozan LN
Klas IV–G (A/C)	Aktif ve kronik lezyonlar: Diffüz Global Proliferatif ve Sklerozan LN
Klas IV–S (C)	Skarlı kronik inaktif lezyonlar: Diffüz Segmental Sklerozan LN
Klas IV–G (C)	Skarlı kronik inaktif lezyonlar: Diffüz Global Sklerozan LN
Klas V	İleri Sklerozan Lupus Nefriti
	Glomerüllerin %90'ından fazlasında global skleroz vardır.

Nöropsikiyatrik Tutulum

- ▶ Sistemik lupus eritematozusda santral, periferik, otonomik sinir sistemi tutulumu olabilir. Nöropsikiyatrik tutulum ciddi komplikasyonlardan biridir.
- ▶ Nörolojik tutulum hastalığın başında karşımıza çıkabileceği gibi herhangi bir zamanda da görülebilir. Tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir.
- ▶ Baş ağrısı, konvülziyon, serebrovasküler olay, kore, transvers miyelit, koma, nöropati, kraniyal sinir felci, ensefalopati, papil ödem, optik nörit gibi birçok farklı klinik şekilde karşımıza çıkabilir.

Tablo 4. Amerikan Romatoloji Derneğine göre Nöropsikiyatrik Tutulum

Santral Sinir Sistemi Tutulumu	Periferik Sinir Sistemi Tutulumu
• Aseptik Menenjit • Serebrovasküler Olay • Demiyelizan Sendrom • Baş ağrısı • Hareket Bozukluğu(Kore) • Miyolopati • Nöbet • Akut Konfüzyonel Durum • Anksiyete Bozukluğu • Kongnitif Bozukluk • Duygudurum Bozukluğu • Psikoz	• Akut İnflamatuvar demiyelizan poliradikülonöropati (Guillian-Barre Sendromu) • Otonomik bozukluk • Mononöropati • Myastenia Gravis • Kraniyal Nöropati • Polinöropati • Pleksopati

Hematolojik Tutulum

- ▶ Hematolojik tutulum önemli bulgularından biridir. Hastaların %50'sinden fazlasında en az bir seride sitopeni görülür.
- ▶ Anemi: Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi SLE'deki aneminin en tipik nedenidir. Coombs pozitif hemolitik anemi yaklaşık hastaların %10'unda görülür. Anemiye otoimmün trombositopeni eşlik edebilir. Genelde IgG aracılı sıcak otoantikörlerin rol oynadığı tip görülür. Laboratuvar bulgularında anemi, artmış retikülosit sayısı, düşük haptoglobulin, artmış indirek bilirubin seviyesi, yüksek LDH ve pozitif direkt coombs testi saptanır. Otoimmün hemolitik anemili hastaların çoğu immünsüpresif tedaviye yanıt vermektedir ve transfüzyon gerekli olmamaktadır.

Hematolojik Tutulum

- ▶ Lökopeni: %46–64 oranında karşımıza çıkar. Genelde lenfopeni daha sıktır ama nötropeni de görülebilir. Lenfopeni hastalık aktivitesi ve antidsDNA titresi ile koreledir.
- ▶ Trombositopeni: %25–37 oranında görülür. Trombositopeninin nedeni olarak anti GPIIb/IIIa ve anti trombopoetin reseptör antikorları sorumlu tutulmaktadır. Trombositopeni bir hastada lupusun ilk bulgusu olabileceği gibi yıllar sonra da lupus kliniği gelişebilir. Kronik İTP'li çocuk ve ergenlerde ANA pozitifliği SLE gelişimi için risk oluştur.
- ▶ Koagülasyon anormallikleri: Antifosfolipid antikorlar ve lupus antikoagülanın pozitifliği tromboembolizm riskini artırmaktadır.

Kardio-pulmoner Tutulum

- ▶ En çok perikardit olarak çıkar. Hastaların %16–26'sında görülür. Perikarditi olan hasta taşikardi, sırt üstü yatmakla şiddetlenen retrosternal ağrı şikayetleri ile başvurabilir. Ateş kliniğe eşlik edebilir fakat mutlak şart değildir. Ekokardiografi tanıda oldukça yardımcıdır. İnflamatuvar bir durum olduğundan CRP yüksekliği görülebilir.
- ▶ Miyokardit lupusun kendi tutulumuna bağlı olabileceği gibi enfeksiyöz ajanlara, kullanılan ilaçlara ve hipertansiyona bağlı gelişebilir. Ateş, dispne çarpıntı, göğüs ağrısı, juguler venlerde dolgunluk, gallop ritmi, kardiyomegali ve periferel ödem görülebilir.
- ▶ Endokardit çocuklarda nadir görülür. Libman–Sacks endokarditi denilen lupus için tipik endokardit ise genelde mitral kapak üzerinde steril, küçük verrüköz kapak lezyonları olarak görülür. Antifosfolipid sendromlu hastalarda da görülebilir.
- ▶ Yenidoğan döneminde anneden geçen maternal Anti La ve Anti Ro antikorlarla konjenital kalp bloğu arasında ilişki gösterilmiştir. Anti Ro ve/veya Anti La pozitif annelerin konjenital kalp bloklulu bebeğe sahip olma riski %1.7 olup, bu risk tekrarlayan gebeliklerde %16'ya kadar çıkmaktadır.
- ▶ Lupusda plörit, pnömoni, pulmoner hemoraji, pulmoner hipertansiyon gibi pulmoner tutulumlar görülebilir. Hatta semptom olmadan pulmoner fonksiyonlarda bozulma gösterilmiştir.

Diğer Sistem Bulguları

Gastrointestinal Tutulum :

- ▶ Karın ağrısı, ishal, kusma en sık saptanan bulgulardır. Karın ağrısının enterit, pankreatit, kolesistit, vaskülit, peptik ülser gibi birçok sebebi olabilir. Lupus aktivasyonu sırasında steril peritonit görülebilir. Bu duruma asit ve karın ağrısı eşlik edebilir.
- ▶ Abdominal damar vaskülit nadirdir ancak bağırsak perforasyonu ile sonuçlanabilir.
- ▶ Akut pankreatit de nadir görülen ama fatal seyredebilen bir tutulumdur.
- ▶ Lupus hastalarının %25'inde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme tespit edilir. Bu durum lupus aktivasyonu, ilaç yan etkisi, karaciğer yağlanması, tromboz ya da enfeksiyonla ilişkili olabilir.
- ▶ Antikaraciğer böbrek mikrozomal antikor ve anti düz kas antikor bakılması otoimmün hepatit ayırıcı tanısında yardımcıdır.

Diğer Sistem Bulguları

Göz Tutulumu: Retinal vaskülitte bağlı olarak görülebilir. Göz dibi muayenesinde atılmış pamuk manzarası görülebilir. Sekonder Sjögren sendromuna bağlı keratokonjunktivitis sikka gözlenebilir.

Neonatal Lupus: İnsidansının 1 /10000–1 /20000 oranında olduğu tahmin edilmektedir. Anti-Ro ve Anti-La antikorlarının transplasental geçmesi sonucunda meydana gelir. Birçok organı etkileyebilir. Kutanöz tutulum, hepatik, hematolojik, nörolojik, respiratuvar tutulum ve kardiyak tutulum görülebilir. Neonatal lupus cilt bulguları genellikle doğumda mevcuttur. Kardiyak tutulum dışındaki bulgular geri dönüşümlüdür ve maternal antikorların kaybolması ile düzelir. Kardiyak tutulum atriyoventriküler blok ile sonuçlanır.

Laboratuvar Bulguları

- ▶ Laboratuvar bulguları hastalığın tanısında ve aktivitesinin izleminde önemlidir.
- ▶ Rutin laboratuvar testleri hastalığın aktivitesi kadar kullanılan ilaçların yan etkilerini gözlemlemek için de kullanılır.
- ▶ Eritrosit sedimentasyon hızı inflamasyonu göstermede iyi bir belirteçken CRP hastalık aktivitesini göstermez. CRP yüksekliği genellikle enfeksiyon lehinedir, serozit olan olgularda da artabilir.
- ▶ Karaciğer enzimlerinde yükselme hastalığın kendi aktivasyonuna bağlı ya da tedavi etkisi olarak görülebilir.
- ▶ Kompleman seviyeleri hastalığın tanısında ve aktivitesinin takibinde önemlidir. Hastalık takibinde kompleman seviyeleri iyi bir belirteçtir, hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak düşer.
- ▶ Lupus nefritinin takibinde idrar analizi önemlidir. Yapılan çalışmalarda idrar protein/kreatinin oranının 24 saatlik idrar protein atılımı ile korele olduğu gösterilmiştir ve kolay bir teknik olması nedeniyle pratikte sık kullanılmaktadır.

Tablo 7. Sistemik Lupus Eritematozusdaki Otoantikorlar

Otoantikor	Sıklığı	Hastalıkla İlişkisi
ANA (Antinükleer antikor)	%90-100	Sensitivite yüksek Spesifitesi düşüktür
Anti-ds DNA (Anti-çift sarmalDNA)	%76-84	Spesifik, hastalık aktivitesi Renal tutulum
Anti-Sm (Anti-smith)	%34-42	Spesifik Renal tutulum
Anti-SSA (Anti-Ro)	%24-33	Konjenital kalp bloğu, neonatal lupus ve subakut kutanöz lupus
Anti-SSB (Anti-La)	%15	Konjenital kalp bloğu, neonatal lupus ve subakut kutanöz lupus
Lupus Antikoagülanı	%5-13	Trombotik komplikasyonlar
Anti-Kardiyolipin	%24-45	Trombotik komplikasyonlar
Anti- 2 glikoprotein 1	%12	Trombotik komplikasyonlar
Anti Ribosomal P	%22-42	Nöropsikiyatrik tutulumla, aktivite ile
Anti-C1q	%20-60	Renal tutulum

Tanı

- ▶ Amerikan Romatoloji Derneği'nin ve Uluslararası Sistemik Lupus Klinikler İşbirliği'nin tanı kriterleri mevcuttur.
- ▶ Amerikan Romatoloji Derneği kriterlerine göre tanı için 11 kriterden 4'ünü sağlaması gerekmektedir.
- ▶ SLICC kriterleri 11 klinik ve 6 immünolojik kriterden oluşur. Tanı için en az bir klinik ve bir immünolojik olmak koşulu ile 4 kriter gereklidir ya da biyopsi ile gösterilmiş renal tutulum varlığında ANA ya da Anti-dsDNA otoantikor pozitifliği gereklidir.
- ▶ SLICC tanı kriterleri ile ACR tanı kriterleri çocuk yaş grubunda karşılaştırılmış ve SLICC kriterleri ACR tanı kriterlerine göre daha sensitif ama daha az spesifik bulunmuştur (SLICC sensitivite %98.7, spesifite %85.2, ACR sensitivite %76.6, spesifite %93.4).

Tablo 5. SLE ACR Tanı Kriterleri 1997

1. Malar döküntü 2. Diskoid döküntü 3. Fotosensitivite 4. Oral ülser 5. Artrit 6. Serozit 7. Renal Tutulum • >0.5 gr/gün persistan proteinüri, • Hücresel silendirler 8 Nörolojik tutulum • Konvülsiyon • Psikoz	9 Hematolojik Tutulum • Hemolitik anemi • Lökopeni<4000 • Lenfopeni<1500, • Trombositopeni<100000 10. İmmunolojik tutulum • Anti DsDNA • Anti-Sm • Antifosfolipid antikor (+), yalancı VDRL pozitifliği 11 ANA
---	---

Tablo 6. Uluslararası Sistemik Lupus Klinikleri İşbirliği (SLICC) Tanı Kriterleri

Klinik Kriterler:

1. Akut kutanöz lupus

- Lupus malar döküntüsü, büllöz döküntü, toksik epidermal nekroliz SLE varyantı, makulopapüler lupus döküntüsü, fotosensitif lupus döküntüsü (dermatomiyozit dışlanacak), subakut kutanöz lupus

2. Kronik kutanöz lupus

- Klasik diskoid döküntü, hipertrofik lupus, lupus panniküliti, mukozal lupus, LE tumidus, 'chilblains' lupus, diskoid lupus/liklenplanus overlap

3. Oral ülser, nazal ülser (vaskülit, enfeksiyon, İnflamatuar barsak hastalığı dışlanacak)

4. Skar bırakmayan alopesi

5. Sinovit (2 ya da daha çok eklem)

6. Serozit

7. Renal tutulum

- 24 saatlik idrar protein 0.5 g/günün üstünde
- Hematüri

8. Nörolojik tutulum

- Konvülsiyon, psikoz, mononöritis mülipleks, miyelit, periferik ve kraniyal nöropati, akut konfüzyal durum

9. Hemolitik anemi

10. Lökopeni <4000

- Lenfopeni <1000

11. Trombositopeni <100000

İmmunolojik Kriterler:

1. ANA

2. AntiDsDNA

3. AntiSm

4. Antifosfolipid antikor

- Lupus antikoagülanı, yalancı VDRL pozitifliği, antikardiyolipid IgG ve IgM, anti beta2 glikoprotein IgG ve IgM

5. Düşük kompleman düzeyi

6. Direkt coombs pozitifliği

Ayırıcı Tanı

- ▶ %10 kadar sağlıklı çocukta ANA+'lığı vardır. ANA+'lığı ve artraljisi olan çocuklarda diğer sistemik bulgular yoksa SLE düşünülmez.
- ▶ Lenfoblastik lösemi ANA+'lığıyla birlikte olabilmektedir. Her iki hastalıkta ateş, bisitopeni, pansitopeni, lenfadenopati, hepatosplenomegali olabildiği için ayırıcı tanısı zordur. Kİ incelemesi gerekmektedir.
- ▶ Kikuchi–Fujimoto Hastalığı servikal lenfadenopati, ateş, sitopeni, yükselmiş akut faz reaktanları ile birlikte. Lenf nodu biyopsisiyle tanısı alabilmektedir. Hastalık genelde kendini sınırlamaktadır, ancak %25 kadarında SLE gelişebilmektedir.

Ayırıcı Tanı

- ▶ Castleman Hastalığı lokalize ya da diffüz lenadenopati, ateş, sitopeni, yükselmiş akut faz reaktanları ile giden non klonal lenfoproliferatif bir hastalıktır. SLE ile ayırıcı tanısında lenf nodu biyopsisi gerekebilmektedir.
- ▶ Viral enfeksiyonlar(Özellikle EBV ve CMV) geçici ANA+'lığı ile birlikte görülebilmektedir.
- ▶ Diğer sistemik romatolojik hastalıklar; Sjögren Sendromu, juvenil dermatomyozit, skleroderma, vaskülitler(granülomatöz polianjitis ve PAN) ANA+'lığı ve multisistemik bulgularla ortaya çıkabilmektedir.

Tedavi

- ▶ Tedavi planı etkilenen organa ve hastalığın şiddetine bağlıdır.
- ▶ Güneş koruyucu kullanımı tüm hastalarda önemlidir.
- ▶ Farmakolojik tedavide kortikosteroidler tedavinin ana basamağını oluşturmaktadır. Yüksek dozda başlanıp klinik ve laboratuvar parametrelerde düzelme olduktan sonra yavaşça azaltılmalıdır.
- ▶ Hidroksiklorokin hafif olgularda tek şiddetli olgularda diğer ilaçlarla birlikte kullanılmaktadır. Hastalık alevlenmelerini azalttığı bilinmektedir.

Tedavi

- ▶ Azatiopürin ve siklofosfamid SLE tedavisinde en sık kullanılan immünsüpresif ilaçlardır. Siklofosfamid özellikle lupus nefriti ve SSS tutulumunda kullanılmaktadır.
 - ▶ Mikofenolat mofetil da yine lupus nefritinde kullanılmaktadır.
 - ▶ Rituksimab, monoklonal CD20 antikordur ve B hücre depleksiyonuna yol açar. Siklofosfamid tedavisine dirençli olgularda tercih edilmektedir.
- 

Klinik Seyir

- ▶ SLE tanısıyla serviste takip edilen hasta 3 gün IV metilprednisolon tedavisi aldı, ardından oral tedaviye geçildi.
 - ▶ Trombositopenisi olan hastaya ITP düşünülerek IVIG verildi.
 - ▶ Hidroksiklorokin tedavisi öncesi göz muayenesi yapıldı, patoloji görülmedi. Hidroksiklorokin tedavisi başlandı.
 - ▶ Metilprednisolon tablet, lansor ve dvit ile taburcu edildi. Ç. Romatoloji Poliklinik takibine başlandı.
- 

Kaynaklar

- ▶ Çocuk Romatoloji Kitabı(2018)
 - ▶ Uptodate: Systemic lupus erythematosus (SLE) in children: Treatment, complications, and prognosis
 - ▶ Uptodate: Childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE): Clinical manifestations and diagnosis
- 

Teşekkürler.