



Sistemik Lupus Eritematozus

Dr. AYDIN ECE

Dicle Üniv. Tıp Fakültesi
Çocuk Romatolojisi BD



Ece

-
- Nedeni bilinmeyen
 - Kendi antijenlerine karşı otoantikor
 - Özellikle böbrekler, kan yapan organlar ve MSS'ye karşı antikor gelişimi
 - Doğal seyir belirsiz

-
- Sebebi bilinmeyen ateş, artralji, anemi ve nefrit ayırıcı tanısında düşünülmeli
 - Atipik başlangıç
 - Multiorgan tutulumu + anormal tam kan sayımı veya anormal idrar analizi
 - Erken tanı ve tedavi prognozu düzeltir

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

- Klinik çeşitlilik gösteren ANA (otoantikör) yapımı ile giden multisistemik inflamatuvar bir hastalık.
- Sıklıkla progresiftir, tedavi edilmezse ölümlle sonlanır.
- Çocuklarda erişkinlerden daha akut ve ağır seyreder.
- Otoimmün hastalıkların prototipidir.
- Prevalans: 4-250/100.000

SLE

- 5 yaşından önce nadirdir. 10 yaşından sonra prevelansı yüksektir.
- Kız/Erkek=4/1 (puberteden önce)
- Kadın/ Erkek=8/1 (puberteden sonra)
- Zenci, İspanyol ve Asyalılarda beyazlardan daha sık.
- Kuzey Amerikada romatizmal hastalıkların % 10'u kadardır.



ETYOLOJİ

- Nedeni bilinmemektedir.
- Hastalığın temelinde değişmiş immun reaktivite T ve B lenfosit bozukluğu vardır.
- Muhtemelen genetik geçişli değişmiş bir immun reaksiyondur.
- Hücre çekirdek materyaline karşı gelişmiş antikorlar bulunur.
- DNA, RNA, Gamaglobulin, eritrosit, trombosit, lökosit, koagulasyon faktörleri ve fosfolipidlere karşı antikor oluşur.

-
- Poliklonal B lenfosit aktivasyonu
 - İmmunglobulin seviyeleri yüksek
 - Viral antijene karşı non-spesifik cevap
 - Self-antijenlere karşı tolerans kaybı
 - Apoptoziste bozukluk (doğumdan önce aktif olan self-reaktif lenfositlerin mevcudiyeti)

-
- Makrofaj fagositozu ve immunkomplekslerin temizlenmesinde bozukluk
 - Cinsiyet hormonları (yüksek FSH ve LH, düşük androjenler)
 - C1q, C2 ve C4 eksiklikleri
 - Ultraviyole ışınlarına maruziyet

-
- İlaça bağlı lupus: Antikonvülzanlar, sulfonamidler, anti-aritmikler
 - Histon proteinlerine benzer yapılarından dolayı

ETYOLOJİ

- Genetik, çevresel ve hormonal faktörler hassasiyet oluşturur
- UV ışınlar, enfeksiyon, antibiyotikler, gebelik, oral kontraseptifler ve stres tetik çekici faktörlerdir.

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

- Virüsler: Miksovirüs
- SLE serumları ile çalışan teknisyenler
- Güneş ışınları
- İlaçlar
- Enfeksiyon
- Fiziksel ve emosyonel stres

Etyopatogenez

- Dolaşan immün kompleksler dokularda depolanır, komplemanı fiks eder ve doku hasarını başlatır.
- İlişkili HLA grupları: HLA-B8, DR3, DR2
- C1q, C4, C2 eksikliklerinde SLE sıklıdır.
- Lupus genetiđi ile ilgili en az 12 gen, Lupus hassasiyeti artıran en az 100 gen söz konusudur.

İmmün Disregülasyon:

- T hücre fonksiyon bozukluğu- lenfopeni
- Antikor => (T helper) CD4+, CD45+ => CD8 (T supresör) => B hücreleri => artmış IL-6

B hücre fonksiyon bozukluğu:

- **Otoantikör oluşumu:** Hemolitik anemi, trombositopeni, lökopeni, koagülopati
- **İmmün kompleksler:** nefrit ve vaskülitte etkili

Lupusta antijenik stimülasyon yapan proteinler

- Nükleosom
- Küçük nükleer ribonükleoproteinler (sn RNP)
- Küçük stoplazmik RNP'ler
- ds DNA, C1q, Sm ve fosfolipidlere karşı otoantikolar lupus nefriti ile daha çok ilişkilidir
- ssDNA, ssRNA ve ds RNA otoantikoları da bulunur.

Otoantikörler

- ANA > 1/160 titrede (+)
- Anti ds DNA
- Anti Sm
- Anti histon
- Anti Ro (Ro/SSA)
- Anti La (La/SSB)
- Anti RNP (Anti U1 RNP)
- Antifosfolipid: aPTT artışı, PTZ artışı

SLE'de RF ve Kompleman

- Romatoid Faktör (%10-30) (+)
- Kompleman CH50 ↓ , C3 ↓, C4 ↓

Lupus Antikorları

Anti DNA	Diagnostik spesifite	Aktivite ilişkisi	Klinik ilişki
Anti ds-DNA	Yüksek	Evet	Nefrit
Anti ss-DNA	Düşük	Hayır	
Anti histon	Düşük	Hayır	İlaca bağlı lupus
Anti-nükleosom	Düşük	Hayır	

Lupus Antikorları

Anti DNA antikoru	Diagnostik spesifite	Aktivite ilişkisi	Klinik ilişki
Anti Sm	Yüksek	Hayır	
AntiU1-RNP	Düşük	Hayır	
Anti SSA/Ro	Düşük	Hayır	Neonatal ve subakut
Anti SSB/La	Düşük	Hayır	Neonatal ve subakut
Anti-ribozomal P proteini	Düşük	Hayır	Nöropsikiyatrik

Lupus Antikorları

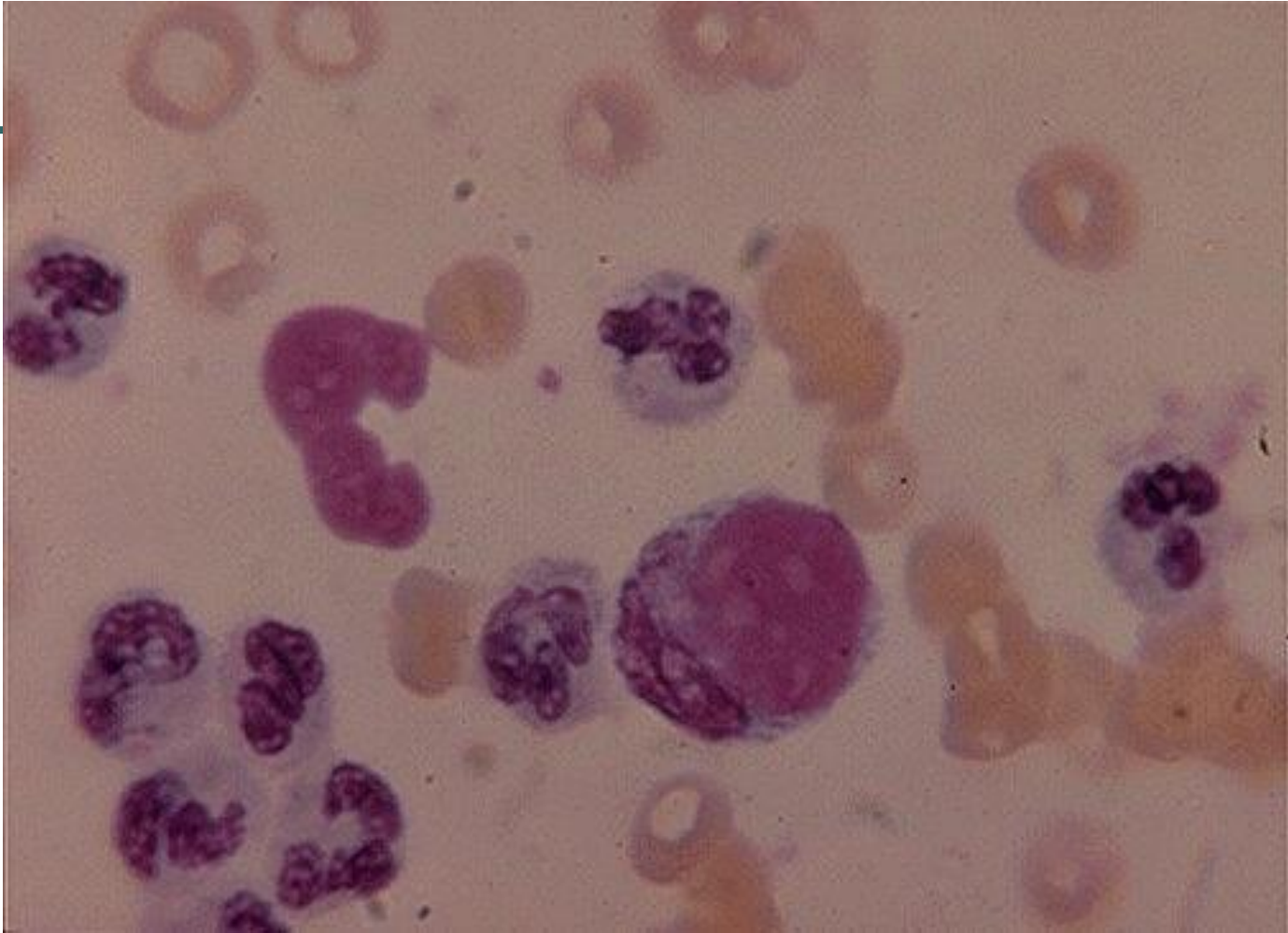
Diğer ab	Diagnostik spesifite	Aktivite ilişkisi	Klinik ilişki
Anti C1q	Yüksek	Evet	Nefrit
Antifosfolipid	Düşük	Hayır	Antifosfolipid sendrom
Anti RA 33	Düşük	Hayır	Artropati

İmmün kompleksler

DNA
İmmünglobinler
Kompleman komponentleri



SUBENDOTELYAL ve EPİMEMBRANÖZ
alanlarda birikir



SLE' de Klinik

- Sinsi veya akut başlayabilir
- Ateş, halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık
- Artrit, artralji, döküntü
- Genellikle multisistemik tutulum
- Kelebek rash, fotosensivite, diskoid lupus
- Avuç içi, ayak tabanı, ekstremiteler ve gövdede eritematöz maküler, punktat, livedo retikülaris

CNS
Seizures

Skin
Butterfly rash
Discoid lupus

Heart
Endocarditis
Myocarditis

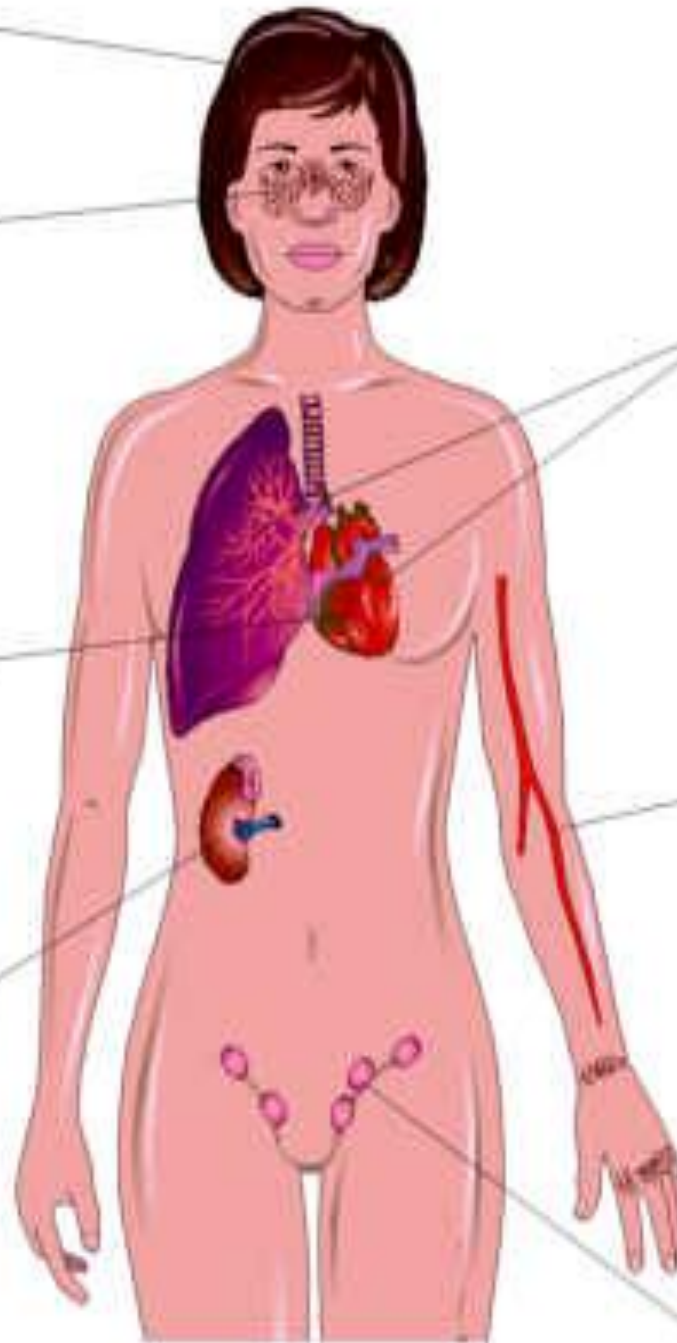
Glomerulonephritis

Serositis
Pleuritis
Pericarditis

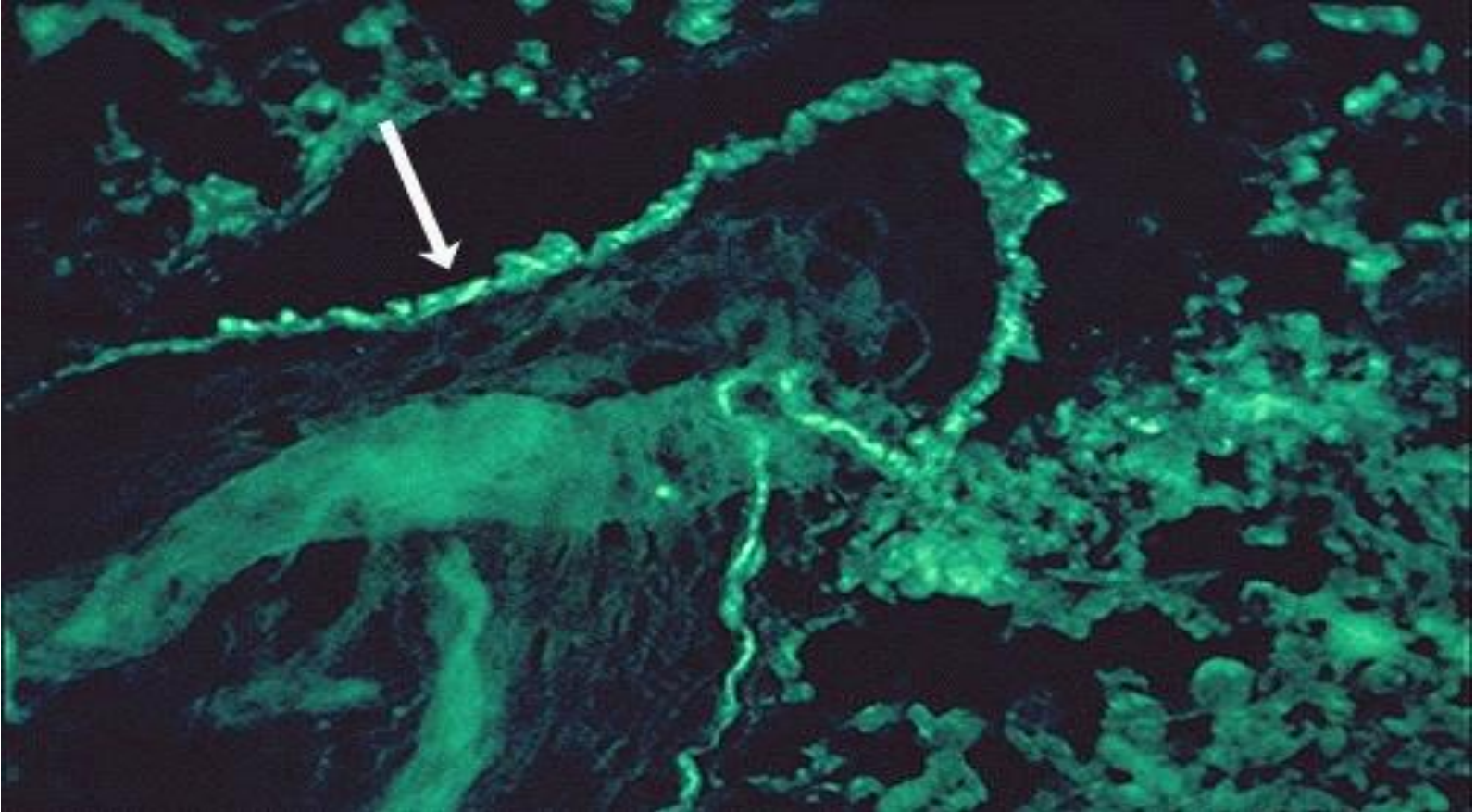
Hematologic effects
Hemolytic anemia
Leukopenia
Thrombocytopenia

Arthritis

Lymphadenopathy



Lupus band testi: Epidermal bazal membranda IgG ve C3 birikimi



Deri ve mukoza bulguları:

- Kelebek tarzı döküntü (1/3-1/2 sinde)
- Subkutan vaskülit, makülopapüler döküntü (%75)
- Diskoid lupus
- Tırnak yataklarında eritem, infarkt
- Livedo retikülaris



Deri ve mukoza bulguları:

- Anjiyoödem, pannikülit, bül, subkutan nodül
- Ülser, peteşi, purpura, deri ve parmak infarktları
- Müköz membranlarda yüzeysel ve ağrısız ülserler
- Alopesi (%15-20)



7 Şubat 2020

Ece

31



7 Şubat 2020

Ece

32

Eklem ve Kas Semptomları:

- Artrit, artralji (%70-80) 24-48 saat sürer, gezicidir
- Tendinit, miyozit
- Miyalji
- Kemiğin iskemik nekrozu
- Vaskülit

Kardiyak tutulum

- Poliserozit (plörezi, perikardit, peritonit) tipiktir
- Perikardit
- Myokardit
- Libman-Sacks endokarditi (verrüköz endokardit)
- Ateroskleroz
- Değişken üfürümler, kardiyomegali, ileti bozukluğu, kalp yetmezliği, koroner tromboz
- Miyokard enfarktüsü



Akciğer Tutulumu:

- Plörezi
- Akut pnömoni
- Akciğer kanaması
- Pnömotoraks
- Akciğerde tromboemboli
- Kronik pulmoner fibroz

Gastrointestinal Tutulum:

- İştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı
- Kusma, diyare, melena
- Özofagus motilite bozukluğu
- Non-spesifik kolit
- Peritonit, Assit
- Protein kaybedici enteropati
- Malabsorbsiyon
- Akut pankreatit

Karaciğer, Dalak ve Lenf nodu tutulumu:

- Hafif hepatomegali
- Splenomegali
- Jeneralize lenfadenopati
- Otoimmün endokrinopati:
 - Otoimmün tiroidit (Hashimoto)
 - Diabet

SSS tutulumu (%20-35)

- Hafıza kaybı, algı bozukluğu
- Psikoz
- Konvülziyon
- Korea
- Depresyon, deliryum, halüsinasyon, şiddetli anksiyete
- MRI ve CT normal, PET'de bozukluk

Böbrek tutulumu

- Hipertansiyon
- Periferik ödem
- Retinal damarlarda değişiklik
- Elektrolit düzensizlikleri
- Nefrotik sendrom
- Akut böbrek yetmezliği

Ayırıcı tanı

- Diğer romatizmal hastalıklar
- Konjenital kompleman eksiklikleri
- Trombositopenik purpura
- Hemolitik anemi
- Enfeksiyon hastalıkları
- Maligniteler
- Glomerülonefritler

ANA

- Aktif sistemik lupuslu hastaların neredeyse tümünde anti-nükleer antikor pozitifdir (%95).
- ANA lupus için en iyi tarama testidir.
- Floresan antikor tekniği ile aranır.
- Değişik DNA antikorları hastalığın aktivitesi ve ağırlığı için faydalı indekslerdir.

Laboratuvar Bulgular

- Hematolojik Bulgular:

- Anemi (%50) kronik hastalık anemisi
- Coombs (+) hemolitik anemi
- Hipersplenizm
- İlaç duyarlılığı
- Mikroanjiopati
- Trombositopeni
- Koagülasyon bozuklukları, aPTT artışı
- Lökositoz, lökopeni, lenfopeni

Lupus tanısı – Klinik kriterler

1. Akut kutanöz lupus
2. Kronik kutanöz lupus
3. Oral veya nazal ülserler
4. Alopesi (Skarsız)
5. Artrit (2 veya daha fazla eklemden sinovit)
6. Serözit (Pnörit, perikardit)
7. Renal
8. Nörolojik
9. Hemolitik anemi
10. Lökopeni ($<4000/\text{mm}^3$) veya lenfopeni ($<1000/\text{mm}^3$)
11. Trombositopeni (<100.000)

İmmunolojik Kriterler

- ANA
- Anti-DNA
- Anti-Sm
- Anti-Fosfolipid Antikor
- Düşük Kompleman (↓ C3, ↓ C4, ↓ CH50)
- Pozitif Direkt Coombs (Hemolitik anemi varsa sayılmaz)

LUPUS TANISI (**Kriterler kümülatif olup hepsinin bir arada bulunması gerekmez**)

👁️ **≥ 4 kriter** (En az 1 klinik ve 1 laboratuvar kriter)

veya

👁️ **Biyopsi ile ispatlanmış Lupus nefriti +**
👁️ **ANA veya Anti – DNA (+)**

SLE TANI KRİTERLERİ

Yüzde Rash	Fiks eritem,düz veya deride kabarık nazolabial kıvrımlar korunmuştur
Diskoid Rash	Keratotik kabuklanma ile birlikte eritematöz plak
Fotosensitivite	Güneş ışığına maruz kalınca alışılmışın dışında gelişen rash
Oral ülserler	Oral veya nazofarengial ülser, ağrısız
Artrit	Erozif olmayan, iki veya daha fazla periferik eklemi tutan, hassasiyet, şişme ve efüzyonun bulunduğu

SLE TANI KRİTERLERİ

KRİTERLER	TANIMLAMA
Serozit	Plörit, perikardit
Renal bozukluk	Persistan proteinüri, 0.5 g/gün üzeri; eritrosit, granüler, tubuler ve mikst silendirler
Nörolojik bozukluk	Konvülziyonlar: Başka bir neden bulunmayan Psikoz: Nedeni açıklanamayan

SLE TANI KRİTERLERİ

KRİTERLER	TANIMLAMA
Hematolojik bozukluk	Hemolitik anemi, lökopeni (mm^3 de <4000), lenfopeni (mm^3 de <1500), Trombositopeni (mm^3 'te <100.000)
İmmünolojik bozukluk	LE hücresi veya Anti-DNA antikor, veya Anti Sm antikor, veya yanlış pozitif sifiliz testleri
Anti-nükleer antikor	Lupus yapan ilaç olmadan ve immünfloresanla tespit edilen

ANA Pozitifliği:

- SLE
- JIA
- Kronik aktif hepatit
- Skleroderma
- Mikst konnektif doku hast.
- İlaçlar (antikonvülzanlar, prokainamid, oral kontraseptifler)
- EBV enfeksiyonu
- Bazı malignansiler
- Normal yaşlanma süreci

LUPUS TEDAVİSİ

✉ Diyet ve Beslenme:

- Dengeli diyet, düşük yağlı diyet, statinler
- Multivitamin D vit:400- 800 IU/gün
Ca:1000 mg/gün

✉ Egzersiz

✉ Aşılama

✉ İlaçlar: NSAİD, Hidrosiklorokin, Sistemik steroid

SLE-Tedavi

Orta şiddetli SLE

-Yüksek doz steroid+ Azotioprin veya
Metotreksat, -İV İmmunglobulin

Ağır SLE:

-İV siklofosfamid ($500 \text{ mg/m}^2 \Rightarrow 1 \text{ g/m}^2$)/ay)
6 ay süreyle, daha sonra 3 ayda bir
30 ay süre

- İDAME TEDAVİSİ:

- Steroid dozunun düşürülmesi
- Siklofosfamid pulse ayda bir 6 ay devam, sonra 1-2 yıl boyunca 3 ayda bir pulse siklofosfamid

DİĞER TEDAVİLER:

- Siklosporin 5 mg/kg/gün
- İVİG
- Mikofenolat mofetil
- Balık yağı
- Total lenfoid ışınlama
- Kemik iliği transplantasyonu

İlaç lupusu

- Sulfonamid, prokainamid, difenilhidantoin, izoniazide bağlı gelişir.
- Genellikle hafif ve ilacın bırakılmasıyla geri dönüşümlüdür.
- Ağır lupus belirtileri seyrek.
- Anti-histon antikor pozitifliği özelliğidir

SLE- Prognoz

- Eskiden değişmez bir şekilde fatal idi.
- Spontan remisyon çocuklarda çok nadirdir.
- Antibiyotik, steroid ve sitotoksik ajanlar sürviyi uzatır.
- Çocuklarda 5 yıllık sürvi %90'ı aşar
- Major ölüm nedenleri: Nefrit, MSS komplikasyonları, enfeksiyonlar, pulmoner lupus ve miyokard enfarktüsü

-
- Dikkatli takip muayeneleri ile klinik serolojik ve renal durum izlenmelidir.
 - Kötüye gidiş acilen tanınmalı ve uygun tedavi edilmeli
 - Hastalık ömür boyu devam eder, hasta yıllarca izlenmeli
 - Aktif lupus acil bir durum olarak yorumlanmalı, ani değerlendirme ve etkin tedavi ile dönüşümsüz organ hasarı önlenmelidir.

Lupus Nefriti

- Muhtemelen tüm lupuslularda mevcuttur
- Genellikle asemptomatiktir
- Gross hematüri veya nefrotik sendrom görülebilir
- Renal biyopsi hastalığın seyrini tahmin etmek ve tedaviyi şekillendirmek için yapılır

Lupus Nefritinin Sınıflandırılması (WHO Klasifikasyonu)

- Class 1=> Normal
- Class 2=>Pür mezanjiyel değişiklikler
 - A) Mezenjiyel genişleme veya hafif hiperselülerite
 - B)Mezenjiyel hücre proliferasyonu
- Class 3=> Fokal glomerüler proliferasyon
- Class 4=>Diffüz proliferatif GN
- Class 5=>Diffüz membranöz GN
- Class 6=>İlerlemiş skleroze GN

Lupus nefriti kliniği

- Hafif nefrit (tüm Class II'ler ve bazı Class III'ler): Hematüri, - normal renal fonksiyonlar - 1g/24 saat'ten az proteinüri
- Class III bazı hastalar ve Class IV'ler: Azalmış böbrek fonksiyonları, nefrotik sendrom, ABY ile birlikte hematüri ve proteinüri
- Class V hastalarda sıklıkla nefrotik sendrom bulunur.

Renal Tutulum Tedavisi:

 **Hafif Nefrit:** Prednizolon(10-15 mg/gün)+
Azotiopurin (2mg/kg/gün)

 **Ağır Nefrit:** İV prednizolon 1g/gün x3
takiben 10-15 mg /gün, Siklofosfamid
2mg/kg/gün
12 haftadan sonra 2 mg/kg/gün
azotiopurin

- Klinik vaskülit varsa plazma exchange 3-4 lt/gün, 7 gün süreyle

Neonatal lupus

- Ro/SSA'ya karşı antikor gelişen annelerin çocuklarında görülür.
- Anneler genellikle sağlıklı gözükür, bazıları Sjögren sendromu ve nadiren SLE belirtileri gösterir.
- Etkilenen bebeklerde döküntü, trombositopeni ve konjenital kalp bloku gelişir.

Neonatal lupus

- Konjenital kalp bloku kalbin ileti sistemindeki hasar nedeniyle oluşur ve irreversibldir.
- Kalp bloku fetal hayatta belirti verir ve kalıcı bir durumdur.
- Fetal kalp hızı yavaştır
- Anne serumunda Ro/SSA ve La/SSB antikorları pozitifdir.
- Anne ve bebeğe steroid ve immun supresifler uygulanır. Pace maker gerekir



7 Şubat 2020