

DERİN ANEMİ VE YAYGIN LENFADENOMEGALİ İLE KENDİNİ GÖSTEREN SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS OLGUSU

Naciye DEMİREL YILDIRIM,¹ Demet AYDIN,¹ Meral MERT,² Savaş TUNA,³
Ercan BIÇAKCI,⁴ Meliha NALÇACI,⁴ Öner DOĞAN⁵

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹İç Hastalıkları, Hematoloji Bölümü, ²İç Hastalıkları Kliniği; ³İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ⁴İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, ⁵Patoloji Anabilim Dalı

Sistemik lupus eritematozus (SLE), nükleer antijenlere karşı doğrudan oto-antikor gelişimi ile kendini gösteren, otoimmün kökenli ve klinik olarak heterojen bir hastalıktır. SLE birçok sistem ve organ tutulumu ile kendini gösterebilir. En yaygın bulgular raş, artrit, halsizlik, nefrit ve nörolojik bulgulardır. Ancak anemi, trombositopeni, lokalize veya yaygın lenfadenomegali de SLE’li hastalarda görülebilen bulgulardır. Bu yazıda, derin anemi, yaygın lenfadenomegali ve kilo kaybı ile hematoloji polikliniğimize müracaat etmiş, yapılan incelemeler sonucunda SLE tanısı konmuş olan 17 yaşında bir kadın hasta bildirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Anemi; lenfadenomegali; sistemik lupus eritematozus.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PRESENTING WITH SEVERE ANEMIA AND GENERALIZED LYMPHADENOMEGALY

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a clinically heterogeneous disease, which is autoimmune in origin and is characterized by the presence of autoantibodies directed against nuclear antigens. SLE can affect every organ in the body and is a multi-system disease. The most common manifestations include rash, arthritis, fatigue, nephritis, and neurological problems. However, anemia, thrombocytopenia, and localized or generalized lymphadenopathy are uncommon symptoms in this disease. Here, we present a 17-year-old female patient who was diagnosed as SLE based on the results of the performed investigations who presented with profound anemia, generalized lymphadenopathy and weight loss.

Key Words: Anemia; lymphadenomegaly; systemic lupus erythematosus.

Sistemik lupus eritematozus (SLE) çok sayıda otoantikor ve farklı klinik tablolarla kendini gösteren, kronik enflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Görülme sıklığı etnik köken ile değişir. Siyah ırkta beyazlara nazaran, beyaz ırk içinde ise Hispanik ve Asya’lılarda daha sık rastlanır.^[1,2] Kadınlarda erkeklere göre 10 kat daha sık görülür.

^[1] Görülme sıklığı 100.000’de 15-50’dir.^[1,2] Etiyolojisinde genetik faktörler, hormonlar ve çevresel faktörler rol oynar.^[1]

Patogeneizde genetik faktörlerin rolü olduğu bilinmektedir. Bir majör histokompatibilite (MHC) sınıf III alleli olan C4AQO’nun defekti sonucu

Başvuru tarihi: 5.1.2009 **Kabul tarihi:** 25.5.2009

İletişim: Dr. Naciye Demirel Yıldırım, Barbaros Mah., Başkan Sok., Özlem Sitesi B. Blok, Da: 4, 34662 Üsküdar, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 651 77 97 **e-posta:** demirelnaciye@yahoo.com

olarak fonksiyonel C4A proteininin kodlanması, SLE'nin birçok etnik grupta rastlanılan ve en iyi bilinen genetik belirleyicisidir. HLADR2, HLADR3 gibi MHC sınıf II antijenine sahip kişilerde, monozigot ikizlerde, aynı aile bireylerinde artmış görülme sıklığı genetik faktörlerin rolü olduğunu göstermektedir.^[2] Çevresel faktörlerin ise B hücrelerinde poliklonal aktivasyona ve otoantikör yapımına neden olmak, hücre ölümü yoluyla otoantijenlerin açığa çıkmasını sağlamak gibi çeşitli yollarla katkıda buldukları düşünülmektedir. Ultraviyole ışınları, hormonlar, ilaçlar, kimyasallar, gıdalar ve enfeksiyon ajanları hastalık patogenezinde rolü olduğu öne sürülen çevresel etkenlerdir.^[3]

Hastalığın klinik bulguları ani ateş ve akut enfeksiyon bulguları şeklinde başlayabileceği gibi uzun yıllar içinde ateş ve yorgunluk ataklarıyla da gelişebilir. Hastaların %90'ında eklem semptomları vardır. Genelde aralıklı artralji şeklinde veya akut poliartrit şeklinde görülür.

Yüzde kelebek tarzı eritem tipik karakteristik olup bunun yanı sıra diskoid lezyonlar, güneşe maruz kalan bölgelerde sert makulopapüler lezyonlar, mukoz membranlarda ülserler, alopesi görülebilir. Fotosensitivite, nörolojik semptomlar, trombositopeni, anemi, purpura, tekrarlayan plöreziler, perikardit, Libman-Sacks endokarditi, pulmoner hipertansiyon, yaygın lenfadenomegaliler, renal tutulum, nadiren splenomegali görülebilir.^[2]

Burada sistemik semptomlar, derin anemi ve yaygın lenfadenomegali ile müracaat etmiş, ilk planda hematolojik bir malignite düşündüğümüz, ancak yapılan ileri tetkik ve incelemeler sonucu SLE tanısı koyduğumuz 17 yaşında bir bayan hasta sunuldu, literatür eşliğinde tartışıldı. Derin anemi, yaygın lenfadenomegali ve sistemik semptomlara sahip ön planda hematolojik malignite düşünülen olgularda, ayırıcı tanıda SLE gibi kollajen doku hastalıklarının göz önünde bulundurulması gerekliliğini vurgulamak istedik.

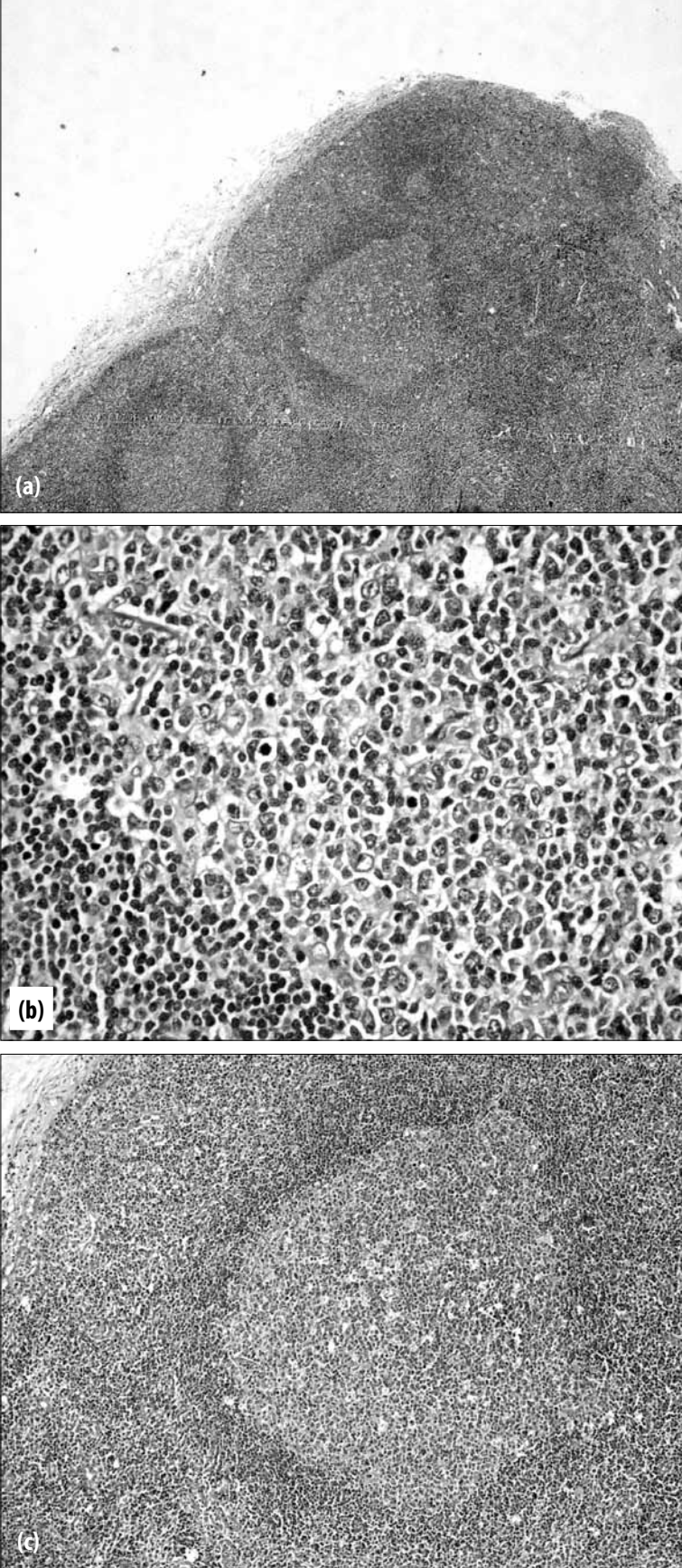
OLGU SUNUMU

On yedi yaşında bayan hasta beş ay önce kilo kaybı, ateş, halsizlik, boyunda şişlik şikayetlerinin başlaması ve giderek artması üzerine dokto-

ra başvurmuş. Fizik muayenesinde yaygın lenfadenomegali saptanan hasta hematoloji polikliniğimize yönlendirilmiş. Beş ayda toplam vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı, günde 1-2 kez 38 derecenin üzerine yükselen ateş ve terleme tanımlayan hastanın yapılan fizik muayenesinde; solukluk, sağ servikal bölgede en büyüğü 1,7x1,5 cm, sol servikal bölgede en büyüğü 1,2x1 cm, sol aksiller bölgede 1,5x1,5 cm, sol inguinal bölgede en büyüğü 1,9x1,5 cm boyutlarında çok sayıda ağrısız, orta sertlikte lenfadenomegali saptandı. Hastanın metakarpofalanjeal ve proksimal interfalanjeal eklemlerinde şişlik saptandı. Laboratuvar incelemelerinde C reaktif protein: 20 mg/dl, sedimentasyon: 120 mm/h, hemogloblin: 7,1 gr/dl, hematokrit: %21,2, ortalama eritrosit hacmi: 85 fl, beyaz kan hücresi: 5200 /mm³, nötrofil: 3000 /mm³, trombosit: 273000 /mm³, retikülosit sayısı hafif düşük (%0,8), transferin saturasyonu %19 saptanan hastada ciddi normokrom normositik anemi mevcuttu.

Direkt ve indirekt Coombs testi negatif bulunan hastanın, anemisi kronik hastalık anemisi ile uyumlu bulundu. Protein elektroforezinde poliklonal gammapati bulundu. Tam idrar tetkikinde dansite 1010, proteinüri (++++), hematüri (++++), idrar sedimentinde eritrosit: 13 HPF, lökosit: 20 HPF, epitel: 81 HPF, hyalen silendir ve granüler silendir: <1 HPF, ESBACH'da 1 gr/gün proteinüri tespit edildi. Boyuna yönelik yapılan bilgisayarlı tomografide (BT) her iki jugulodigastrik alan ve apikojuguler zincirde en büyüğü 1,7x1,5 cm çok sayıda lenfadenomegali, toraks BT'sinde iki taraflı aksiller en büyüğü 1,5x1,5 cm, iki taraflı hiler bölgede çok sayıda milimetrik lenfadenomegali, karın-pelvis BT'de sol inguinal bölgede en büyüğü 2x1,9 cm boyutlarında çok sayıda lenfadenomegali bulundu.

Hastaya sağ servikal eksizyonel lenf ganglion biyopsisi ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. Lenf ganglion biyopsisinde reaktif follikül hiperplazisi ve parakortikal hiperplazi bulundu (Şekil I). Kemik iliği biyopsisinde ise granülositik seri ve eritroid seri normal maturasyon ve kolonizasyonda, megakaryotik serisi normal görünümde ve sayıda saptandı.



Şekil 1. (a) Lenf ganglionu korteksinde reaktif hiperplazi gösteren sekonder lenfoid foliküller (H-E x 40). (b) Sekonder lenfoid folikülde aktif germinal merkez içinde değişik transformasyon aşamalarında germinal merkez hücreleri (H-E x 100). (c) Lenf ganglionu korteksinde reaktif hiperplazi gösteren sekonder lenfoid foliküller (H-E x 60).

Anemi kronik hastalık anemisi olarak değerlendirildi. Lenfadenomegalilerle seyreden, proteinürinin eşlik ettiği kronik bir hastalığın genç bir kadında kollojen doku hastalığı olabileceği düşünülerek ileri tetkikler yapıldı. Hastada ANA 1/80 sulandırılmış homojen (+), antidsDNA (+), RF (-), antiscl70 (-), antiJo1 (-), antism (-), C3: 77 mg/dl (101-186), C4: 20,4 mg/dl (16-47) antikardiolipin IgM: 14 (MPL/ml), antikardiolipin IgG: 5 (GPL/ml), lupus antikoagülanı ise negatif bulundu. Ekokardiyografide, aort, mitral küspislerinde ve mitral kapak küspislerinde fibrotik değişiklikler, 2 (+) mitral yetersizliği, 1 (+) aort yetersizliği, hafif orta düzeyde perikardiyal efüzyon, hafif pulmoner hipertansiyon (PAB: 38 mmHg) bulundu. Proteinüri ve silendirüriden dolayı böbrek biyopsisi planlandı ancak hasta böbrek biyopsisini kabul etmedi.

Artrit, persistan proteinüri, silendirüri, plevral efüzyon, ANA (+) ve antidsDNA (+) olması nedeniyle hastaya SLE tanısı konuldu ve aylık aralıklarla 1 gr/gün siklofosfamid (1 gün) ve 1 gr metil prednizolan pulse (3 gün) şeklinde tedavisi yapıldı. Dört doz tedavi sonunda hastanın anemisi, substitüsyonel şikayetleri ve lenfadenomegalileri kayboldu. Hastanın tedavi ve takipleri halen poliklinikten devam etmektedir.

TARTIŞMA

SLE’de hematolojik bozukluklar saptanabilmektedir. En sık görülen hematolojik bozukluklar anemi, trombositopeni ve lökopenidir. Seyrek olarak ciddi hematolojik bozukluklar oluşabilmekle beraber, sıklığı tam olarak bilinmemektedir.^[1,4] SLE’li hastaların %20-40’ında görülen trombositopeni periferik immün yıkımdan dolayı oluşabilmektedir, ancak ciddi trombositopeni oldukça seyrektir.^[4] Hastalarda aneminin en yaygın nedeni kronik hastalık anemisidir.^[5] Sunulan vakada ciddi normokromik normositik anemi kronik hastalık anemisi olarak kabul edildi. Vakada retikülosit sayısı hafifçe azalmış, Coombs testi negatif, serum demir düzeyi düşük, total demir bağlama kapasitesi azalmış, transferrin satürasyonu %19 ve serum ferritin düzeyi yüksekti. Kronik hastalık anemisi kemik iliğindeki hipoproliferasyona bağlı olarak gelişir. Bunun nedeni, azalmış eritropoetin aktivitesi ve eritroid hücrelerinin eritropoetin aktivitesine direnci sonucu eritroid hücrelerinin

üretimini azalmasıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda otoimmün hastalıkların seyrinde eritropoetine karşı gelişen otoantikörlerin da (AntiE-PO) anemiye katkısı olduğu gösterilmiştir.^[5] Bununla birlikte SLE’li hastalarda otoimmün hemolitik anemi, demir eksikliği anemisi, kronik böbrek yetmezliğine ve ilaçların yapmış olduğu miyelotoksisiteye bağlı gelişen anemiler de görülebilir.^[5] Hastaların yaklaşık %5-10’unda otoimmün hemolitik anemi görülmektedir.^[4] Aneminin diğer nedenleri saf eritroid aplazisi, pernisiyöz anemi, miyelofibrozis, sideroblastik anemi, hemofagositik sendrom, aplastik anemi, trombotik mikroanjyopatik anemidir.^[5]

Tüm SLE hastaların %60’ında tanı esnasında yaygın bir bulgu olarak bölgesel veya yaygın lenfadenomegali bildirilmiştir. SLE’de lenf nodu lezyonları çeşitli derecelerde hematoksilen cisimcikli koagülatif nekroz veya reaktif hiperplazi ile kendini gösterir. Koagülasyon nekrozu SLE için yegane bulgudur, ancak biyopsi örneklerinde oldukça seyrek görülür. Foliküler hiperplazi ise genellikle nonspesifik değişiklikler olarak düşünülür, bu nedenle literatürde oldukça az vurgulanmıştır. Ayrıca hastaların yaşı, fizik muayene bulguları ve serolojik bulgular çoğu kez tanı koymada yeterli olduğu için SLE’de lenf nodu biyopsi ve incelemelerine pek gereksinim duyulmaz.^[6]

Sunulan olgunun fizik muayenesinde yaygın patolojik boyutlarda lenfadenomegali, ateş ve kilo kaybının olması, laboratuvar incelemelerinde ise yüksek sedimentasyon değeri ile derin aneminin saptanması nedeni ile öncelikle hematolojik malignite düşünülmüş ve lenf bezi biyopsisi yapılmıştır. Lenf bezi biyopsi sonucu nonspesifik olarak tanımlanan reaktif foliküler ve parakortikal hiperplazi şeklinde saptanmış ve hematolojik malignite olasılığından uzaklaşmıştır. Yapılan klinik değerlendirme ve serolojik çalışmalarla SLE tanısı konulan hastaya başlanan immün supresif tedavi ile genel durumu düzelmiş, substitüsyonel yakınmalar ve lenfadenomegaliler kaybolmuştur.

Sonuç olarak, ciddi anemi ve lenfadenomegali ile başvuran, ön planda hematolojik malignite düşünülen olgularda ayırıcı tanıda SLE gibi kollajen doku hastalıkları akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:6.
2. Hahn BH. Systemic lupus eritematosus. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York, USA: McGraw-Hill Companies; 1998. p. 1874-80.
3. İnanç M. Sistemik lupus eritematosus. *Modern Tıp Seminerleri: 13-Artritler*, Ankara: Güneş Kitabevi; 2001. s. 21-40.
4. Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(2):230-4.
5. Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis* 2000;59(3):217-22.
6. Kojima M, Nakamura S, Morishita Y, Itoh H, Yoshida K, Ohno Y, et al. Reactive follicular hyperplasia in the lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients: a clinicopathological and immunohistological study of 21 cases. *Pathol Int* 2000;50(4):304-12.