

İleri Yaşta Başlayan Sistemik Lupus Eritematozus

Mehmet Sayarlıoğlu, Nazan Topçu

Özet:

Sistemik lupus eritematozus (SLE) daha çok doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen multisistemik bir hastalıktır. İleri yaşta başlayan lupus tanımlaması, hastalığı 50 yaşından sonra başlayan SLE'li hastaları içerir. Bu grubun tüm SLE'li hastalar içindeki oranı % 4-20'dir. SLE'nin başlangıç yaşı hastalığın seyrini, klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerini etkileyebilir.

Anahtar kelimeler: SLE, geç başlangıç

Sistemik lupus eritematozus (SLE) etyolojisi tam olarak bilinmeyen, klinik ve laboratuvar bulguları çok çeşitli ve değişken olabilen, kronik, otoimmün ve multisistemik bir hastalıktır. SLE çoğunlukla doğurganlık çağındaki genç kadınlarda görülür ve sıklıkla tanı yaşı 15-35 yaşlarıdır. Prevalansı 4-250/100.000 olarak tahmin edilmektedir (1,2).

Hastalığın başlangıç yaşının hastada görülen klinik bulguları, organ tutulumunu, hastalık şiddetini ve prognozu etkilediğine dair pek çok çalışma mevcuttur (3-10). İleri yaşta başlayan lupus (İYBL) tanımlaması, hastalığı 50 yaşından sonra başlayan SLE'li hastalar için kullanılır ve oranı tüm SLE'li hastalar içinde % 4-20 dir (3-10). Bu derlemede İYBL ile ilgili çalışmalarda epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve tedavi farklılıkları incelenmiştir.

Epidemiyoloji

SLE herhangi bir yaşta başlayabilir ve en çok görüldüğü yaşlar 2. ve 4. dekatlardır. Hastalığın başladığı yaş grubuna göre kadın/erkek (K/E) oranında farklılıklar olabilir. Yetişkinlerde K/E oranı 8-13/1, çocuklarda 1.4-5.8/1, yaşlılarda 2/1 olarak kabul edilir (11).

Yapılan bazı çalışmalarda İYBL'lu hastalarda kadın/erkek (K/E) oranının erkekler lehine arttığı bildirilmiştir (1-3,12,13,14-19). Ancak bu durum Baker (5), Kellum-Haserick (20), Mak ve arkadaşlarının (10) yaptığı çalışma ile desteklenmemiştir. Hatta bazı araştırmacılar İYBL' lu hastalarda (K/E) oranının kadınlar lehine arttığını bildirmişlerdir (4-7).

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Romatoloji B.D

Yazışma Adresi: Dr. Mehmet SAYARLIOĞLU

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları A.D., Romatoloji A.D
VAN

Pu ve ark. (21) kendi serilerinde 65 yaşın üzerinde başlayan SLE'li hastalarda K/E: 1.1, 50-64 yaş arası başlayanlarda K/E: 4.1, 50 yaşından önce başlayan SLE'li hastalarda K/E: 6.6 olarak saptamışlardır. Bizim yaptığımız çalışmada ise her iki grupta E/K oranı eşit bulundu (22). Değişik çalışmalarda K/E oranı arasında görülen bu farklılıkta hormonal nedenler, çevresel faktörler, sosyoekonomik durum ve genetik farklılıklar rol oynuyor olabilir.

Klinik

SLE'nin 1982 yılında Amerikan Romatoloji Konseyi (ACR) tarafından yeniden gözden geçirilen sınıflama kriterleri tablo 1'de gösterilmiştir (23). SLE'nin hastalık başlangıcındaki semptomları çok değişken olabilir. Hastanın geliştiği halsizlik, ateş, kilo kaybı, miyalji gibi spesifik olmayan semptomlar ile olabileceği gibi artrit, santral sinir sistemi tutulumu, serözit, nefrotik sendrom, deri bulguları gibi daha spesifik bulgular ile de olabilir. Bu bulguların tamamı hafiften şiddetliye, kısa süreliden daha uzun süren bulgulara kadar geniş bir yelpazede bulunabilir. SLE'de birden fazla sistemin tutulmuş olabileceği mutlaka akla getirilmelidir. Bu sistemlere ait belirtilerin genellikle aynı anda değil, farklı zaman dilimlerinde ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (1,2,11).

Hastalık başlangıç yaşı ile ortaya çıkan klinik bulguların özellikleri değişik çalışmalarda farklı şekilde rapor edilmiştir (Tablo 2). Bazı çalışmalar İYBL'lu hastaların daha sinsi bir başlangıca sahip olduğunu göstermektedir (2,10,13,24,18,19,21). Bu çalışmalar incelendiğinde semptomların ilk ortaya çıkışı ile SLE tanısı arasındaki sürenin yaşlı hastalarda gençlere göre daha uzun olduğu görülmektedir. Bu araştırmacılar yaşlılarda SLE'nin ılımlı başlangıcı nedeni ile tanının

Tablo I. ACR'nın yeniden gözden geçirilen SLE kriterleri (1982)

1-Kelebek döküntü	Yanaklarda ve burun sırtında düz veya kabarık, nazolabial olukları koruyan sabit eritem
2-Diskoid döküntü	Keratotik skarlar ve foliküler tıkaçlar gösteren, deriden kabarık eritemli plaklar
3-Fotosensitivite	Güneş ışığına reaksiyon olarak gelişen döküntü ve/veya hastalık belirtilerinde ağırlaşma
4-Oral ülserler	Ağrısız, mum alevi şeklinde oral veya nazofarengeal ülserasyon
5-Artrit	İki veya daha fazla eklemden erozyon oluşturmeyen artrit
6-Serözit	a) Plörit: Tipik plöritik ağrı öyküsü veya plöral frotman veya plöral efüzyon bulguları b) Serözit: Perikart frotmanı veya EKG veya EKO'da perikart efüzyonu bulguları
7-Böbrek hastalığı	3 pozitiften fazla persistan proteinüri veya günde 0.5 gr'ın üzerinde proteinüri veya hücreli silendirler (eritrosit, hemoglobin, granüler, tubuler veya karışık)
8-Nörolojik tutulum	a) Konvülsyonlar (Metabolik bozukluğa ya da bir ilaca bağlı olmayan) b) Psikoz (Metabolik bozukluğa veya bir ilaca bağlı olmayan)
9-Hematolojik Bozukluk	a) Hemolitik anemi veya b) Lökopeni (En az iki kez <4000) veya c) Lenfopeni (En az iki kez <1500) veya d) Trombositopeni (<100.000, ilaca bağlı olmamalı)
10-İmmünolojik bozukluklar	a)anti-dsDNA pozitifliği veya b)anti-Sm pozitifliği veya c)6 aydan beri devam eden yalancı pozitif sifiliz testleri (VDRL pozitif, TPHA negatif)
11-ANA pozitifliği	1/80 ve üzerindeki titreler. ANA pozitif yapabilecek bir ilaç olmamalı

gecikebileceğine ve bu açıdan daha dikkatli olunması gerektiğine işaret etmektedirler. Başka çalışmalarda ise hastalık başlangıcı açısından İYBL ile EYBL arasında böyle bir farklılık olmadığını belirtilmektedir (14,22,24-26).

İYBL'un klinik özellikleri çeşitli serilerde birbirinden farklı olarak karşımıza çıkmaktadır. En çok iskelet-kas sistemine ait yakınmalar (24,26,27), ateş (5,28,29), kilo kaybı (26,28,29), artrit (26,29,30) ve serözit (5,10,30) gibi bulguların görüldüğü bildirilmiştir. Maddison (24), Wilson ve arkadaşları (30) Raynaud fenomeninin, interstisyel akciğer hastalığının, kütanöz ve nöropsikiyatrik tutulumun İYBL'lu hastalarda arttığını belirtmişlerdir. Mak ve arkadaşları (10) serözitin yaşlı hastalarda daha sık; kelebek raş, fotosensitivite ve alopezinin ise daha az görüldüğünü bildirmiştir. Koh ve Boey (19) İYBL'lu hastalarda ateş, alopezi, raş ve artrit daha az görüldüğünü belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ateş genç hastalarda daha fazla görülürken, pulmoner fibrozis yaşlı hastalarda daha sık olarak saptanmıştır (22).

Formiga ve ark.'nın retrospektif olarak SLE hastalık aktivite indeksini (SLEDAI) değerlendirdikleri çalışmada İYBL'lu hastaların

özellikle hastalığın ilk yıllarında daha ılımlı bir seyir gösterdikleri belirtilmiştir (8). SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) ile yaptığımız hastalık aktivite değerlendirmesinde ise her iki grup arasında fark saptanmamıştır (22).

Laboratuvar

Farklı çalışmalarda İYBL'ta görülen laboratuvar bulguları tablo 3'te gösterilmiştir. Koh ve Boey (19) İYBL'lu hastalarda pansitopeninin daha yüksek oranda görüldüğünü belirtmiştir. Maddison (24) ile Jonsson (27), Cattogio (25) ve ark. İYBL'lu hastalarda Ro antikorunun yüksek (>%80), Sm antikorunun düşük (<%5) prevalansına dikkat çekmişlerdir. Bu bulgular Koh-Boey (19) ile Hoshimoto ve ark.'nın (13) çalışmalarında gösterilememiştir. Maddison (24) yaşlı hastalarda La antikorunun daha yüksek olduğunu, U1RNP'nin ise görülmediğini belirtmiştir. Başka çalışmalarda anti dsDNA yaşlı hastalarda daha çok pozitif bulunmuş (18,19) ancak buna rağmen bu hastalardaki hafif ve ılımlı seyre dikkat çekilmiştir (18). Bizim çalışmamızda da

Tablo II. İYBL'un farklı çalışmalarda klinik özellikleri

	Yaş (>yıl)	Azalan	Artan
Urowitz ve ark. (1967)	50	<i>Raş, poliartrit, lenfadenopati</i>	Pulmoner tutulum
Baker ve ark. (1979)	50	<i>Raş, alopezi, Raynaud fenomeni, SSS tutulumu</i>	Pulmoner tutulum
Dimant ve ark. (1979)	50	<i>SSS tutulumu, şiddetli proteinüri, vaskülit, Raynaud fenomeni</i>	Pulmoner tutulum, raş
Wilson ve ark. (1981)	50	<i>Nefrit</i>	Artrit, serözit
Catoggio ve ark. (1984)	55	<i>Poliartrit, alopezi</i>	Pulmoner hastalık
Hochberg ve ark. (1985)	50	<i>Alopezi, mezenterik vaskülit, nefrit</i>	Nöropati, Sjögren sendromu
Maddison PJ (1987)	60	<i>Poliartrit, alopezi</i>	Pulmoner hastalık, Sjögren sendromu
Hashimoto ve ark. (1987)	50	-	Artrit, serözit
Font ve ark (1991)	50	<i>Artrit, raş, nefrit</i>	-
Koh and Boey (1993)	50	<i>Raş, alopezi, nefrit</i>	Periferik nöropati
Mak ve ark. (1998)	50	<i>Malar raş, fotosensitivite, alopezi</i>	Serozit
Ho ve ark. (1998)	50	<i>Malar raş, nefrit</i>	-
Pu ve ark. (2000)	65	<i>Malar raş</i>	Diskoid raş
	50-64	<i>Malar raş</i>	
Sayarlıoğlu ve ark. (2001)	50	<i>Ateş</i>	Pulmoner fibrozis

Tablo III. Bazı çalışmalarda İYBL'lu hastalarda otoantikörlerin görülme sıklığı (%)

	ANA	antidsDNA	RF	Ro	La	RNP	Sm
Gossat ve ark. n=14	93	93	-	-	-	-	-
Maddison PJ n=19	95	53	63	84	63	0	0
Catoggio ve ark. n=13	85	31	85	92	61	0	0
Koh ve Boey n=26	96.2	84.6	23.5	34.8	7.7	17.4	21.7
Ho ve ark. n=25	100	86	32	60	8	20	24
Formiga ve ark n=12	-	50	-	33	16	0	0
Mak ve ark	100	62	20	50	30	10	20
Sayarlıoğlu ve ark. n=20	90	75	13	-	-	-	-

İYBL'lu hastaların laboratuvar özelliklerinde bir farklılık saptanmamıştır (22).

Tedavi

SLE hastaları genellikle değişen şiddetteki klinik bulgular ve organ tutulumlarını içeren kompleks bir tablo ile doktora başvurur. Tedavide kullanılan ilaçların çeşidi ve dozuna karar verilirken bu bulgular esas alınır. Klinik

bulguların şiddeti, tutulan organın etkilenme derecesi ne kadar fazla ise kullanılacak immunsupresif tedavinin dozu da o ölçüde fazla olacaktır (11).

İYBL' lu hastalarda tedavi özelliklerinin de incelenmiş olduğu çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Maddison genç ve yaşlı grupta kortikosteroid ve sitotoksik tedavi özelliklerinin aynı olduğunu belirtmiştir (24). Mak (10), Ballou

ve ark. da(12) bu görüşü desteklemişlerdir. Başka çalışmalarda İYBL'lu hastaların daha ılımlı seyrinden dolayı daha az kortikosteroid gereksinimi olduğu belirtilmiştir (3,30). Bizim çalışmamızda ise her iki grup arasında kullanılan kortikosteroid ve immunsupressif tedavi açısından fark saptanmadı (22).

Sonuç

SLE klinik bulguları, organ tutulumu, prognozu, laboratuvar özellikleri ve tedaviye verdiği cevap ile bireysel farklılıklar gösteren bir hastalıktır. Hastanın genetik özellikleri, cinsi, çevresel faktörler bu seyri etkilediği gibi SLE'nin başlangıç yaşı da bunu etkiliyor olabilir. Bugüne kadar yapılan çalışmaların ışığı altında İYBL' lu hastaları ılımlı ya da kötü seyirli bir alt grup olarak ayırmak ve bunu genellemek mümkün görünmemektedir.

Late Onset Systemic Lupus Erythematosus

Abstract:

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem disorder that predominantly affects women of reproductive age. Late onset lupus is described as a clinical disease which begins after the age of 50 years and it constitutes 4-20% of all lupus patients. The clinical, laboratory, and treatment features and the course of the disease may be affected by the age of onset.

Key words: SLE, late onset

Kaynaklar

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Domenech I, Aydinoglu AO, Jedryka-Goral A, de Ramon E. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*; 72:113-124,1993.
2. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, Tarp U, Poulsen LH, van Overeem Hansen G, Skaarup B, Hansen TM, Podenphant J, Halberg P. A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. I. Disease manifestations and analyses of clinical subsets. *Clin Rheumatol*; 17:468-477,1988.
3. Joseph RR, Zarafonitis CJD. Clinical onset of lupus erythematosus in the older age group. *J Am Geriatr Soc* ; 12:787-799,1964.
4. Urowitz MB, Stevens MB, Shulman LE. The influence of age on the clinical pattern of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*; 10:319-20,1967.
5. Baker SB, Rovira JR, Campion GV, Mills JA. Late onset systemic lupus erythematosus. *Am J Med* ; 66:727-32,1979.
6. Dimant J, Ginzler EM, Schlesinger M, Diamond HS, Kaplan D. Systemic lupus erythematosus in the older age group: computer analysis. *J Am Geriatr Soc*; 27:58-61,1979.
7. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, Stevens MB. Systemic lupus erythematosus: a review of clinicolaboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine*; 64:285-95,1985.
8. Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Pujol R. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patient assessed by SLEDAI. *Lupus* ; 8:462-65,1999.
9. Shaikh SKJ, Med M, Wang F. Late-Onset systemic lupus erythematosus: Clinical and Immunological Characteristics. *Med J Malaysia* 1995; 50 (1): 25-31,1995.
10. Mak SK, Lam EKM, Wong AKM. Clinical profile of patients with late-onset SLE: no a benign subgroup. *Lupus* ; 7:23-28,1998.
11. Goldman L, Bennet JC (eds). Cecil Textbook of Medicine, In: Systemic Lupus Erythematosus. Edited by Schur PH. W.B. Saunders company, 21st edition, ; 1509-17,2000.
12. Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus, differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum* ; 25:55-60,1982.
13. Hashimoto H, Tsuda H, Hirano T, Takasaki Y, Matsumoto T, Hirose S. Differences in clinical and immunological findings of systemic lupus erythematosus related to age. *J Rheumatol*; 14:497-501,1987.
14. Font J, Pallares L, Cervera R, Lopez-Soto A, Navarro M, Bosch X, Ingelmo M. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* ; 50:702-5,1991.
15. Rupe CE, Nickel SN: New clinical concept of systemic lupus erythematosus. *JAMA*; 171:1055,1959.
16. Maddock RK: Incidence of systemic lupus erythematosus by age and sex. *JAMA* ; 191:149-50,1965.
17. Costallat LTL, Coimbra AMV. Systemic lupus erythematosus : clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. *Clin Exp Rheumatol* ; 12:603-607,1994.
18. Ho CTK, Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis* ; 57:437-440,1998.
19. Koh ET, Boey ML. Late onset lupus: a clinical and immunological study in a predominantly Chinese population. *J Rheumatol*; 21:1463-1467,1994.

20. Kellum RE, Haserick JR. Systemic lupus erythematosus: a statistical evaluation of mortality based on a consecutive series of 299 patients. *Arch Intern Med* ; 113:200-7,1964.
21. Pu SJ, Luo SF, Wu YJJ, Cheng HS, Ho HH. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset age 65 and older. *Lupus* ; 9:96-100,2000.
22. Sayarlıoğlu M, Çefle A, Kamalı S, Gul A, İnanc M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Caharacteristics of patients with late onset systemic lupus erythematosus. Sixth International Lupus Conference. Barcelona, Spain, 24-28 March 2001; P:230.
23. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* ; 25:1271-7,1982.
24. Maddison PJ: Systemic lupus erythematosus in the elderly. *J Rheumatol* ; 14(13):182-7,1987.
25. Catoggio LJ, Skinner RP, Smith G, Maddison PJ: Systemic lupus erythematosus in the elderly: Clinical and serological characteristics. *J Rheumatol* ; 11:175-81,1984.
26. Foad BSI, Sheon RP, Kirsner AB. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Arch Intern Med* ; 130:743-6,1972.
27. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. The effect of age on clinical and serological manifestations in unselected patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15:505-9,1988.
28. Gossat DM, Walls RS. Systemic lupus erythematosus in later life. *Med J Aust* ; 1:297-9,1982.
29. Baer AN, Pincus T. Occult systemic lupus erythematosus in elderly men. *JAMA* ; 24:3350-2,1983.
30. Wilson HA, Hamilton ME, Brunner CM, o'Brien WM, Davis JS 4th, Winfield JB. Age influences the clinical and serologic expression of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* ; 24:1230-5,1981.