Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Prof.Dr. Timur Pırıldar

SLE, otoantikorların üretimi ve kompleman birikiminin neden olduğu çok yönlü belirtilere sahip otoimmün bir hastalıktır. Belirtiler deri ve eklem hastalıklarından böbrek yetmezliği gibi organ işlev bozukluklarına kadar değişebilir. Prognoz, organ tutulumu ve hasarının derecesine bağlı olarak değişebilir. En sıklıkla, 15 ile 45 yaşları arasında kadınları tutmaktadır. Kadın seks hormonlarının SLE'yi geliştirme ve tetikleyebilme özelliği vardır. Bu özellik, lupusun hayvan modellerinde yapılan çalışmalarla da desteklenmiştir.
Lupus, sürekli hastalık aktivitesi olan, heterojen bir hastalıktır. Örneğin, bazı hastalarda deri ve eklem tutulumu ön plandayken, diğerlerinde nefrit veya diffüz alveoler hemoraji gibi hayatı tehdit eden durumlar görülebilir.

S - Serozit (plörit veya perikardit)
O - Oral veya nazal ülser
A - Artrit (noneroziv)
P - Fotosensitivite
B - Kan anormallikleri (hemolitik anemi, lökopeni, lenfopeni veya trombositopeni)
R - renal tutulum (proteinüri veya silendirüri)
A - Anti Nükleer Antikor (ANA)
I - immunolojik özellikler; anti-ds-DNA, anti-Sm, antifosfolipid antikorlar
N - Nörolojik tutulum (epilepsi, psikoz)
M - Malar raş
D - Diskoid raş

1997 ACR kriterleri, birçok tıp öğrencisinin SLE'nin en karakteristik klinik ve laboratuvar bulgularını (toplam 11 tane) hatırlamak için kullandığı anımsatıcı **SOAP-BRAIN-MD**'yi oluşturmak için kullanılır.

11 kriterin 4'ünü karşılayan hasta, SLE kabul edilir.

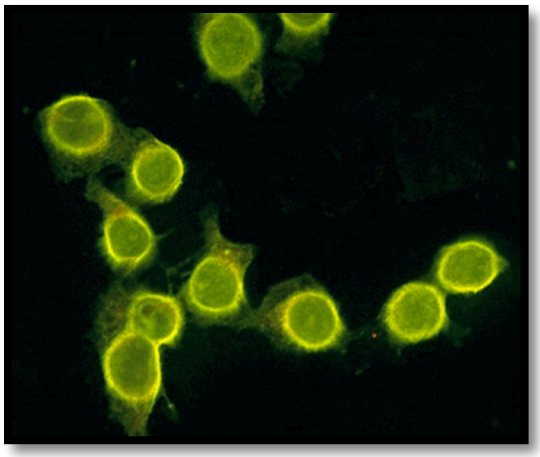
Başlangıç yaşı dikkate alınarak yapılan SLE'ye özgü demografik veriler

Başlangıç yaşı, %	< 16 Yaş	16 - 55 Yaş	> 55 Yaş
Sistemik Lupus Eritematozus, %	20	65	15
Kadın / erkek oranı	8 / 1	10 - 15 / 1	3 / 1

İnkomplet Lupus Eritematozus (ILE)
Son yıllarda, lupus kriterlerini tam olarak karşılamayan hastaları tanımlamak için kullanılmaya başlanmış olan bir terimdir. ILE hastalarında tipik olarak pozitif ANA, artrit, hematolojik tutulum ve/veya immünolojik anormallikler vardır.

Çoğu otoimmun hastalık gibi, Lupus ta genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin tetiklediği bir hastalıktır. Birinci derece akrabalarda (örneğin, tek yumurta ikizinde) SLE olan kişilerde de SLE riski artar. Ailede (birinci derece akrabalarda) SLE öyküsü var ise, SLE gelişme riski 16 kat, herhangi başka bir otoimmün hastalık gelişme riski 5 kat fazladır. Histokompatibilite kompleksi (HLA) DR2 (DRB1*1501) ve DR3 (DRB1:0301), göreceli SLE riskini 2-3 kat artırır. Bu genler, self-antijenlerin self-reaktif olan T ve B hücrelerine etkili bir şekilde sunulmasını sağlar. Tütün, silika, güneş ışınları, pestisidler, viral infeksiyonlar (EBV, CMV), demetilasyon yapan ilaçlar SLE ile ilişkili olduğu bilinen çevresel faktörlerdir. Kompleman sisteminindeki eksiklikler (C1q, C2 ve C4), muhtemelen apoptotik kalıntıların kusurlu temizlenmesine yol açarak SLE riskini 5-10 kat artırır. Bir hastayı SLE geliştirmeye yatkın hale getirmek için 10 ila 20 genetik risk allelinin gerekli olduğu tahmin edilmektedir. Bir kişide ne kadar çok risk alleli varsa, hastalık o kadar erken yaşta başlar ve o kadar şiddetli olur. SLE, doğurganlık çağındaki kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 10-15 kat daha sık görülür. Bunun nedeni bazı predispozan genlerin X kromozomu üzerinde yer almasıdır. Bu durum, SLE'yi tedavi etmek için dehidroepiandrosteron (DHEA) gibi androjenik ilaçların kullanılmasına yol açmıştır.

Anti Nükleer Antikor (ANA)



SLE'li hastaların %98 ila %99'undan fazlası, hastalığın ayırt edici özelliği olarak kabul edilen yüksek serum ANA seviyeleri gösterir. Bununla birlikte, bu test SLE'ye özgü değildir ve ANA'sı pozitif olan kişilerin yalnızca küçük bir yüzdesi (%5) gerçekte SLE geliştirecektir. ANA negatif olan bir hastanın SLE'ye sahip olması veya SLE geliştirme olasılığı oldukça düşüktür. Yine de, ANA-negatif SLE hastası nadiren de olsa ortaya çıkabilir. Bu, yalnızca sitoplazmik (nükleer olmayan) antijenler olan SS-A/Ro veya ribozomal P'ye karşı antikorları olan hastalarda tanımlanmıştır. ANA-negatif SLE, aşağıdaki senaryolarda da tanımlanmıştır: şiddetli proteinürisi olan hastalarda, sitotoksik tedavi sonrası dönemde ve remisyondaki hastalarda.

SLE - Santral Sinir Sistemi Tutulumu (NLE)

Otopsi araştırmalarına rağmen, NLE'nin patogenezi bilinmemektedir. Bununla birlikte, NPSLE'de gözlenen sayısız klinik belirtiden tek bir patojenik mekanizmanın sorumlu olması olası değildir. Diffüz serebral tutulum genellikle gelip geçici ve tedaviyle geri dönüşlüdür, ayrıca beyindeki patolojik anormallikler ile ilişkili değildir. Fokal serebral tutulum genellikle akut başlangıçlı, tedaviye rağmen kalıcı ve sıklıkla patolojik lezyonlarla ilişkilidir. Her iki tutulum tipleri de farklı bir patogenezlere sahiptir. Birçok araştırmacı, serebrovasküler endotel disfonksiyonunun SSS tutulumununda rol oynadığına inanmaktadır. NLE tutulumu, aktif lupus sırasında ortaya çıkar ve bu durum endotel disfonksiyonuna önemli bir katkı sağlayan kompleman aktivasyonunu destekler. Endotel disfonksiyonu ve bununla ilişkili mikrovaskülopati, kan-beyin bariyerini bozarak hücrelerin, otoantikorların ve sitokinlerin SSS'e akmasına izin verir. Sonuçta, yaygın nöropsikiyatrik belirtiler ortaya çıkar. Ek olarak, prokoagülan faktörler (örn., antifosfolipid antikorları ve diğerleri), hastayı tromboz ve emboliye daha fazla yatkın hale getirerek, felçlere ve diğer fokal belirtilere yol açar. NLE'li bir hastada, bu mekanizmalar birlikte klinik belirtilere katkıda bulunmaktadır. Serebral vaskülit ise nadiren NLE'nin nedenidir.

SLE - Pulmoner Tutulum

Plörit: SLE'ye bağlı diyebilmek için iki taraflı olmalıdır. CRP genellikle yükselir. Tek taraflı tutulum ve immunsüpresyon öyküsü varsa infeksiyon düşünülmelidir.
Akut lupus pnömonisi: Genellikle yaygın buzlu cam değişiklikleri olan sistemik olarak aktif hastalarda izlenir. Diffüz alveoler hemoraji ve infeksiyonu birbirinden ayırt etmek için bronkoskopi gerekir. Sıklıkla antifosfolipid antikorları ile ilişkilidir.
Kronik interstisyel akciğer hastalığı ve fibrozis: SLE ile birlikte bir başka bağ dokusu hastalığı daha varsa izlenir (Overlap sendromları). Miks bağ dokusu hastalığı veya önceden akut lupus pnömonisi olan hastalarda daha sık görülür. İlaç yanetkilerini (örn. nitrofurantoin) ve eşlik eden antisentetaz antikor sendromunun varlığını akılda tutmak gerekir.
Pulmoner Hipertansiyon: Kronik pulmoner emboliye sekonder gelişmiş olabilir.
Büzüşen akciğer sendromu: Nadirdir. Normal parankim ile azalmış pulmoner volumlar. Frenik nöropati, diyafram miyopatisi veya plevral fibrozis ile ilişkili olabilir.
Kriptojenik organize pnömoni: Nadirdir. Steroidlere oldukça duyarlı alveolar hastalıktır. Antisentetaz antikor sendromu ile örtüşür.
İnfeksiyon: Tipik veya atipik olabilir. Aspirasyon sonucu gelişmiş olabileceği unutulmamalıdır. Tanıda Toraks tomografisi önemlidir.

SLE - Kalp Tutulumu

Perikardit: Ekokardiyogramda asemptomatik perikardiyal efüzyon görülebilir. Kolşisin etkili bir tedavi olabilir.

Miyokardit: Nadirdir. Kalp yetmezliği veya açıklanamayan taşikardi olarak kendini gösterir. Miyokard biyopsisi tanıda değerlidir. Troponin yükselir.

Koroner vaskülit: Nadirdir. Miyokardite benzer klinik tablo ile karşımıza çıkar.

Sekonder aterosklerotik koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü: Özellikle hastalığın ileri evrelerinde yaygındır.

Hipertansiyon: Steroid tedavisine veya böbrek yetmezliğine bağlı olarak gelişir..

İlaç etkileri: Hidroksiklorokin kardiyomiyopatiye neden olabilir.

Kapak hastalığı: Antifosfolipid antikorları olan hastalarda daha sık görülür. Ancak antikoagülasyon veya glukokortikoidler ile yapılan tedaviler kapakları koruyamaz. Aort ve mitral kapaklarda kalınlaşma görülür. Libman-Sacks siğilleri en sık mitral kapağın arka yaprağının ventriküler tarafında veya aort kapağında görülür. Embolik inmeye neden olabilir. Transözofageal eko, transtorasik ekodan daha hassastır. Bağışıklığın baskılanması nedeniyle subakut bakteriyel endokardit riskinde artış vardır.

SLE - Gastrointestinal Tutulum

Özefagus dismotilitesi: SLE miyozitli hastalarda genellikle özefagusun üst üçte birini kapsar, örtüşme (overlap) sendromlarında sık görülür.

Pankreatit: Genellikle safra taşları, alkol veya hipertrigliseridemiye bağlı ortaya çıkar. İlaçlara (azatiyoprin) bağlı olabilir.

Serozit: SLE'ye bağlıysa, hastada aktif sistemik hastalık olmalıdır. İnfeksiyonun dışlanması gerekir.

Mezenterik vaskülit: Aktif hastalıkla ilişkilidir. Batın tomografisinde barsak duvarında ödem görülür.

Hepatit: Genellikle ilaçların veya diğer lupus dışı nedenlerin sonucu olarak izlenir.

Bağırsak psödo-obstrüksiyonu: Tanımlanabilir mekanik veya obstrüktif nedenler olmaksızın, obstrüksiyon tablosu ile görülür, nadirdir. Karın ağrısı, kusma, ishal ve/veya kabızlık, karın şişkinliği ve kilo kaybı ile başvurabilir. Radyolojik bdeğerlendirmeler tıkanıklığa işaret eder.

Protein kaybettiren enteropati (PLE): Albümini çok düşük olan ancak proteinürisi olmayan hastalarda akla gelmelidir. Hastaların çoğunda düşük serum proteinlerinden kaynaklanan kronik ishal ve ödem vardır. Tanıda fekal alfa-1 antitryspin veya transferrin düzeyleri önemlidir.. PLE tanısı koyabilmek için, dışkıda transferrin saptanmalıdır. Gastrointestinal sisteme ait bir bulgunun (serosit, vaskülit ve pankreatit) SLE'ye bağlı olması için. hastanın diğer organlarında da SLE'ye ait aktivite kanıtı olması gerekir.

SLE - Renal Tutulum

Uluslararası Nefroloji Derneğine ait sınıflandırma sistemi renal lezyonları tanımlamak, onlara uygun tedavileri belirlemek ve prognozu değerlendirmek amacıyla şu anda yaygın olarak kullanılmaktadır.

SLE'li bir olguda Renal Biyopsi Endikasyonları Nelerdir ?

- Bir başka neden ile açıklanamayan (hipovolemi ve ilaç tedavisi) artan serum kreatinin düzeyleri
- 24 Saatlik idrarda 1 gr'ın üzerinde protein saptanması (proteinüri)
- Proteinüri ≥ 0,5 gr/gün, artı hematüri veya hücresel silendirler

Renal biyopsi, kronisiteyi ve aktiviteyi temsil eden histolojik değişikliklerin tanımlanmasını sağlar. Fibrozis kanıtı, tedaviye yanıt verme olasılığı daha düşük olabilen kronisiteyi gösterir.

Lupus Nefritli bir olgunun takibinde hangi serolojik testler kullanılmaktadır ?
Artan Anti-dsDNA düzeyleri, SLE alevlenmesine işaret eder. Kompleman düzeyleri (C3 ve C4) ve total hemolitik kompleman (CH50) seviyesi böbrek hastalığının aktivitesi ile korelasyon göstermektedir. Birçok SLE hastasının parsiyel C4 eksikliğine sahip olduğunu ve bu nedenle bu hastalarda sadece C3 seviyelerinin takip edilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır. Biyopside Kresent saptanan SLE hastalarının perinükleer anitnötrofil sitoplazmik antikor-pozitif olma olasılığı yüksektir. Yüksek seviyede anti-dsDNA antikorları ve düşük kompleman seviyeleri olan bazı hastalarda hiçbir zaman nefrit gelişmediği bilinmelidir. Tam tersi, glomerülonefrit, normal kompleman seviyelerine sahip ve anti-dsDNA antikorları yükselmemiş (özellikle membranöz lupus nefriti) bir SLE hastasında meydana gelebilir. Şiddetli lupus nefriti olan hastaların %25 kadarı 10 yıllık bir takip süresi boyunca son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerler. Lupus nefritli hastalar, diyaliz veya transplantasyon gerektiren SDBY olgularının %1-2'sini oluşturur. Progresif böbrek yetmezliği olan ve diyalize giren SLE hastalarında, SLE'nin böbrek dışındaki klinik belirtilerinde ve aktiviteyi gösteren serolojik belirteçlerde düzelme görülür. Hastalık aktivitesi minimal olan SLE olgularında, diyalizdeki klinik seyir ve 5 yıllık sağkalım %80-90 civarındadır. Diyalize başlamadan önce yapılan transplantasyonun, daha iyi allograft ve hasta sağkalımıyla sonuçlanacağına dair kanıtlar vardır. SLE hastaları, transplantasyon için mükemmel adaylar gibi görünmektedir (canlı donör, kadavra donörden daha iyidir) ve transplantasyonda aktif lupus nefritinin nüks etmesi nadirdir (%2-11). Tekrarlayan nefriti olan hastalarda bile allograft kaybı olasılığı düşüktür. Lupus hastalarının, lupus olmayan hastalarla karşılaştırıldığında nakil olmuş böbreğin sağkalım oranı benzerdir. Bununla birlikte, antifosfolipid antikorlarının varlığı, tromboz nedeniyle allograftın hayatta kalma oranını azaltabilir.

Lupus nefritinde izlenen kronisite ve aktivite bulguları

Kronisite Bulguları	Aktivite Bulguları
Glomerüler skleroz	Hücresel profilerasyon
Fibröz kresent	Fibrinoid nekroz
Fibröz adezyonlar	Hücresel kresentler
İntersitisyel fibrozis	Hyalen trombüs

SLE - Hematolojik Tutulum

- Otoimmün hemolitik anemi (OHA)
- Lökopeni (lenfopeni, nötropeni)
- Trombositopeni
- Antifosfolipid antikor sendromu
- Kronik hastalık anemisi
- Trombotik trombositopenik purpura (TTP)
- Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) :Nadirdir. Fatal seyirlidir. Yüksek ateş, sitopeni, organ disfonksiyonu, splenomegali, karaciğerin fibrinojen gibi proteinleri sentezleyememesi nedeniyle düşük eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), yüksek trigliserit, yüksek ferritin, yüksek IL-2 reseptörü. EBV veya CMV infeksiyonları MAS'ı tetikleyebilir.

SLE - Eklem Tutulumu

SLE ile ilişkili tipik artrit nadiren kemik yıkımına neden olur ve bu şekilde romatoid artritten farklılık gösterir. Ağrı ve hassasiyet, şişlik derecesine göre daha şiddetlidir. Tenosinovit de görülebilir. Eklem deformasyonları meydana gelebilir ve mevcut olduklarında şu şekilde sınıflandırılır:

Jaccoud Artropatisi

- Eroziv olmayan artropati (Jaccoud artriti): hastaların %10-35'inde görülür, reversibldır.
- Metakarpofalangeal eklem subluksasyonu, ulnar deviasyon ve kuğu boynu deformiteleri; eklem kapsülleri, tendonları ve bağlarının gevşemesi nedeniyle ortaya çıkar.
- Deformiteler erken dönemde geri dönebilir ancak daha sonra sabitlenir, kalıcı hal kazanır.
- Eroziv, simetrik poliartrit (Rhupus): hastalar, radyografik erozyonlarla ilişkili sabit deformitelerle RA'ya benzer. Bu hastalarda romatoid faktör (RF) ve siklik sitrulline peptit antikorlara (Anti-CCP) sık rastlanır.

SLE - Mukakutanöz Bulgular

Malar raş: (kelebek raş) nazolabial kıvrımların altına inmeyen eritematöz plaklar.

Oral ülserler: genellikle sert damakta görülür ve genellikle ağrısızdır.

Diskoid lezyon: Yerinde iz bırakarak iyileşen ve alopesiye neden olabilen hiperkeratotik döküntü.

Subakut kutanöz lezyonlar: Eritematöz, düzensiz kenarlı ortası soluk lezyonlardır. Tinea corporis ile karışır. Anti-Ro antikor pozitifliği ile birliktelik gösterir.

Diskoid lezyonlar

Subakut kutanöz lezyonlar

Oral ülser

Kelebek raş

SLE - Mortalite

SLE'li olgularda en sık karşılaşılan ölüm nedenleri:

İnfeksiyonlar: immunsüpresif tedavilere sekonder gelişen bakteriyel, fungal, viral ajanlara ve tuberkülozabağlk olarak hastalar kaybedilirler. Tüm ölümlerin %20-25'ini infeksiyonlar oluşturur. Yüksek ateş ve CRP yüksekliği olan her SLE olgusu infeksiyon yönünden hızla araştırılmalıdır.

Aktif SLE: Lupus nefriti ve neden olduğu böbrek yetmezliği, SSS tutulumu, vaskülit, Lupus pnömonisi. Hastalar tanı aldıktan sonraki ilk 5 yıl içinde izlenirler. Tüm ölümleri %35'ini oluştururlar.

Kardiyovasküler Nedenler: Kortikosteroid tedavisi, böbrek yetmezliği sonucu gelişen hiperlipidemi, koagulasyon bozuklukları, immun hasar sonucu ortaya çıkan vaskülopati, prematür aterosklerozdan ve ona bağlı gelişen koroner arter hastalığı ve inmeden sorumludur. Tüm ölümlerin %30-40'ını kapsar. Tanı aldıktan sonraki ilk 10 yıl içinde izlenir.

Malignensi: HPV ilişkili servikal kanser, Non-Hodgkin Lenfoma, akciğer kanseri, skuamöz hücreli cilt kanseri (diskoid lezyonlar üzerinde gelişir) en sıklıkla karşılaşılan kanserlerdir.

Tedavi

Metilprednizolon (kortikosteroid tedavi)
Azatiyopürin (AZA)
Mikofenolat mofetil (MMF)
Hidroksiklorokin (HQ)
Siklosporin
Siklofosfamid
Rituximab
İntravenöz immunglobulin (IVIG)
Plazmaferez
Antiplatelet
Kalsiyum ve D vitamini replasmanı