



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

10.01.2023

Arş. Gör. Dr. Duygu Aydın

Doç. Dr. Hafize Emine Sönmez, Dr. Öğr. Üyesi Nihal Şahin



Olgu

- 11 aylık erkek
- Şikayet: vücutta şişlik, idrar renginde koyulaşma

Olgu

- 2 gündür yüzde ve bacaklarda ödem,
- İdrar renginde koyulaşma nedeniyle dış merkeze başvurmuş.
- Özgeçmişte tekrarlayan oral aft dışında özellik yok
- Soygeçmişte özellik yok

Olgu

- Hipoalbuminemi (albumin: 0,46 g/dl)
- Proteinüri
- Ödem

görülen hasta nefrotik sendrom tanısı ile izleme alınmış. Steroid tedavisi başlanmıştır.

- Kreatinin yüksekliği saptanmamıştır.
- Lipid profiline ulaşamadı.

Olgu

- Anemi (Hgb: 6,7 gr/dl),
- Trombositopeni (Plt: 52.000/ μ L),
- D.Coombs pozitifliği
- Kemik iliđi aspirasyonu: atipik hücre yok

Hemolitik anemi ve immün trombositopeni tanıları eklenmiş.

Fizik Bakı

Ateş: 36,5 °C

Nabız: 158 /dk (88-156)

spO₂: %97

Solunum sayısı: 42/dk (21-53/dk)

TA: 85/50 mmHg (50-

95p)

Tartı: 10 kg (43p)

Boy: 76 cm (38 p)

- Cilt soluk. Döküntü yok.
- Göz çevresi ve ekstremiteler ödemli.
- Karaciğer ve dalak ele gelmiyor. Traube açık.
- Solunum sesleri doğal.
- Diğer sistem muayenelerinde özellik yok.

Olgu

- Takipte solunum sıkıntısı gelişen hastanın yapılan Toraks BT incelemesinde masif pulmoner emboli saptanmış.
- Heparin infüzyonu alan hastanın takipte tedavisine düşük molekül ağırlıklı heparin ile devam edilmiş.

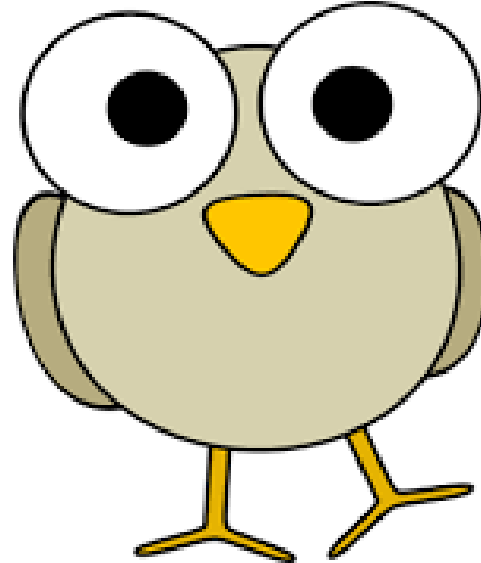
Laboratuvar-1

- Wbc: 20.620/ μ L
- Nötrofil: 7550/ μ L
- Lenfosit: 9700/ μ L
- Hgb: 6,7 gr/dl
- MCV: 71,2
- Rbc: 3,26
- Hct: 23,2
- MCHC: 33,6
- Trombosit: 29.000 / μ L
- D.coombs: pozitif
- Tam idrar tetkiki:
protein: 3+ , dansite: 1015
- AKŞ – 105 mg/dL
- Albumin – 0,46 g/dL
- ALT (SGPT) - 6 U/L
- AST (SGOT) – 32 U/L
- Bilirubin, Direkt - 0,1 mg/dL
- Bilirubin, Total – 0,15mg/dL
- Kalsiyum - 9,3mg/dL
- Sodyum - 123 mmol/L
- Fosfor (P) – 4,7 mg/dL
- Kreatinin - 0,2 mg/dL
- Magnezyum (Mg) – 1,6mg/dL
- Potasyum (K) - 4,1 mmol/L

Patolojik bulgular

- Proteinüri, hipoalbuminemi
- Anemi
- Trombositopeni
- Coombs pozitifliği
- Tromboz

Ön tanıları
Ek tetkik



??

Laboratuvar-2

- ANA: Negatif
- Anti dsDNA: Negatif
- ENA: Negatif
- Antifosfolipid antikorları: Negatif
- C3: 0,8 g/L (0,8-1,8)
- C4: normal
- C1q: <2 U/ml (düşük)
- CH50: düşük?
(notlarından görüldü)

Olgu

- Böbrek biyopsisi Class IV lupus nefriti ile uyumlu bulunmuş.

Nefrotik sendromda böbrek biyopsi endikasyonları

- Temel endikasyon steroid tedavisine yanıtıdır.
- Hasta yaşı <1 yaş ve >10 yaş ise
- C3 düşüklüğü
- Makroskopik hematüri
- Hipertansiyon
- Böbrek yetmezliği
- Sistemik hastalık bulgularına sekonder NS bulguları

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

Klinik Kriterler:

1. Akut kutanöz lupus

- Lupus malar döküntüsü, büllöz döküntü, toksik fotosensitif lupus döküntüsü (dermatomyozit)

2. Kronik kutanöz lupus

- Klasik diskoid döküntü, hipertrofik lupus, lupus/lupus/ liken planus overlap

3. Oral ülser, nazal ülser (vaskülit, enfeksiyon, inflamasyon)

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 mültipleks, nörolojik

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

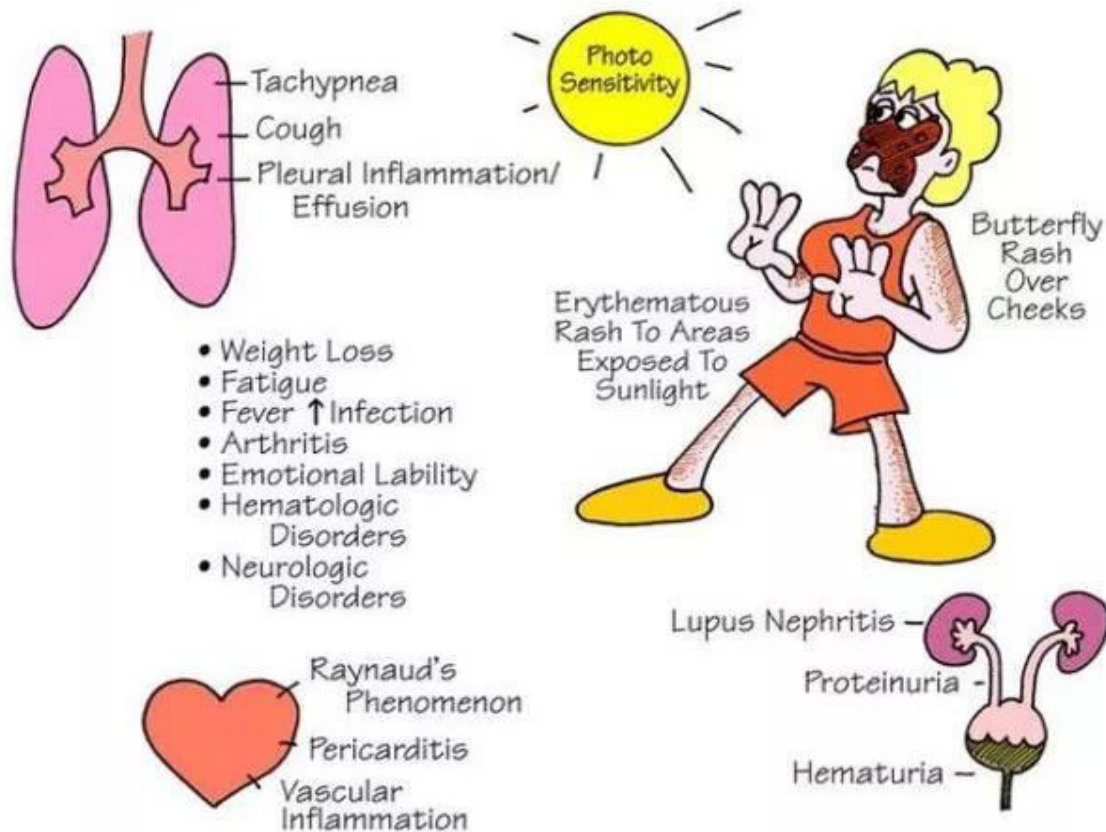
5. Düşük kompleman düzeyi

6. Direkt coombs pozitifliği

Tanı için en az bir klinik ve bir immünolojik olmak koşulu ile 4 kriter ;
ya da biyopsi ile gösterilmiş renal tutulum varlığında ANA ya da Anti-dsDNA pozitifliği gereklidir.

Hasta SLE tanısı almış.

Erken başlangıçlı sistemik lupus eritematozus



Sistemik lupus eritematozus

- Sistemik lupus eritematozus (SLE) multisistemik, otoimmün bir hastalıktır.
- Hastalığın karakteristiği olan otoantikolar ve immüno kompleksler, damarlarda ve dokularda yarattıkları inflamasyonla klinik bulguları ortaya çıkarırlar.
- Çocukluk yaş grubunda görülme sıklığı %20'dir ve ortalama tanı yaşı 12-16'dır.

Sistemik lupus eritematozus

- Patogenezinde genetik ve çevresel faktörler etkili
- Yapılan bir çalışmada tek yumurta ikizlerinde SLE %24 oranında saptanırken, çift yumurta ikizlerinde bu oranın %2 olduğu görülmüştür.
- Beş yaşından küçük olgu sayısı oldukça azdır. Erken başlangıçlı olgularda klinik daha ağır seyreder.
- Ayrıca; glomerülonefrit, sitopeni, nöropsikiyatrik hastalık, kutanöz bulgular, hemolitik anemi sıklığı daha yüksektir.

Monogenik Lupus

- 5 yaş altında, daha ağır bir klinik tabloyla ortaya çıkan bu erken başlangıçlı form için spesifik tek gende mutasyon olduğu düşünülmektedir.
- Bu nedenle de monogenik lupus olarak adlandırılmış.

Monogenik SLE

Pathway	Genes
Complement system	<i>CIQA, CIQB, CIQC, C2, C3, C4A, C4B</i>
Apoptosis	<i>FAS, FASLG, PRKCD</i>
Nucleic acid degradation	<i>DNASE1, DNASE1L3, TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C</i>
Nucleic acid sensing	<i>CGAS, ADAR1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RIG1, IFIH1, TREX1, TMEM173, SAMHD1</i>
Self-tolerance	<i>FAS, FASL, PRKCD, RAG2</i>
Type I interferon	<i>CGAS, TMEM173, IFIH1, SAMHD1, ADAR1, TREX1, ACP5</i>

Yaklaşık 37 gen tanımlanmış ve çalışmalar devam etmekte.

Patogenez- Tip 1 İnterferon

- Tip 1 IFN'in fazla üretimi SLE'de ayırt edici özelliğdir.
- SLE, bir interferonopatidir. IFN lar tip 1 IFN reseptörüyle etkileşirerek JAK/STAT yolunun aktive olmasına yol açar.

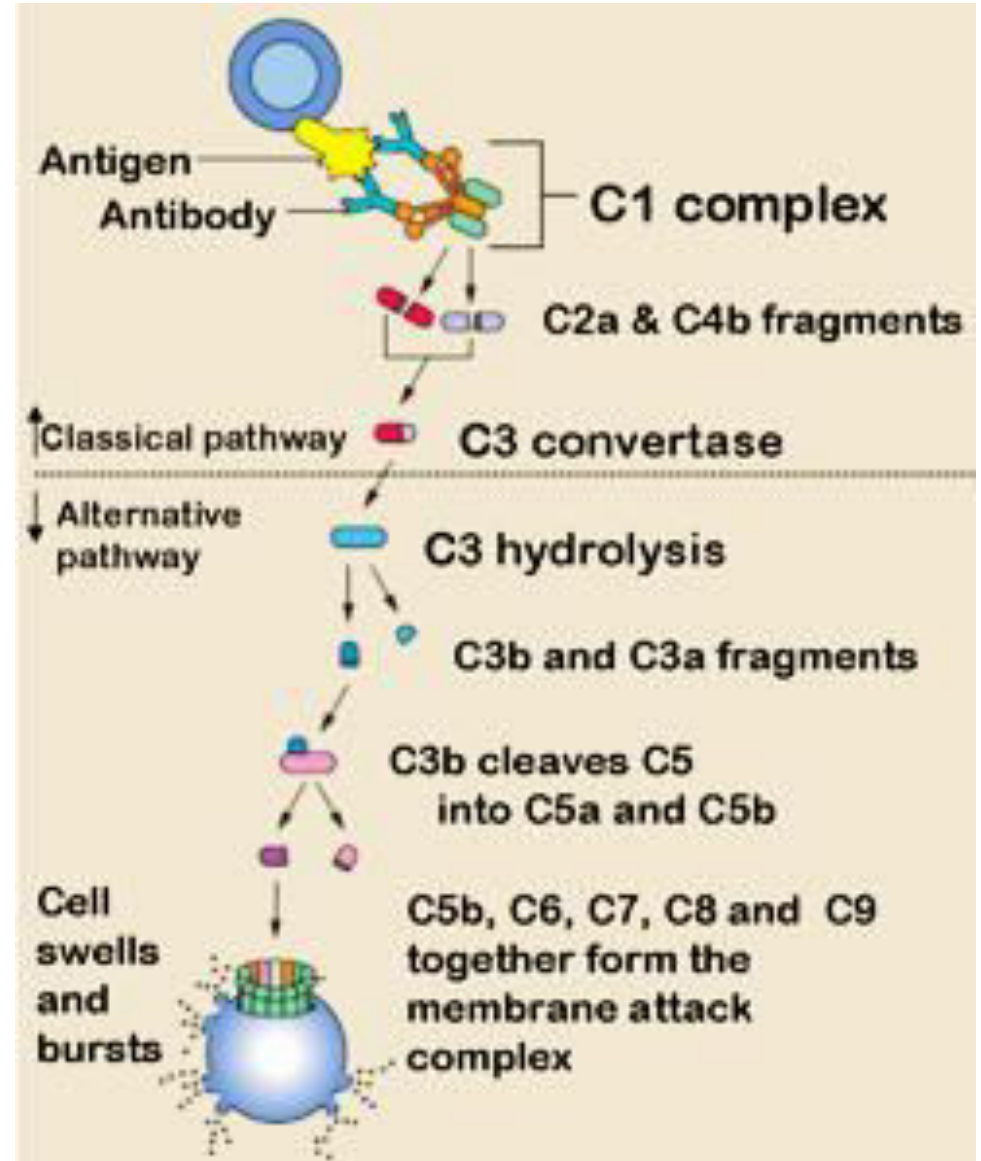
Patogenez- Tip 1 İnterferon-2

- Tip 1 IFN mutasyonları ile ;
 - Antijenlerin immatür dentritik hücrelere sunulması
 - Düzenleyici T hücrelerinin baskılanması
 - Thelper hücrelerinde artan farklılaşma
 - B hücre proliferasyonda artış sonucu self toleransta bozulma olur.
- Sonuç olarak endotel hasarı oluşur.

Patogenez-1

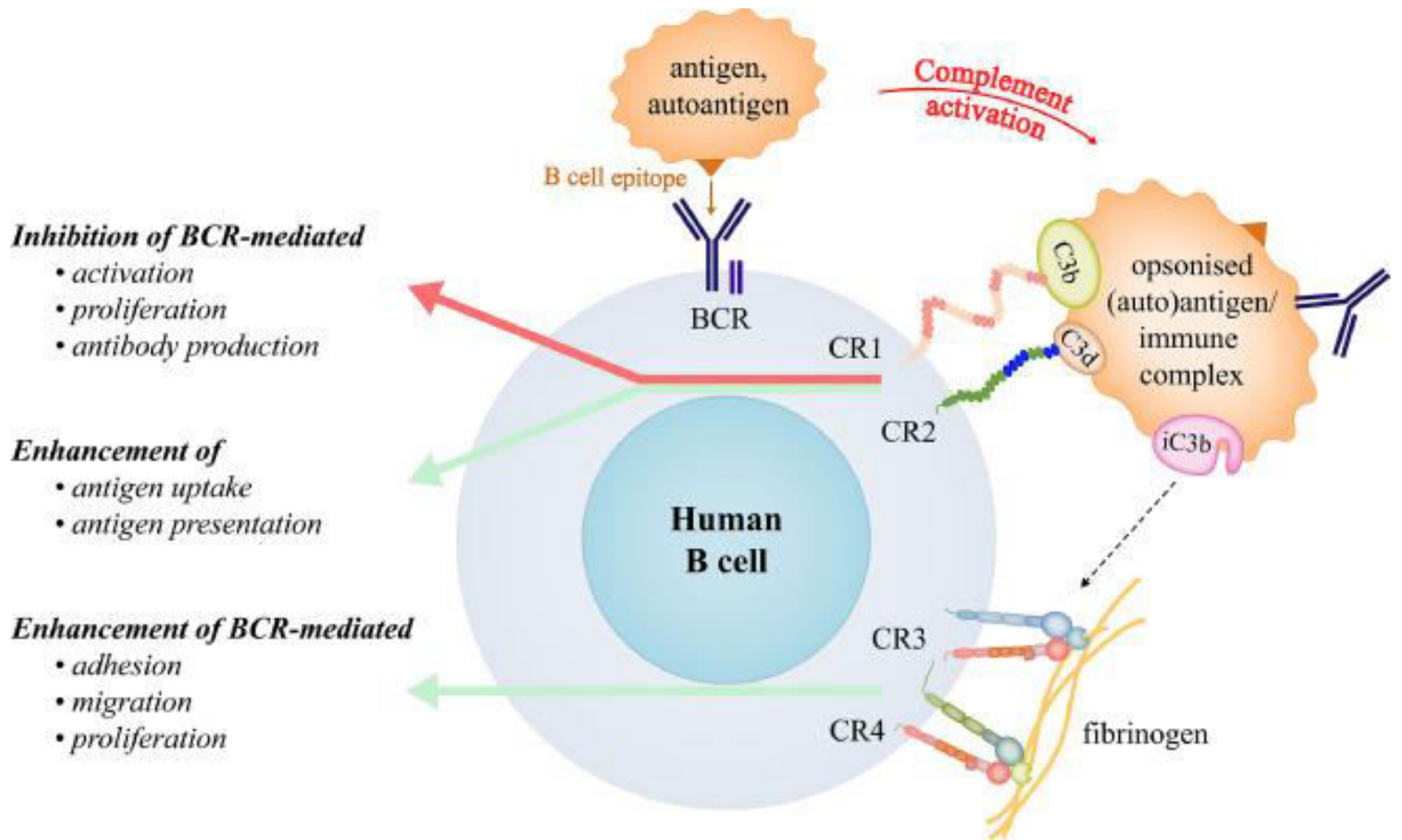
Kompleman sistemi

- Enfeksiyona karşı korunmada,
- Apoptoziste,
- Otoantijenlerin azaltılmasında görev alır.



Patogenez, Kompleman sistemi-2

- CR1 ve CR2, antijen sunumunda görev alır.
- C3B, C4B ve C1q; B hücrelerinde bulunan CR1 ve CR2'ye bağlanır.
- Ayrıca; C1q ve C4, kompleman reseptör 1 (CR1/CD55) ve kompleman reseptör 2 (CR2/CD21) aracılığıyla self toleransta da önemli rol oynar.



Patogenez, Kompleman sistemi-3

- CR1 aynı zamanda C3b'nin iC3b'ye dönüşümünde kofaktördür ve B hücre reseptör sinyallerini inhibe eder.
- C1 ve C4 eksikliğinde, C2 eksikliğinden daha sık olarak, SLE görülmesinin sebebinin bu olabileceği düşünülmekte.

Patogenez, Kompleman sistemi-4

- C1q, C1s ve C1r eksiklikleri nadir olmasına rağmen genellikle SLE ile ilişkilidir.
- C1q eksikliğinde SLE gelişme ihtimali %90 iken
- C1r/s eksikliklerinde yaklaşık %65'tir.
- C1Q mutasyonu saptanan 113 hastanın %87'sinde SLE veya SLE benzeri hastalık tanımlanmış.

Patogenez, Kompleman sistemi-5

- Bu hastaların çoğunda;
 - cilt tutulumu,
 - normal C3 ve C4 düzeyleri,
 - ANA pozitifliği ve
 - anti-dsDNA negatifliği saptanmış.
- 2018 yılına kadar C1r veya C1s eksikliği tanısı alan sadece 8 vaka olmasının muhtemelen tekrarlayan enfeksiyonlar sebebiyle erken yaşta ölüm olduğu düşünülmektedir.

Patogenez, Kompleman sistemi-6

- C2 eksikliğinin Avrupa'da prevalansı 1/20.000 olup SLE gelişme ihtimali %10-30.
- Klinikte erken yaşta başlangıçla birlikte;
 - cilt tutulumu,
 - artrit,
 - ANA pozitifliği,
 - ENA(extractable nuclear antigens) panelinde (özellikle anti Ro/SSA) pozitifliği,
 - anti-dsDNA negatifliği görülür.

Patogenez, Kompleman sistemi-7

- C4A ve C4B eksikliği saptanan 28 bireyden 22 sinde SLE geliştiği görölmüş.
 - ✓ Lupus nefriti
 - ✓ Cilt tutulumu
 - ✓ Erken başlangıç
 - ✓ ANA ve ENA panelinde (özellikle anti Ro/SSA) pozitiflik

Patogenez, Kompleman sistemi-8

- C3 eksikliği nadirdir. Bakteri opsonizasyonunda önemli rol oynayan bu komplemanın eksikliğinde tekrarlayan enfeksiyonlar sıktır.
- IgA eksikliği, HÜS, SLE birlikte görülebilir.
- SLE gelişimi sık değildir. Erken ölüm?

Patogenez- Apoptozis

- SLE patogenezindeki majör problemlerden biri apoptozisteki disregülasyondur.
 - Apoptotik cisimler ve bunların temizlenmesi arasındaki dengesizlik nedeniyle otoantijen yükünün artması
 - Otoreaktif hücrelerin eliminasyonunun inefektif olmasının otoimmüniteyi tetiklemesi
- Apoptoziste rol alan Fas ve Fas ligand daki mutasyon aynı zamanda otoimmün lenfoproliferatif sendromda (ALPS) görülür. 2018 e kadar SLE tanısı alan 2 hastada FAS/FASL mutasyonu saptanmış.

Patogenez- self tolerans

- Self tolerans, immun sistemin normal dengesi için önemlidir. Merkezi ve periferik olmak üzere 2 adımlı bir süreçtir.
- Merkezi tolerans (timus ve kemik iliğinde T ve B hücreleriyle), apoptoz ve B hücre reseptör düzenlenmesi ile;
- Periferik tolerans (dalak ve lenf nodları) ise, apoptoz ve T hücre baskılanmasıyla gerçekleşir.
- Self toleransın etkilenmesi SLE gibi otoimmün bir hastalıkla sonuçlanabilir.

SLE tedavisinde monogenik formların etkileri- 1

- SLE bir interferonopatidir.
- Yüksek IFN düzeyleri nedeniyle tedavide anti IFN molekülünün kullanılabileceği bildirilmiştir.
- Diğer bir yaklaşımsa **JAK inhibitörlerinin** (baristinib) kullanımınıdır.
- Barisitinin tedavisi ile klinik belirtiler ve inflamatuvar belirteçlerin düzeldiği gösterilmiştir.

SLE tedavisinde monogenik formların etkileri- 2

- TREX1, SAMHD1 ve RNase H2 kompleks proteinleri nükleik asit metabolizmasında rol alır.
- HIV tedavisinde kullanılmakta olan reverse transkriptaz inhibitörleri, bu proteinleri kodlayan genlerde mutasyon olan hastalarda tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir.

Klinik seyir

- Steroid , siklofosfomid, mikofenolat mofetil, rituximab tedavileri almış.
- 5 yaşında tarafımızdan takip edilmek üzere başvurdu.
- Bir seneden beri hidrosiklorokin kullanan hastanın yakınması yok, muayene ve tetkikleri normal sınırlardaydı.
- Genetik tetkik gönderildi; sonuç takibi yapılıyor.

Sonuç olarak;

- Erken başlangıçlı
- Klinik bulguları ağır seyreden hastalarda
- ANA pozitifliği olmasa da monogenik SLE düşünölmeli ve genetik tetkik planlanmalıdır.
- Mutasyon saptanan hastalar için spesifik tedavi mevcut ise tedavide düşünölmelidir.



Monogenic systemic lupus erythematosus: insights in pathophysiology

Ezgi Deniz Batu¹

Received: 9 April 2018 / Accepted: 10 May 2018 / Published online: 15 May 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

REVIEW
1: 30 October 2018
fimmu.2018.02496



Monogenic Lupus: A Developing Paradigm of Disease

Jessie M. Alperin¹, Lourdes Ortiz-Fernández¹ and Amr H. Sawalha^{1,2*}

¹ Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI, United States, ² Center for Computational Medicine and Bioinformatics, University of Michigan, Ann Arbor, MI, United States

ORIJINAL ARAŞTIRMA ORIGINAL RESEARCH

Erken ve Geç Başlangıçlı Pediatrik Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarının Karşılaştırılması

Comparison of Early-Onset and Late-Onset
Pediatric Systemic Lupus Erythematosus*

Hücre İçi Sinyal Yolakları ve Klinik Yansımaları

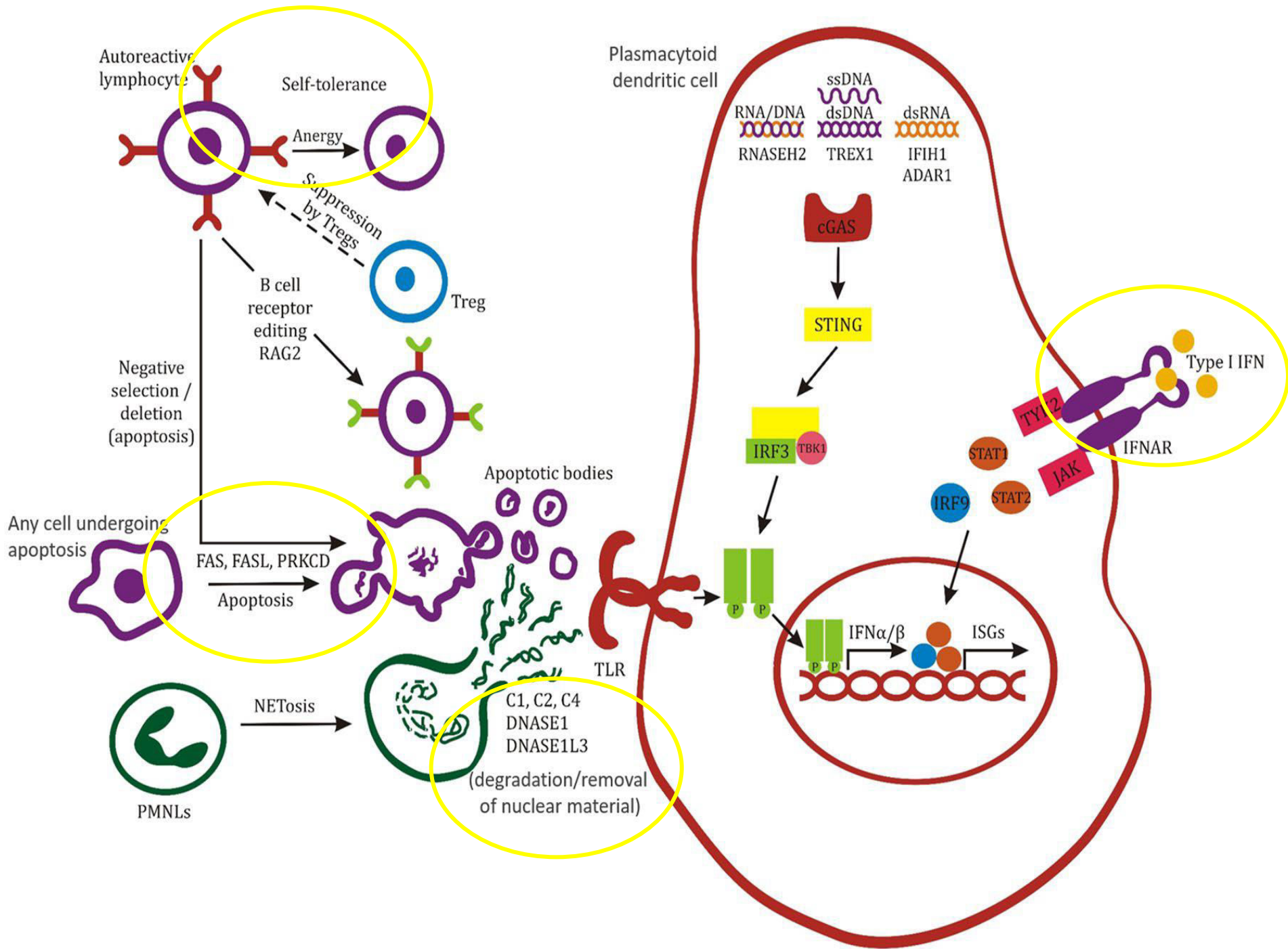
ÖZET Amaç: Pediatrik başlangıçlı sistemik lupus eritematozusun (SLE) erken ve geç l formlarının klinik gidişi, hastalık aktivitesi, organ tutulumları ve otoantikör pozitiflikle sonuçlar literatürde oldukça farklılık göstermektedir. Bu çalışmada, bu iki grubun, 01

Sezgin ŞAHİN,^a
 Özgür KASAPÇOPUR^a

Dok. Öğr. N. Ceren SÜMER TURANLIGİL*
Dr. Yiğit UYANIKGİL**



Teşekkürler



Classical pathway

C1q, C1r, C1s

Autoimmune diseases

C4 → C2 → C4b2a

MBL, MASP

Lectin pathway

Alternative pathway

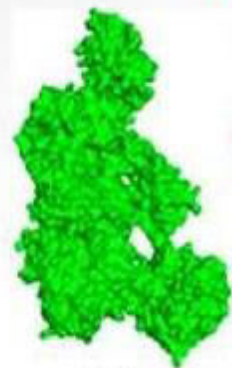
iC3b

Factor I
Factor H
MCP

Renal diseases
aHUS, C3G

Factor H

C3bBb



C3b

Factor D
Factor B
Properdin

Meningococcal meningitis

Terminal pathway

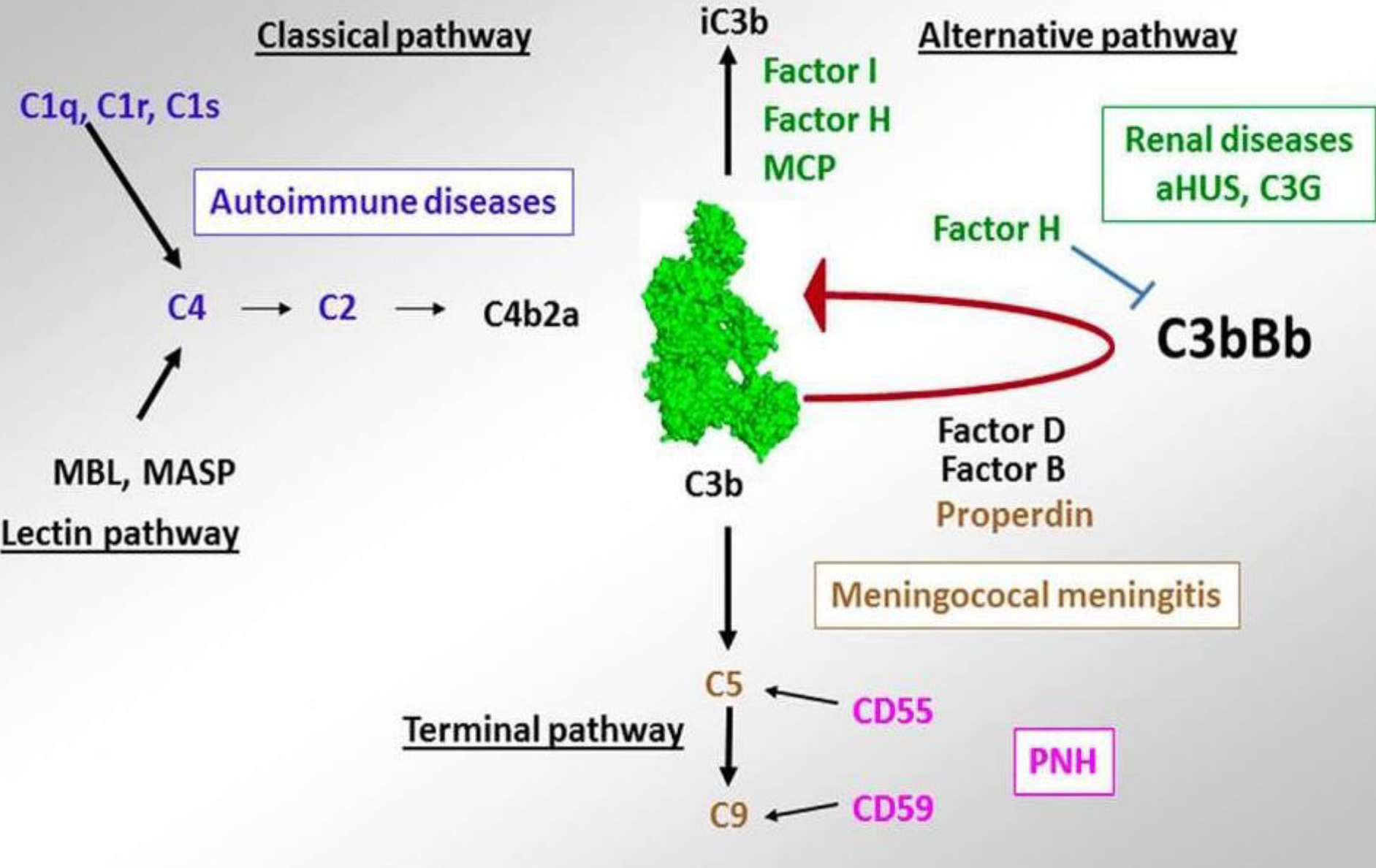
C5

CD55

C9

CD59

PNH



ANTIBODIES

1) ANA - best for screening

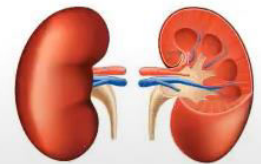
2) DS DNA - increased titre specific for SLE

3) ANTI SMITH A/B - most specific a/b

4) ANTI RNP (RIBONUCLEOPROTEIN A/B) - mixed connective tissue disorder

5) ANTI NEURONAL A/B - lupus cerebritis

6) ANTI PLATELET A/B - petechiae , purpura



" MD BRAIN SOAP "

M = malar rash

D = discoid rash

B = blood disorders

R = renal involvement

A = antinuclear a/b

I = immunological (anti- smith , anti dsDNA)

N = neurologic

S = serositis (pericarditis , pleuritis)

O = oral ulcer

A = arthritis

P = photosensitivity