

To cite this article: Cenk H, Gökşin Ş, İmren İG. Diskoid Lupus Eritematozus Hastalarının Klinikoepidemiyolojik Profili ve Sistemik Hastalıklarla İlişkisi. Turk J Clin Lab 2022; 2: 207-214.

■ Orjinal Makale

Diskoid Lupus Eritematozus Hastalarının Klinikoepidemiyolojik Profili ve Sistemik Hastalıklarla İlişkisi

Clinicoepidemiologic profile of Discoid Lupus Erythematosus and Its Relationship with Systemic Diseases

Hülya CENK* , Şule GÖKŞİN , Işıl GÖĞEM İMREN 

Pamukkale Üniversitesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Denizli, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Lupus eritematozus (LE), kütanöz ve sistemik tipleri olan otoimmün bir hastalıktır. Diskoid LE (DLE), en sık görülen kütanöz formudur. DLE lezyonlarının çoğu güneş gören yerlerde lokalizedir.

DLE hastalarının %5-30'u sistemik LE (SLE)'ye ilerleyebilmektedir. Bu nedenle, DLE hastaları SLE bulguları açısından dikkatlice değerlendirilmelidir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2004-2020 yılları arasında, 18 yaş üzeri 67 DLE hastası dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, eşlik eden hastalıkları ve kan değerleri kaydedildi. Hamileler çalışma dışında bırakıldı.

Veriler SPSS 25.0 programıyla analiz edildi. Kategorik veriler, Pearson ki-kare testi (gerektiğinde Fischer'in kesin testi), kantitatif veriler bağımsız T-testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada, yaş ortalamaları 41.94 ± 13.85 olan 23 kadın (34.3%), 44 erkek (65.7%) hasta bulunmaktaydı. ANA pozitifliği, benekli tarzda ANA pozitifliği, SS-A pozitifliği ve otoimmün hastalık öyküsünün anlamlı bir şekilde SLE'ye ilerleme ile ilişkili olduğu görüldü (sırasıyla p:0,024; 0,007; 0,000; 0,021).

Sonuç: Generalize lezyonlar, ANA pozitifliği, eklem ağrısı, anemi, lökopeni, trombositopeni ve artmış sedimentasyon hızı gibi bulguların SLE'ye ilerleyen hastaların tespitinde yardımcı rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda otoimmün hastalık öyküsü, ANA (özellikle benekli tipte) ve SS-A pozitifliğinin SLE'ye ilerleme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. SLE'ye ilerleme konusunda dikkat edilmesi gereken özelliklerin bilinmesiyle, riskli hastaların tespiti ve yakın takibinin sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Diskoid lupus eritematozus; sistemik lupus eritematozus; DLE; SLE; SLE'ye ilerleme; sistemik hastalık

Sorumlu Yazar*: Hülya CENK, Pamukkale Üniversitesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Denizli, TÜRKİYE

E-posta: hullya86@msn.com

ORCID: 0000-0003-4871-6342

Gönderim: 18.02.20225 kabul: 22.03.2022

Doi: 10.18663/tjcl.1075856

Abstract

Aim: Lupus erythematosus (LE) is an autoimmune disease with cutaneous and systemic forms. Discoid lupus erythematosus (DLE) is the most common type of cutaneous LE. The majority of DLE lesions are localized in the sun-exposed areas.

DLE patients may progress to systemic LE (SLE) with a range of 5-30%. Therefore, patients with DLE should be monitored carefully in terms of SLE findings.

Materials and Methods: Sixty-seven patients with DLE aged above 18 years were included in the study, between the years of 2004 and 2020. Demographic data, accompanying diseases, and blood values were recorded. Pregnant women were not included in the study.

Data were analyzed with SPSS 25.0 program. Pearson's chi-square test (and Fischer's exact test when relevant) was used for the analysis of categorical variables, and independent sample T-test for quantitative variables.

Results: The study included 23 women (34.3%) and 44 men (65.7%) with a mean age of 41.94 ± 13.85 years. We found that antinuclear antibody (ANA) positivity, speckled pattern ANA, SS-A positivity, and a history of autoimmune disease were significantly related to SLE progression ($p:0,024; 0,007; 0,000; 0,021$, respectively).

Conclusion: Generalized lesions, ANA positivity, joint pain, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, and increased sedimentation rates are considered to be indicative of SLE progression. We found that a history of autoimmune disease, ANA (especially speckled pattern) positivity, and SS-A positivity may be related to SLE progression. We think that being aware of the predictive features for the SLE progression will enable determining risky patients and monitoring them closely.

Keywords: Discoid lupus erythematosus; systemic lupus erythematosus; DLE; SLE; SLE progression; systemic disease

Giriş

Lupus eritematozus (LE) otoimmun hastalıkların bir prototipi olup kutanöz ve sistemik formları bulunmaktadır [1]. Kutanöz LE (KLE) başlığı içinde; akut LE, subakut LE, kronik LE (Diskoid LE, chilblain LE, LE profundus, LE tumidus yer almaktadır [2]. Diskoid LE (DLE), en sık görülen (50-85%) KLE eritematozus tipidir [1, 3]. Daha çok 40-50 yaşları arasında ve kadınlarda daha sık (kadın/erkek oranı:3/1) görülmektedir [4]. Etiyopatogenezi multifaktöriyel olmakla birlikte, en sık sebebin ultraviyole ışınlar olduğu düşünülmektedir [5].

DLE lezyonlarının büyük çoğunluğu güneş gören yanaklar, kulaklar ve saçlı deride lokalize, %20-40'ı generalize (boyundan yukarı ve boyundan aşağı) yerleşim göstermektedir [3]. Lezyonlar, bir ya da birden fazla sayıda, keskin sınırlı, eritemli, hiperkeratotik, kolayca ayrılmayan yapışık skuamli, atrofik skar ya da pigmentasyon bırakarak iyileşen diskoid şekilli yama ya da endure plak şeklinde görülebilir [3, 6, 7].

DLE lezyonu bulunan hastaların yaklaşık %5-30'u sistemik lupus eritematozusa (SLE) ilerleyebilmektedir [1, 8]. Generalize DLE, periungual tutulum, antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, eklem ağrısı, artmış sedimentasyon hızı, anemi, lökopeni, trombositopeni [9], bulunan hastalarda gelişim riski daha yüksektir [6]. Bu nedenle, KLE lezyonu bulunan hastalar, SLE'ye progresyon açısından takip edilmelidir [3].

Gereç ve Yöntemler

2004-2020 yılları arasında Pamukkale Üniversite Hastanesi dermatoloji bölümüne başvuran, DLE tanısı alan hastalar hastane kayıt sistemi üzerinden tarandı. Histopatolojik olarak DLE tanısı alan, 18 yaş ve üzeri, 67 hasta çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak hastaların 2-18 yıllık kayıtlarına bakılarak, takiplerinde SLE tanısı alıp almadıkları, ek hastalıkları, tanı anındaki kan değerleri, demografik bilgileri ve muayene notları kaydedildi. Başvuru anında SLE tanısı bulunan hastalar ve hamileler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Etik kurulundan 19/10/2020-E.63688 numaralı etik kurur kararıyla onay alındı. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden aydınlatılmış onam formu alındı ve çalışma 1964 Helsinki bildirgesinde ve sonraki uyarlamalarında yer alan etik standartlara uygun bir şekilde yürütüldü.

Veriler, SPSS 25.0 paket programıyla (IBM SPSS Statistics 25 software, Armonk, NY: IBM Corp.) analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik veriler, Pearson ki-kare testi (gerektiğinde Fischer'in kesin testi), kantitatif veriler bağımsız T-testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

DLE tanısı alan 67 hastanın yaşları 18-70 arasında değişmekle birlikte yaş ortalamaları $41,94 \pm 13,85$ şeklindeydi. Hastaların 23'ünü erkekler (%34,3), 44'ünü kadınlar oluşturmaktaydı (%65,6). Hastalar tedavi için başvurduklarında ortalama $4,20 \pm 3,45$ (minimum 1-maksimum 20) aydır şikayetleri bulunmaktaydı.

Hastaların %89,5'i lokalize DLE (boyundan yukarı), %10,4'ü generalize tutulum (boyundan yukarı ve aşağı) göstermekteydi. Hastaların %26,8'inde lezyon sayısı 5'ten fazla, geri kalanında lezyon sayısı 5 ve 5'ten daha azdı. Yüzde 77,6 oranında fotosensitivitesi olan hastaların içinde, %31,3'ü fotosensitiviteye ek olarak, artralji, sabah tutukluğu, ağız ve göz kuruluğu, ölü doğum gibi öykü ve bulgulara sahipti. On beş hasta (%22,5) fotosensitivite tariflemiyordu ve bunların içinden iki hasta (%13,3), artralji ve göz kuruluğu gibi bulgulara sahipti.

Hastaların %73,1'ine sistemik tedavi verilmişti ve %46,2'sinde ek hastalık öyküsü bulunmaktaydı. Hastalar %8,9 oranında, tanı anında Sjögren sendromu (SjS), romatoid artrit, ankilozan spondilit, sarkoidoz gibi ek romatolojik hastalıklara sahipti. Dört hastada (%5,9) takip sırasında SLE ve SjS geliştiği görüldü. Dört hastada (%5,9) tanı anında ya da takipte prostat, mide ve meme kanseri tespit edilmişti. On yedi hastada (%25,3) tanı anında ve takipte akne, rozase, seboreik dermatit, seboreik keratoz, intertrigo, akne, tinea pedis, aktinik keratoz, ürtiker, verruka, atopik dermatit, dermatofibrom gibi dermatolojik hastalıkların eşlik ettiği görüldü.

Hastaların tanı anındaki hemoglobin değeri $13,53 \pm 1,85$ (minimum 9,9, maksimum 17,5), lökosit değeri $7,32 \pm 2,56$, C-reaktif protein (CRP) değerleri $1,62 \pm 4,19$ (minimum 0-maksimum 32), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) $15,26 \pm 11,79$ (minimum 2-maksimum 66) şeklindeydi. Yüzde 38,8 hastada antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, ENA (Ekstraktlanabilir nükleer antijen antikor) paneli bakılan 35 hastanın (%52,2), %77,1'inin ENA paneli negatif olup, sonucu pozitif gelenlerde anti-scl-70, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti çift sarmallı DNA (anti-dsDNA) gibi otoantikorlar pozitif gelmişti. İki hastadan birinin ailesinde SLE, diğerinin ailesinde SjS tanısı bulunmaktaydı. On dört hastada (%20,8) tanı anında ya da takipte otoimmün hastalık (SLE, SjS, Hashimoto hastalığı, sarkoidoz, romatoid artrit) görüldü. Hastalara ait yaş, cinsiyet, klinik ve laboratuvar bilgileri Tablo 1 de gösterilmiştir.

İzlemde SLE gelişen hastalar, yaş ortalamaları $40 \pm 19,78$ (minimum 23- maksimum 68) olan kadınlardan oluşmaktaydı ($p:0,177$). SLE gelişim süresi ortalama $14 \pm 15,57$ ay (minimum

2 ay-maksimum 3 yıl) şeklindeydi. Cinsiyet, lezyonların generalize olması, lezyon sayısının 5'ten büyük olması, DLE'ye ek olarak fotosensitivite bulunması, tanı anında ya da takipte romatolojik hastalık varlığı ve ailede kollajen doku hastalığı öyküsü gibi etkenlerin izlemde SLE gelişimi açısından istatistiksel farklılık oluşturmadıkları görüldü. Fakat ANA pozitifliği ($p:0,024$), SS-A pozitifliği ($p:0,000$), otoimmün hastalık öyküsü bulunmasının ($p:0,021$) izlemde SLE gelişimi bakımından anlamlı bir farklılığa yol açtıkları görüldü.

Tanı anında artraljisi bulunan hastaların çoğunda (toplamda 14 kişinin 11'inde, %78,5), izlemde SLE gelişimi gözlenmezken, izlemde SLE gelişen 4 hastanın 3'ü (%75), tanı anında artralji tarif etmekteydi ($p:0,026$).

ANA negatifliği olan hiçbir hastada SLE gelişmediği, fakat ANA pozitifliği olan 26 hastanın 4'ünde (%15,3) SLE geliştiği tespit edildi ($p:0,024$). ANA pozitifliği bulunan hastaların %16,4'ü benekli, %7,5'i homojen, %7,5'i sitoplazmik, %4,5'i nükleolar, %1,5'i homojen ve nükleolar, %1,5'i granüler patern göstermekteydi. SLE'ye ilerleyen 3 hasta benekli (%75), 1 hasta granüler (%25) paternde ANA pozitifliği görüldü ($p:0,007$). Tek başına scl-70 pozitifliği bulunan hastada izlemde SLE gelişmediği, fakat scl-70 pozitifliğine ek olarak SS-A pozitifliği bulunan bir hastada izlemde SLE geliştiği görüldü. İzlemde SLE gelişen bir diğer hastada SS-A, SS-B ve anti-dsDNA pozitifliği bulunmaktaydı ($p:0,000$).

İzlemde SLE geliştiren ve geliştirmeyen hastalar ile CRP değeri ortalaması arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, sedimentasyon hızı ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p:0,025$). İzlemde SLE geliştiren 4 hastanın hiçbirinde anemi, lökopeni ve trombositopeni tespit edilmedi ($p:1,0$).

Tartışma

DLE deriye sınırlı tutulum gösteren bir hastalıktır ve DLE lezyonları, SLE'nin tanı kriterleri arasında yer almaktadır [2, 10]. SLE hastalarında deri tutulumu beklenen bir özellik olmakla birlikte, esasen sistemik tutulum (kas-iskelet sistemi, nörolojik, hematolojik, immünolojik, nefrolojik tutulum) söz konusudur [10]. Tek başına DLE, SLE ile eş zamanlı DLE, SLE seyirinde DLE ve sadece DLE tanısı alan hastanın zamanla SLE'ye ilerlemesi, DLE hastaları için sayılabilecek olasılıklar arasındadır [2]. Bu nedenle bu hastalar tanı aşamasında tüm olasılıklar açısından değerlendirilmeli ve takipte SLE'ye ilerleyebilme potansiyeli açısından yakından izlenmelidir. Çalışmamızda tek başına DLE tanısı alan hastaların klinikoepidemiolojik profili ve başta SLE progresyonu olmak üzere, DLE'nin diğer hastalıklarla ilişkisi incelenmiştir.

Tablo 1. 2004-2020 yılları arasında hastanemize başvuran DLE hastalarının klinikoepidemiyolojik profili

Değişkenler	Ortalama±Standart sapma (minimum-maksimum) ya da Sayı (%) (minimum-maksimum)	Detaylı bilgi
Toplam sayı	67(%100)	
Kadın	44(%65,6)	
Erkek	23(%34,3)	
Yaş	41,94±13,85 (18-70)	
Tanı alıncaya kadar geçen süre	4,20±3,45 ay (1-20 ay)	
Lokelize DLE	60(%89,5)	Görünen bölge tutulumu (yüz): 42 kişi (%62,6)
Generalize DLE	7(%10,4)	Görünmeyen bölge tutulumu (skalp ve gövde): 25 kişi (%37,3)
Lezyon sayısı ≤5	49(73,1)	
Lezyon sayısı >5	18(%26,8)	
Fotosensitivite var	52(%77,6)	Sadece fotosensitivite var 31 kişi (%46,2) Fotosensitiviteye ek bulgu var 21 (%31,3) 16 kişi artralji (%23,8) 2 kişi ağız ve göz kuruluğu (%2,9) 1 kişi reynoud fenomeni (%1,4) 2 kişi ölü doğum (%2,9) 1 kişi artralji (%1,4) 1 kişi göz kuruluğu (%1,4)
Fotosensitivite yok	15(%22,5)	
DLE için sistemik tedavi	49(%73,1)	
DLE için topikal tedavi	18(%26,8)	
DLE harici ek hastalık	31(%46,2)	
Tanı anı ve takipte DLE harici ek otoimmün olmayan dermatolojik hastalık	17(%25,3)	3'er kişi; akne, rozase (%4,4) 2'şer kişi; tinea pedis, verruka; (%2,9) 1'er kişi: seboreik keratoz, seboreik dermatit, aktinik keratoz, ürtiker, intertrigo, atopik dermatit, dermatofibrom (%1,4) 2 kişi meme kanseri (%2,9) 1 kişi prostat kanseri (%1,4) 1 kişi mide kanseri (%1,4)
Tanı anı ve takipte kanseröz hastalık	4(%5,9)	2 kişi meme kanseri (%2,9) 1 kişi prostat kanseri (%1,4) 1 kişi mide kanseri (%1,4)
Tanı anında romatolojik ek hastalık	6(%8,9)	3 kişi Sjögren sendromu (%4,4) 1 kişi romatoid artrit (%1,4) 1 kişi ankilozan spondilit (%1,4) 1 kişi sarkoidoz (%1,4)
Tanı anı ve takipte otoimmün hastalık	14(%20,8)	5 kişide Hashimoto tiroiditi (%7,4) 2 kişide Sjögren sendromu (%2,9) 2 kişide SLE (%2,9) 2 kişide SLE ve Sjögren sendromu (%2,9) 1 kişide romatoid artrit (%1,4) 1 kişide ankilozan spondilit (%1,4) 1 kişide sarkoidoz (%1,4)
Tanı anı ve takipte otoimmün, romatolojik, dermatolojik ve kanseröz hastalıkların dışında kalan ek hastalıklar	16(%23,8)	7 kişide hipertansiyon (%10,4) 2 kişide diyabet (%2,9) 1'er kişide: astım, osteoporoz, migren, varis, varikosel (%1,4) 3 kişi SLE (%4,4)
Takipte bağ doku hastalığı gelişimi	4(%5,9)	1 kişi SLE ve Sjögren sendromu (%1,4)
İzlemde SLE gelişen hastaların cinsiyeti	Kadın: 4 (%100) Erkek: 0 (%0)	
İzlemde SLE gelişen hastaların yaş ortalamaları	40±19,78 (23-68)	
SLE gelişim süresi	14±15,57 (2 ay-3 yıl)	2 kişi ilk 1 yıl içinde (Totalin %50'si) 1 kişi 2.yıl içinde (Totalin %25'i) 1 kişi 3.yıl içinde (Totalin %25'i)
Ailede romatolojik hastalık	2 (%2,9)	1 kişi SLE (%1,4) 1 kişi Sjögren (%1,4)
Hemogloblin	13,53±1,85 (9,9-17,5)	
Lökosit	7,32±2,56 (3,28-17,90)	
CRP	1,62±4,19 (0-32)	İzlemde SLE gelişenlerin ortalaması: 10,69±14,54 İzlemde SLE gelişmeyenlerin ortalaması: 1,04±1,69 İzlemde SLE gelişenlerin ortalaması: 14,46±11,38 İzlemde SLE gelişmeyenlerin ortalaması: 28±12,19
ESR	15,26±11,79 (2-66)	p: 0,277 p: 0,025
ANA	Pozitif 26(%38,8) Negatif 38(%56,7) Bakılmamış 3(%4,4)	Pozitif olanlar 11 kişi benekli patern (%16,4) 5 kişi homojen patern (%7,4) 5 kişi stoplazmik patern (%7,4) 3 kişi nükleolar patern (%4,4) 1 kişi homojen+nükleolar patern (%1,4) 1 kişi granüler patern (%1,4)
ENA paneli	Pozitif 8(%11,9) Negatif 27(%40,2) Bakılmamış 32(%47,7)	Pozitif olanlar scl 70+ (%2,9) Ro/SS-A (%5,9) Ro/SS-A, scl70+ (%1,4) Ro/SS-A, La/SS-B (%1,4)

Literatürle uyumlu bir şekilde hastalarımızın tanı aldıkları yaş ortalaması yaklaşık 42 olup, kadınlar erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha fazla DLE tanısı almıştır [4]. DLE lezyonlarının, boyun yukarısında kalan yüz ve skalp bölgesini tutmadan gövdeyi tutması nadir bir durumdur [11]. Boyun yukarisına ek olarak boyunaşağısındalezyonvarlığında generalize DLE'den bahsedilir [3]. Lokalize DLE daha büyük bir sıklıkta görülmekteyken (%60-80), generalize DLE daha nadir görülmektedir (%20-40) [3, 9, 11]. Bizim çalışmamızda da bu oranlar sırasıyla %89,6 ve %10,4 şeklindeydi. Generalize DLE'nin, lokalize DLE'ye göre, SLE'ye ilerleme ihtimalinin daha yüksek olduğu bilinse de [1, 2, 11], çalışmamızda generalize tutulum ile SLE progresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p:0,687). Hatta izlemde SLE gelişen hastalarımızın tümünde, yüz bölgesinde ve 5'ten az sayıda lezyon saptanmıştır.

Literatüre bakıldığında DLE hastalarının fotosensitivite oranlarının oldukça değişken olduğu görülmektedir [5, 12-14]. Kim ve arkadaşlarının 2013 yılında lupus hastalarında fotosensitiviteyi değerlendirmek üzere yaptıkları çalışmada, çeşitli doz ve yöntemlerle uygulanan fotoprovakasyon testlerinde, DLE hastalarının %16 ile %89 gibi geniş bir aralıkta fotoreaksiyon gösterdikleri bildirilmiştir [14]. Yavuz ve arkadaşlarının 132 hasta içeren çalışmalarında %50 hastada fotosensitivite tespit edilmiştir [5]. Bizim çalışmamızda ise %77,6 hasta fotosensitivite tarifliyordu. Burada olduğu gibi, yüksek oranda fotosensitivite bildiren çalışmalar olmasına rağmen [14, 15], oral mukoza gibi güneşten korunmuş bölgelerde tutulum olması nedeniyle, güneş maruziyeti ile DLE arasında net bir ilişki bulunmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur [11]. Fotosensitivitenin izlemde SLE gelişimini artırdığına yönelik istatistiksel olarak anlamlı bir verimiz bulunmasa da (p:0,568), SLE'ye ilerleyen tüm hastalarımızda (%100) fotosensitivite ve %75 hastada (3 kişi) fotosensitiviteye ek olarak artralji bulunmaktaydı (p:0,026).

DLE tedavisinde ilk basamak, güneşten korunma, topikal ve intralezyonel steroid ve topikal kalsinörin inhibitörüdür, fakat tedavi yanıtı zayıf ya da yaygın tutulum, sistemik tedaviyi gündeme getirmektedir. DLE hastalarında sistemik antimalaryal ajanlar ile erken tedavinin SLE başlangıcını geciktirebileceğini düşünen yazarlar bulunmakla birlikte [11, 16], çalışmamızda sistemik tedavi alan (%73,1) ve sadece topikal tedavi alan (%26,8) hastalar arasında SLE'ye ilerleme açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p:0,567).

DLE'nin SLE'ye ilerleyebilme ihtimali bilinse de diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisine ait literatürde yeterince

bilgi bulunmamaktadır [17]. İzole KLE'si olan hastaların genel popülasyona göre daha sık otoimmün hastalığa (SLE dışı) sahip olduğu gösterilmiştir, fakat bu çalışmalardaki bilgiler sadece DLE özelinde verilmek yerine tüm izole KLE hastalarını kapsayacak şekilde verilmiştir ve en çok Hashimoto tiroiditi ya da SJS'nin, KLE'ye eşlik ettiği bildirilmiştir [17-19]. Buna benzer şekilde çalışmamızda, tanı anında ya da takipte en çok Hashimoto tiroiditi (5 kişide, %7,4) ve SJS (4 kişi, %5,9) DLE'ye eşlik etmekteydi. Ek olarak 1'er hastada (%1,4) romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS) ya da sarkoidozla birliktelik mevcuttu. DLE ve RA ya da SJS birlikteliği daha literatürde çeşitli çalışmalarla (sırasıyla %2,1-4 ve %1-2 oranında) bildirilmiştir [20, 21]. AS ile birliktelik bildiğimiz kadarı ile yalnızca bir olgu ile raporlanmıştır [22].

İzlemde SLE geliştiren 4 hastamızın bir tanesi başvuru anından SJS tanılıydı, diğeri izlemde SJS tanısı aldı, birinin Hashimoto tiroiditi vardı ve son hastanın ek bir otoimmün hastalık öyküsü yoktu. SLE hastalarının %6-30'unun, en çok SJS olmak üzere başka bir otoimmün hastalık (otoimmün tiroid hastalığı, RA, immün trombositopeni gibi) geliştirebileceği bildirilmiştir [23]. Literatürle uyumlu bir şekilde, SLE geliştiren hastalarımızda en çok SJS'nin eşlik ettiği görülmüştür. Otoimmün hastalığı olan bir hastanın, muhtemel ortak genetik anomaliler nedeniyle bir başka otoimmün hastalık geliştirmesi olası olduğundan [18], çalışmamızdaki gibi, DLE'ye sıkça eşlik etmiş olan SJS ve hipotiroidi bulguları açısından dikkatli olunmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Kronik otoimmün hastalarda, kanser riskinin artmış olduğu bilinmekle birlikte Singh ve arkadaşlarının izole KLE'si olan 155 hasta içeren çalışmalarında böyle bir risk tespit edilememiştir [24]. Bunun aksine, Westermann ve arkadaşlarının daha geniş seriden oluşan KLE hastalarında non-Hodgkin lenfoma, pankreas, akciğer ve over kanseri riskinin artmış olduğu gösterilmiştir [25]. İzole DLE hastalarının dahil edildiği çalışmamızda, 2 kişinin tanı anında ve takipte meme kanseri (%2,9), 1 kişinin prostat kanseri (%1,4), 1 kişinin de mide kanseri (%1,4) olduğu görülmüştür. Ayrıca, SLE hastaları ve kanser gelişim riski ile ilgili geniş çaplı bir meta-analizde SLE'de artmış mide kanseri riski olduğu fakat, prostat ve meme kanseri ile ilgili artmış bir risk olmadığı bildirilmiştir [26]. İzlemde SLE gelişen hastalarımızda da tanı ya da takipte kanseröz hastalık bulunmamıştır. Literatürde, çalışmamızda olduğu gibi sadece izole DLE hastalarını içeren bir popülasyonda çeşitli kanserlerle birlikteliklerin bildirildiği başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Eşlik eden malign hastalıklar rastlantısal olabileceği gibi, bu sonuçlar, daha geniş çaplı DLE hastalarının bulunduğu çalışmalarla desteklenebilecektir.

Çalışmamızda, tanı anında ya da takipte en sık akne ve rozase başta olmak üzere (3'er hasta, %4,4), tinea pedis (%2,9), verruka (%2,9), ve 1'er hastada (%1,4) seboeik keratoz, seboeik dermatit, aktinik keratoz, ürtiker, intertrigo, atopik dermatit ve dermatofibromun DLE'ye eşlik ettiği görüldü. Yine izole DLE hastalarına eşlik eden dermatolojik bulgularla ilgili literatürde yeterince bilgi bulunamamakla birlikte; KLE hastalarında, ürtiker, kutane müsinöz, liken planus, akantozis nigrikans, edinilmiş ihtiyoz, kutis laksa ve interstisyel granülomatoz dermatit birlikteliğinden bahsedilmiştir [27]. Bizim çalışmamızda DLE'ye eşlik eden dermatolojik hastalıkların, rastlantısal oranda diğer tüm dermatolojik hastalıklarla birlikte görülebilecek düzeyde olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda, otoimmün, romatolojik, dermatolojik ve kanseröz hastalıkların dışında 16 (%23,8) hastada, en çok hipertansiyon (7 kişi, %10,4) olmak üzere, 2 kişide diyabet, %2,9, 1'er hastada (%1,4) astım, osteoporoz, migren, varis, varikozel gibi ek hastalıklar bulunmuştu. Benzer bir çalışmada, DLE'ye %18,2 ile en çok hipertansiyonun, ikinci sırada %6,8 hastada diyabet bulunduğu bildirilmiştir [5]. Diyabet ve hipertansiyon orta yaş popülasyonda sık görülen hastalıklar olduğundan, DLE ile anlamlı bir ilişki olup olmadığı ile ilgili geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Tüm bu klinik özelliklerin yanında çalışmamızda 4 hastanın (%5,9), 3 yıllık izlemde SLE tanısı aldığı görülmüştür. Literatürde bildirilen DLE'nin SLE'ye ilerleme oranları %5-30 arasında değişmektedir [1, 8]. Çalışmamızda SLE'ye ilerleyen 4 hastanın yarısı 1 yıl içinde, tamamı ilk 3 yıl içinde ilerleme göstermişti. Grönhagen ve arkadaşlarının çalışmasında DLE'den SLE'ye ilerleme ihtimalinin en çok ilk 3 yıl içinde olduğu ve en çok kadınlarda SLE'ye ilerleme olduğu gösterilmiştir [28]. Bizim de 2-18 yıllık takip süremiz içinde tüm hastaların ilk 3 yıl içinde SLE tanısı aldığı ve bu tanıyı alan tüm hastaların kadın oldukları görüldü. SLE'ye ilerleme süresi ortalama $14 \pm 15,57$ ay (minimum 2 ay- maksimum 3 yıl) şeklindeydi. Bununla ilgili olarak literatürde, 4 ay ile 39 ay arası değişen geniş bir aralıkta, ortalama 8,2 aylık bir süre bildirilmiştir [2, 29].

Literatürde generalize DLE, periungual tutulum, antinükleer antikor (ANA), anti-dsDNA ve anti-Smith (anti-Sm) antikor düzeylerinin yüksek olması, artralji, artmış sedimentasyon hızı, anemi, lökopeni, trombositopeni [2, 9, 17], bulunan hastaların SLE'ye ilerleme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu parametreler içinde, izlemde SLE gelişen tüm hastalarda, ANA ve SS-A antikor pozitifliği olduğu ve bu hastaların %75'inde SLE dışı otoimmün hastalık öyküsü olduğu istatistiksel olarak anlamlı

bir biçimde görüldü (sırasıyla, p:0,024, p:0,000, p:0,021). SLE'ye ilerleyen hastaların %75'inde artralji bulunması da anlamlıydı (p:0,026) Çalışmamızda, periungual tutulum ve anti-dsDNA pozitifliği kayıtlar üzerinden yeterince değerlendirilemedi. Anti-Sm antikor pozitifliği gösteren hastamız yoktu fakat geri kalan tüm parametrelerin SLE'ye ilerleme ile ilgili anlamlı bir ilişki oluşturmadıkları görüldü.

DLE hastalarının çoğu başlangıçta ANA negatiftir ya da düşük titrede ANA pozitifliği görülebilir [2, 3, 30]. ANA pozitifliğinin, DLE'li hastalarda oldukça önemli olduğu ve SLE'ye ilerlemenin potansiyel bir göstergesi olduğu daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir [2, 5]. Al-Saif ve ark. tarafından değerlendirilen hastaların %16,1'inde ve Tang ve ark. tarafından değerlendirilen hastaların %67'sinde ANA pozitifliği saptanmış [31, 32]. Bizim çalışmamızda ANA pozitifliği %38,8 hastada tespit edilirken, SLE gelişen tüm hastalarda ANA pozitifliği mevcuttu.

ANA pozitifliği bulunan hastaların %16,4'ü benekli, %7,4'ü homojen, %7, 4'ü sitoplazmik, %4,4'ü nükleolar, %1,4'ü homojen ve nükleolar, %1,4'ü granüler patern göstermekteydi. Prystowsky ve arkadaşlarının çalışmalarında DLE hastalarında %3,7 benekli patern tespit edilmiş, diğer paternler (periferik, homojen, nükleolar) görülmemiştir. Diskoid lezyonları olan SLE hastalarında benekli patern %33,3 hastada ve %60 hastada homojen patern görülmüştür [33]. Bizim çalışmamızda SLE'ye ilerleyen 3 hastada benekli (%75), 1 hasta granüler (%25) paternde ANA pozitifliği görüldü (p:0,007), bu nedenle ANA pozitifliğinin yanında, ANA boyanma paterninin de SLE'ye ilerleme ile ilgili önemli bir ipucu oluşturabileceği düşünüldü.

SS-A antikor SLE ve SjS'de sık görülmektedir [11, 34], fakat hastalığa spesifik bir antikor değildir [11]. SLE hastalarında SS-A antikor pozitifliği %30-65 oranında değişmektedir [34]. Oh ve arkadaşlarının 10 yıllık retrospektif çalışmalarında kronik KLE (KKLE) ve SLE'si olan hastalarında %33,3, sadece KKLE olan hastalarda %8,8 oranında SS-A pozitifliği saptanmıştır [35]. Çalışmamızda 35 hastada SS-A antikor bakılmıştı (%52,2), 6 hastada (%17,1) pozitif olduğu görüldü ve SLE'ye ilerleyen tüm hastalar (%100) SS-A pozitif. DLE hastalarında ANA pozitifliğinde olduğu gibi, SS-A antikorlarının da pozitif olması genellikle düşük bir ihtimaldir [9, 30], fakat çalışmamızda SS-A antikor pozitifliği ile SLE gelişimi arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (p:0,000) Bu nedenle ANA ve SS-A'nın birlikte pozitifliğinin ve ANA'nın benekli tarzda olmasının izlemde SLE gelişebilecek hastalar açısından önemli bir ipucu olacağını düşünmekteyiz.

Diğer laboratuvar değerleri içinde anemi, lökopeni ve trombositopeninin, CRP ortalamalarının izlemde SLE geliştiren

ve geliştirmeyen hastalara arasında anlamlı bir farklılık yaratmadığı görüldü. Fakat izlemde SLE'ye ilerleyen hastaların ESR değerleri (28±12,19) ile izole DLE hastalarının değerleri (14,46±11,38) arasındaki farklılık farklı bulundu (p:0,025).

Çalışmamızın sonucunda, SLE'ye ilerleyen hastalarda, daha önce literatürde bahsedildiği gibi generalize DLE, anemi, lökopeni, trombositopeni, artmış anti-Smith antikor ile ilgili anlamlı bir farklılık bulunamadı. Literatürle benzer şekilde

artralji, artmış sedimentasyon hızı ve ANA düzeylerinin SLE'ye ilerleyen hastalarda anlamlı bir şekilde farklı olduğu bulundu. Periungual tutulum ve anti-dsDNA çalışmamızda değerlendirilemedi. Literatürdeki bilgilere ek olarak çalışmamızda, benekli tarzda ANA pozitifliği, SS-A antikor pozitifliği ve SLE dışı otoimmün hastalık öyküsünün SLE'ye ilerleyen hastalarda anlamlı bir şekilde yüksek oranda bulunduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Literatürle karşılaştırmalı olarak, çalışmamızda SLE'ye ilerleyen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri
DLE'den SLE'ye ilerleyen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ve literatür [2,9,17]

Literatürde	Literatürde var fakat çalışmamızda değerlendirilemedi	Literatür ve Çalışmamızda Ortak (p değeri)	Çalışmamızda (p değeri)
-Generalize DLE -Anemi -Lökopeni -Trombositopeni, -Artmış anti-Smith antikor	-Periungual tutulum -Artmış anti-çift sarmalı DNA antikor	-Artralji (p:0,026) -Artmış sedimentasyon hızı (p:0,025) -Artmış ANA düzeyi (p:0,024)	-Benekli tarzda ANA -Anti SS-A pozitifliği (p:0,000) -SLE dışı otoimmün hastalık öyküsü (p:0,021)

Sonuç

Sonuç olarak, DLE tek başına dış görünümü bozan, hastayı duygusal olarak yıpratıcı, yaşam kalitesini bozan bir hastalık olmakla birlikte [4], diskoid lezyonlar SLE'nin erken bulgusu olarak karşımıza çıkabilir [29] ya da süreç içinde SLE'ye ilerleyebilir [2]. Bu nedenle tanının başlangıcında ve takipte SLE bulguları açısından dikkatli olunmalıdır. Yüksek riskli hastaların erken belirlenmesi, hastaların daha sık ve dikkatlice takip edilip, SLE'ye bağlı oluşabilecek komplikasyonların erken dönemde kontrol altına alınabilmesine olanak sağlayacaktır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarının, DLE hastalarının takibinde yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur

Kaynaklar

1. Ji YZ, Mei XL, Wei FL, Liu SR, Ji YB. A secondary discoid lupus erythematosus induced by scald of edible oil: An illustration of Koebner phenomenon. *J Cosmet Dermatol.* 2020; 19:1699-701.
2. Zhou W, Wu H, Zhao M, Lu Q. New insights into the progression from cutaneous lupus to systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020; 16: 829-37.
3. Grönhagen CM, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatol Online J.* 2014; 5: 7-13.
4. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Freitas JP, Marques Gomes M, Filipe P. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012; 2012: 834291.

5. Yavuz GO, Yavuz IH, Bayram I, Aktar R, Bilgili SG. Clinic experience in discoid lupus erythematosus: a retrospective study of 132 cases. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019; 36: 739-43.
6. Lenormand C, Lipsker D. Lupus erythematosus: Significance of dermatologic findings. *Ann Dermatol Venereol.* 2021; 148: 6-15.
7. Little AJ, Vesely MD. Cutaneous Lupus Erythematosus: Current and Future Pathogenesis-Directed Therapies. *Yale J Biol Med.* 2020; 93:81-95.
8. Chanprapaph K, Tankunakorn J, Suchonwanit P, Rutnin S. Dermatologic Manifestations, Histologic Features and Disease Progression among Cutaneous Lupus Erythematosus Subtypes: A Prospective Observational Study in Asians. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021; 11: 131-47.
9. Cooper EE, Pisano CE, Shapiro SC. Cutaneous Manifestations of "Lupus": Systemic Lupus Erythematosus and Beyond. *Int J Rheumatol.* 2021; 2021: 6610509.
10. Wiczorek IT, Propert KJ, Okawa J, Werth VP. Systemic Symptoms in the Progression of Cutaneous to Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol.* 2014; 150: 291-6.
11. McDaniel B, Sukumaran S, Koritala T, Tanner LS. Discoid Lupus Erythematosus. [Updated 2021 Dec 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493145/>. (28.01.2022'de alınmıştır)
12. Insawang M, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda Papapit, Pinkaew S. Discoid lupus erythematosus: description of 130 cases and review of their natural history and clinical course. *J Clin Immunol Immunopathol Res.* 2010; 2: 1-8.



13. Callen JP. Cutaneous lupus erythematosus: a personal approach to management. *Australas J Dermatol.* 2006; 47: 13-27.
14. Kim A, Chong BF. Photosensitivity in cutaneous lupus erythematosus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013; 29: 4-11.
15. Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzaz GA, et al. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br J Dermatol.* 2003; 149: 131-7.
16. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31: 389-404.
17. Lin TL, Wu CY, Juan CK, et al. Long-Term Risk of Autoimmune Diseases other than Systemic Lupus Erythematosus in Cutaneous Lupus Erythematosus-Along Patients: A 10-Year Nationwide Cohort Study. *Dermatology.* 2022; 238: 92-100.
18. Kunzler E, Hynan LS, Chong BF. Autoimmune Diseases in Patients With Cutaneous Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol.* 2018; 154: 712-6.
19. Shi KY, Kunzler E, Hynan LS, Chong BF. Autoimmune disease development before and after cutaneous lupus erythematosus diagnosis. *Br J Dermatol.* 2020; 182: 1309-10.
20. Bencze G, Lakatos L. Relationship of systemic lupus erythematosus to rheumatoid arthritis, discoid lupus erythematosus, and sjogren's syndrome a clinical study *Ann Rheum Dis.* 1963; 22: 273-5.
21. Bencze G. Relationship of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) to Rheumatoid Arthritis (RA), Discoid Lupus Erythematosus (DLE) and Sjögren's Syndrome: A Clinical Study. *Scand J Rheumatol.* 1987; 16: 191-6.
22. Enginar AU, Nur H, Kacar C. Coexistence of ankylosing spondylitis and discoid lupus: A case report. *North Clin Istanbul.* 2019; 6: 412-4.
23. Azarisman SM, Heselynn H. Systemic lupus erythematosus presenting as parotitis and secondary Sjogren's syndrome. *Singapore Med J.* 2007; 48: 60-1.
24. Singh AG, Crowson CS, Singh S, et al. Cancer risk in cutaneous lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55: 2009-13.
25. Westermann R, Zobbe K, Cordtz R, Haugaard JH, Dreyer L. Increased cancer risk in patients with cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus compared with the general population: A Danish nationwide cohort study. *Lupus.* 2021; 30: 752-61.
26. Song L, Wang Y, Zhang J, et al. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2018; 20: 270.
27. Blake SC, Daniel BS. Cutaneous lupus erythematosus: A review of the literature. *Int J Womens Dermatol.* 2019; 5: 320-9.
28. Grönhagen C, Fored C, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: A population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164: 1335-41.
29. Chong BF, Song J, Olsen NJ. Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 29-35.
30. Bitar C, Menge TD, Chan MP. Cutaneous manifestations of lupus erythematosus: a practical clinicopathological review for pathologists. *Histopathology.* 2022; 80: 233-50.
31. Al-Saif FM, Al-Balbeesi AO, Al-Samary AI, et al. Discoid lupus erythematosus in a Saudi population: Clinical and histopathological study. *JSSDDS.* 2012; 16: 9-12.
32. Tang WYM, Chan LY, Lo KK. Discoid lupus erythematosus in Hongkong Chinese: a review of 12 cases. *HKMJ.* 1996; 2: 239-45.
33. Prystowsky SD, Gilliam JN. Antinuclear antibody studies in chronic cutaneous discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1977; 113: 183-6.
34. Böckle BC, Stanarevic G, Sepp NT. Detection of Ro/SS-A antibodies in lupus erythematosus: what does it mean for the dermatologist? *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68: 385-94.
35. Oh EH, Kim EJ, Ro YS, Ko JY. Ten-year retrospective clinicohistological study of cutaneous lupus erythematosus in Korea. *J Dermatol.* 2018; 45: 436-43.