

Lenfadenopatiler Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastalarda Hastalık Alevlenmesinin Habercisi Olabilir

Lymphadenopathies May Be Presenting Sign Of Disease Exacerbation In Patients With Systemic Lupus Erythematosus

Esin BEYAN¹, Gülçin GÜLER ŞİMŞEK²

Öz

Lenfadenopati, sistemik lupus eritematozus (SLE) seyrinde sık görülen bir bulgudur. Öte yandan enfeksiyonlar, malign hastalıklar ve diğer immünolojik hastalıklar da SLE seyrinde ortaya çıkıp lenfadenopatiye neden olabilirler. Bu yüzden ayırıcı tanı büyük önem taşır. Lenfadenopati saptanan SLE'li hastalarda hastalık aktivitesinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Ancak aktivasyonun ilk bulgusu olması nadirdir. Bu makalede hastalık aktivasyonunun başlangıç bulgusu lenfadenopati olan bir SLE olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Lenfadenopati, nüks, sistemik lupus eritematozus

Abstract

Lymphadenopathy is frequently seen in the course of systemic lupus erythematosus (SLE). On the other hand, infections, malignant and other immunological disorders are the reasons of lymphadenopathies. Therefore, differential diagnosis is very important. It is mentioned that SLE patients with lymphadenopathy has been found to have higher disease activity. But, lymphadenopathy as the first clinical manifestation of the disease activation is very rare. Herein, a SLE case that has lymphadenopathy as a presentation sign of active disease was reported.

Keywords: Lymphadenopathy, recurrence, systemic lupus erythematosus

İletişim Adresi:

Prof. Dr. Esin BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

Telefon: +90 312 356 90 00 • E-posta: esinbeyan@hotmail.com

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Ankara

Giriş

Lenfadenopati (LAP), enfeksiyon ya da enfeksiyon dışı pek çok hastalıkta görülebilen bir bulgudur. Enfeksiyöz nedenler viral, bakteriyel, fungal, parazitler veya riketsiyal kaynaklı olabilirken enfeksiyon dışı nedenlerin başında maligniteler, bağ doku hastalıkları, sarkoidoz ve diğer inflamatuvar hastalıklar gelir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) birçok sistemi tutabilen, kronik, otoimmün bir hastalıktır. SLE seyri sırasında LAP görülme sıklığı değişik serilerde %12-78 olarak oldukça geniş bir aralıkta bildirilmektedir (1-3). Hastalığın ilk bulgusu olabileceği yönünde yayınlar mevcuttur (3, 4). Öte yandan LAP saptanan hastalarda hastalık aktivitesi daha yüksek olmakta ve etkin tedavi sonrası LAP kaybolmaktadır (1, 2). Aktivasyonun ilk bulgusu olarak ise nadir görülür. Bu raporda LAP saptandığı halde aktivasyon düşündürecek bulguları olmayan, ancak iki hafta sonra alevlenme gösteren bir SLE'li olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

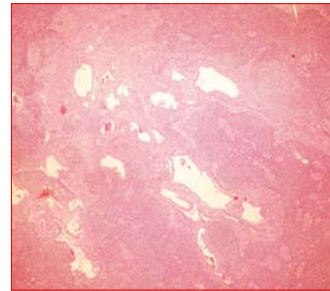
SLE tanısı ile 10 yıldır izlenen 40 yaşında kadın hasta sağ koltuk altında beze şikâyetiyle başvurdu. Öyküsünden her ay menstruasyon sonrası meme ve koltuk altı muayenesi yaptığı ve bir hafta önce periyodik muayene sırasında sağ koltuk altında beze palpe ettiği öğrenildi. Halsizlik, ateş yüksekliği, kilo kaybı, eklem ağrısı, saç dökülmesi, oral aft, cilt döküntüsü gibi yakınmaları yoktu. SLE nedeniyle prednizolon 5 mg/gün ve hidroklorokin 200 mg/gün kullanıyordu. On yıl boyunca zaman zaman alevlenmeleri olduğunu ve steroid dozunu yükseltince kontrol altına alındığını ifade ediyordu. En son alevlenme sekiz ay öncesine aitti.

Fizik muayenede vital bulguları normaldi, ateşi yoktu. Sol aksillada 1,5 cm x 1 cm boyutlarında, sağ aksillada 3 cm x 2 cm boyutlarında ağrısız, mobil LAP tespit edildi. Diğer sistem bulguları normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı normal, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 15 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 0,382 mg/dl (0-0,8) idi. C3 80 mg/dl (79-152), C4 17 mg/dl (16-38), anti-nükleer antikor (++) homojen, anti-dsDNA 20 iu/ml (20-25) bulundu. Yirmi dört

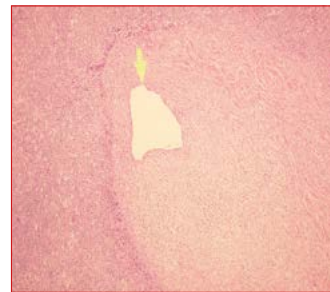
saatlik idrarda 100 mg/gün proteinüri saptandı. Daha önceki takiplerine göre proteinüride artış yoktu.

Yapılan ultrasonografide (USG) sol aksillada en büyüğü 15 mm x 5 mm boyutunda korteksi kalınlaşmış birkaç adet LAP ve sağ aksillada 33 mm x 18 mm boyutunda lobüle kontürlü, ekojen, hilusu kaybolmuş LAP ve en büyüğü 9 mm x 5 mm olan birkaç adet korteksi kalınlaşmış LAP izlendi. Meme USG, mamografi ve batin USG normaldi.

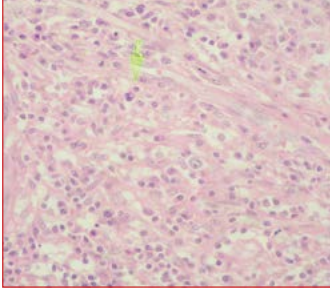
Hastada SLE aktivasyonu düşündürecek klinik ve laboratuvar bulgusu olmadığından ayırıcı tanı için sağ aksilladan eksizyonel LAP biyopsisi yapıldı. 4,9 x 3 x 2 cm boyutunda LAP alındı. Histopatolojik incelemede lenf nodu kesitlerinde folliküler hiperplazi, sinüzoidal genişleme, artmış vaskülarite, plazma hücresi artışı saptandı (Resim 1, 2). Atipik koyu nükleuslu hematoksifilik hücreler mevcuttu (Resim 3). Yer yer hyalinize vasküler yapılar izlendi (Resim 4). Warthin-Finkeldey benzeri polikaryositler görüldü (Resim 5). Reaktif zeminde gelişebilecek Hodgkin lenfoma ayırıcı tanısı için yapılan immünohistokimyasal incelemede, malignite düşündürecek bulgu saptanmadı. Atipik hücrelerde CD 15 ve CD 30 ile boyanma izlenmedi.



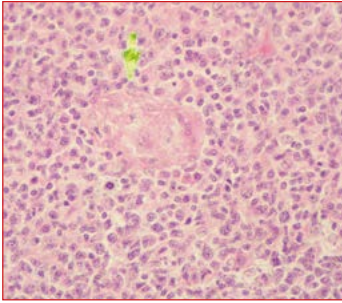
Resim 1: Reaktif lenf nodu zemininde hyalinize ve vasküler proliferasyon alanları. (H&E X 4)



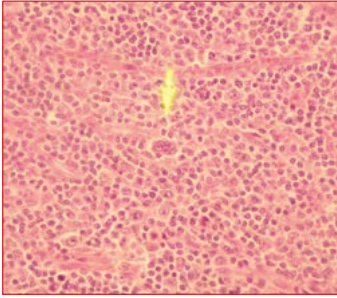
Resim 2: Büyük büyütmeye hyalinize nekroz alanında dilate vasküler yapı (ok ile işaretli) (H&E X 10)



Resim 3: Plazma hücrelerinden zengin vasküloproliferatif alanda hematoksilen cisimcik (*ok ile işaretli*) (H&E X 40)



Resim 4: Castleman benzeri hyalinize vasküler yapı (H&E X 40)



Resim 5: Warthin-Finkeldey benzeri polikaryosit (H&E X 40)

Yatışının 5. günü sağ el 2. metakarpofalangeal ekleminde ve el bilek ekleminde şişlik, hassasiyet, ısı artışı oluştu, hastanın ateşi 37,8°C ölçüldü. Tekrarlanan testlerinde C3 50,8 mg/dl (79-152), C4 7,17 mg/dl (16-38), CRP 0,115 mg/dl (0-0,8) bulundu. Anti-dsDNA 26,2 iu/ml (20-25) idi, kültürlerinde üreme olmadı, brusella aglütinasyon testi negatif saptandı.

Tüm klinik, serolojik ve patolojik bulgularla SLE aktivasyonu düşünülerek hastanın prednizolon dozu 1 mg/kg/gün'e çıkıldı. Bir gün sonra hastanın ateşi düştü ve bir hafta içinde de artriti geriledi ve kayboldu. Takiplerinde kortikosteroid dozu azaltıldı. Bir ay sonraki kontrol USG'de aksiller LAP'lar kayboldu. Hasta halen 5 mg/gün prednizolon idame tedavisi ile izlenmekte ve remisyonda seyretmektedir.

Tartışma

SLE değişik organ ve sistemleri tutabilen, alevlenme ve remisyonlarla seyreden, kronik, otoimmün bir hastalıktır. Çeşitli serilerde hasta seçiminin özelliklerine göre %12-78 arasında değişebilen oranlarda LAP'lara rastlandığı bildirilmektedir (1-3). SLE'deki lenf nodları yumuşak, ağrısız, 0,5 cm ile birkaç cm'lik çaplara erişebilen özelliktedir (5). Jeneralize olabirler. Değişik lokalizasyonlarda bulunabilirler (5, 6). LAP saptanan SLE'li hastalarda ateş, yorgunluk, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar, malar raş, ağız ülserleri, diskoid cilt lezyonları, alopesi gibi mukokutanöz lezyonlar, hepatomegali ve splenomegali belirgin olarak daha fazla görülür. Anti-dsDNA düzeyi yüksek, kompleman düzeyi düşüktür (2, 3). Hastalık Aktivasyon Skorunun yüksek olduğu rapor edilmiştir (1, 3). Bu olgularda tedavi sonrası LAP'ların kaybolduğu bildirilmiştir (2). Bazı yazarlar LAP'ın SLE aktivasyonunun klinik bulguları arasında olmasını önermişlerdir (2, 3). Ancak aktivasyon habercisi olabileceğine dair yayın kısıtlıdır.

Sunulan olgu 10 yıldır SLE tanısı ile izleniyordu ve idame dozda prednizolon ve hidroklorokin kullanıyordu. Daha önce birkaç kez halsizlik, ateş, alopesi, oral aft ve artrit yakınmaları ile seyreden aktivasyon dönemleri tarif ediyordu. Bu seferki başvurusunda konstitüsyonel semptomları ve sistemik tutulumu düşündürecek fizik muayene bulgusu yoktu. Klinik ve laboratuvar olarak aktivasyonu düşündürecek bulgu saptanmadı. Hasta rutin olarak muayene yaptığını, bir hafta öncesine kadar LAP palpe etmediğini belirtiyordu. Bu bulguların ışığında hastada diğer LAP nedenlerinin ekarte edilmesi planlandı.

Olgumuz kortikosteroid kullanan immünkompromize bir hastaydı. Öncelikle enfeksiyonlara bağlı sekonder LAP dışlanmalıydı. Hastamızda başlangıçta ateş yoktu. Fizik muayenede enfeksiyon kaynağı saptanmadı. Kültürlerinde üreme olmadı. Viral seroloji negatifti. Bu nedenle enfeksiyon düşünülmedi.

Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH) LAP ile seyreden, daha çok kadınlarda görülen, artralji, lökopeni, ESR yüksekliği ile giden ve bu özellikleri nedeniyle SLE ile karışabilen, hatta SLE seyri de görülebilen bir hastalıktır (3, 7). KFH'da LAP genellikle posterior

servikal üçgende görülür; nadiren diffüz dağılım izlenebilir. LAP'ların lokalizasyonu ve otoantikörlerin pozitif olması ve biyopsi bulgularının desteklememesi nedeniyle olguda KFH ekarte edildi.

Castleman hastalığı (CH) da ateş, yorgunluk, gece terlemesi, anemi ve LAP ile seyreden ve SLE ile karışabilen bir hastalıktır. Olgumuzda yapılan lenf nodu biyopsisi ve klinik olarak aktivasyon bulgularının ortaya çıkması ile CH düşünülmedi.

SLE'li hastalarda diğer otoimmün hastalıklardaki gibi, başta lösemi, Hodgkin ve non- Hodgkin lenfoma gibi hematolojik maligniteler olmak üzere malignite gelişme riski yüksektir. Bu hastalıklarda da LAP sık bulgudur. Öte yandan ateş, kilo kaybı, organomegali gibi pek çok bulgu da ortaktır. Kesin tanı biyopsiye dayanır. Olgumuzda histopatolojik ve immünohistokimyasal çalışma ile malignite ekarte edildi.

Hastamızda klinik ve laboratuvar olarak aktivasyon bulgusu saptanamayınca biyopsi yapıldı. SLE'de lenf nodu biyopsisinin karakteristik lezyonu hematoksilen cisimciklerinin görüldüğü değişik derecelerde koagülasyon nekrozudur; ancak nadiren görülür. Sıklıkla histolojik bulgular nonspesifiktir; vaskülarite artışı ve yer yer plazma hücresi ve immünoblastların izlendiği folliküler hiperplaziden ibarettir (3). Işık mikroskopide bizim olgumuzdaki gibi hyalinizasyon bulgusu ile Kikuchi ve Castleman hastalıklarına benzer morfoloji olabilir, mikroskopik görünümleri identik olduğundan ayırım için klinik korelasyon gerekebilir. Nadiren bizim olgumuzda da saptanan Warthin- Finkeldey benzeri polikaryositler görülebilir. Lupus lenfadenitinde immünohistokimyasal inceleme nonspesifiktir. Hastamızdan yapılan biyopside de SLE ile uyumlu olarak folliküler hiperplazi, sinüzoidal genişleme, artmış vaskülarizasyon ve hyalinizasyon gösteren lenf bezi saptandı. Klinik izlem sırasında artrit ortaya çıkışı, ateşinin yükselmesi, kompleman düzeyinin düşmesi hastalık aktivasyonunu düşündürdü ve steroid dozu arttırıldı. Dozun yükseltilmesine iyi cevap alındı ve hastanın takiplerinde artrit düzeldi; tekrarlanan USG'lerde aksilladaki LAP'lar kayboldu.

Sonuç olarak, SLE seyrindeki LAP hastalık aktivasyonunun diğer klinik bulguları ile birlikte gözlenir ve

yaygın olmaya meyillidir. Öte yandan SLE'de başta lenfomalar olmak üzere malignite gelişme riski yüksek olduğundan aktivasyon bulgusu olmayan ve LAP'ları olan hastaların ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmeleri gerekir. LAP yapabilen diğer nedenler ekarte edildikten sonra hastalık aktivasyonu lehine kabul etmek en doğru yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

1. Calgüneri M, Oztürk MA, Ozbalkan Z, et al. Frequency of lymphadenopathy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Int Med Res* 2003; 31: 345-9.
2. Shapira Y, Weinberger A, Wysenbeek AJ. Lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease manifestations. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 335-8.
3. Melikoglu MA, Melikoglu M. The clinical importance of lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port* 2008; 33: 402-6.
4. Bukiej A, Undas A, Pituch-Noworolska A, Chmielewska A, Dyczek A, Musiał J. Association of peripheral lymphadenopathy with anti-Ro and anti-La antibodies in a family with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 52-4.
5. Kitsanou M, Andreopoulou E, Bai MK, Elisaf M, Drosos AA. Extensive lymphadenopathy as the first clinical manifestation in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 140-3.
6. Afzal W, Arab T, Ullah T, Teller K, Doshi KJ. Generalized Lymphadenopathy as Presenting Feature of Systemic Lupus Erythematosus: Case Report and Review of the Literature. *J Clin Med Res* 2016; 8: 819-823.
7. Santana A, Lessa B, Galvão L, Lima I, Santiago M. Kikuchi-Fujimoto's disease associated with systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 60-3.