

Pedriatrik nöro-lupus hastalarının klinik özellikleri: tek merkez deneyimi

Clinical features of pediatric neuro-lupus patients: single center experience

Fatma Aydın, Tuba Kurt, Özge Başaran, Esra Gürkaş, Banu Çelikel Acar, Nilgun Çakar

Gönderilme tarihi: 22.05.2020

Kabul tarihi: 19.06.2020

Özet

Amaç: Juvenil sistemik lupus eritematozus (jSLE); kronik, sistemik, relaps-remisyon atakları ile seyreden, birçok sistemi etkileyebilen ve nöropsikiyatrik bulguların da görüldüğü otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışma ile jSLE tanılı hastaların tanı esnasında var olan klinik ve laboratuvar özelliklerinin araştırılması ve nörolojik bulguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Temmuz 2004-2019 tarihleri arasında kliniğimizde American College of Rheumatology (ACR) 1997 kriterlerine göre jSLE tanısı ile izlenen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları kaydedilerek nöropsikiyatrik tutulumu olan hastalar değerlendirildi.

Bulgular: jSLE tanısı ile izlenen 40 hastanın 33'ü (%82,5) kızdı (K/E:4,7). Hastalık tanı yaşı ortalama 10,33±2,56 yıldır. Tüm hastaların ortalama izlem süresi 5,9±3,1 yıl idi. Renal tutulum 32 (%80), hematolojik tutulum 27 (%67,5), eklem tutulumu 25 (%62,5) ve mukokütanöz bulgular 19 hastada (%47,5) saptandı. Hastaların 6'sında (%15) nörolojik tutulum tanımlanmıştı ve bu hastaların tümü kızdı. Altı hastanın 5'inde nörolojik tutulum ilk başvuruda vardı. Dört hastada baş ağrısı, 2 hastada nöbet, 2 hastada uyku hali, 1 hastada koreiform hareketler, 1 hastada psikoz ve 1 hastada mononöritis multipeks mevcuttu. 5'inde eşlik eden nefrolojik ve hematolojik tutulum vardı ve tedavi eşlik eden nefrolojik tutulum da göz önüne alınarak düzenlendi. Tüm hastalar hidroksiklorokin, indüksiyon tedavisi olarak pulse metilprednisolon sonrası oral prednisolon ve intravenöz aylık 6 ay siklofosamid aldı. Üç hastada mikofenolat mofetil ile idame tedavisi yapıldı. Hastaların izleminde nörolojik sekel gözlenmedi.

Sonuç: Nörolojik bulgular çocukluk çağındaki SLE hastalarının klinik bulgularına eşlik edebilir ve bazen ilk başvuru nedeni olabilir. Özellikle adölesan dönemde açıklanamayan nörolojik bulguları olan kız çocuklarında otoantikolar mutlaka değerlendirilmeli ve jSLE akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Juvenil sistemik lupus eritematozus, otoimmünite, kronik hastalık, nörolojik tutulum.

Aydın F, Kurt T, Başaran Ö, Gürkaş E, Çelikel Acar B, Çakar N. Pedriatrik nöro-lupus hastalarının klinik özellikleri: tek merkez deneyimi. Pam Tıp Derg 2020;13:651-657.

Abstract

Purpose: Juvenile systemic lupus erythematosus (jSLE) is an autoimmune chronic disease with relapse-remission attacks. Our aim in this study was to investigate the clinical and laboratory features of patients diagnosed with jSLE and to evaluate the neurological findings.

Materials and methods: The files of jSLE patients who were diagnosed according to the criteria of American College of Rheumatology (ACR) were analyzed retrospectively. Demographic, clinical, laboratory and imaging findings were recorded and patients with neuropsychiatric involvement were evaluated.

Results: Thirty-three (82.5%) of 40 patients with a diagnosis of juvenile SLE were girls (F/M:4.7). The mean age of disease diagnosis was 10.33±2.56 years. The mean follow-up time of all patients was 5.9±3.1 years. Renal involvement 32 (80%), hematological involvement 27 (67.5%), joint involvement 25 (62.5%) and mucocutaneous findings were detected in 19 patients (47.5%). Neurological involvement was defined in 6 (15%) of the patients and all of these patients were female. There was headache in 4 patients, seizure in 2 patients, confusional state in 2 patients, movement disorder in 1 patient, psychosis in 1 patient and mononeuritis multiplex in 1 patient. Five of the patients had concomitant nephrological and hematological involvement. All patients received hydroxychloroquine, oral prednisolone after pulse methylprednisolone and six doses of monthly cyclophosphamide for induction therapy. Maintenance treatment with mycophenolate mofetil was performed in three patients. Neurological sequelae were not observed in the follow-up of the patients.

Conclusion: Neurological findings can accompany clinical manifestations of sle patients in childhood and can sometimes be the first reason for application. jSLE should be kept in mind in girls with unexplained neurological findings in the adolescent period and autoantibodies should be evaluated.

Fatma Aydın, Uzm. Dr. SBÜ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: fatma4326@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-0306-7473) (Sorumlu Yazar)

Tuba Kurt, Uzm. Dr. SBÜ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: drtubakurt@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-3711-8347)

Özge Başaran, Uzm. Dr. SBÜ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: ozgesalor@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-8534-0930)

Esra Gürkaş, Doç. Dr. SBÜ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: esragurkas@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-3942-5105)

Banu Çelikel Acar, Prof. Dr. SBÜ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: banuacar@gmail.com (orcid.org/000-0002-1808-3655)

Nilgun Çakar, Doç. Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: nilguncakar@hotmail.com (orcid.org/000-0002-1853-0101)

Key words: Juvenile systemic lupus erythematosus, autoimmunity, chronic disease, neurological involvement.

Aydın F, Kurt T, Basaran O, Gurkas E, Celikel Acar B, Cakar N. Clinical features of pediatric neuro-lupus patients: single center experience Pam Med J 2020;13:651-657.

Giriş

Juvenil sistemik lupus eritematozus (jSLE) çoklu sistem ve organ tutulumu ile karakterize, farklı klinik özellikler ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Kronik bir hastalık olan SLE relaps-remisyon atakları ile seyrederek. Hastalığın oluşmasına çevresel, hormonal, immünolojik ve genetik faktörler katkıda bulunmaktadır [1]. Otoantikorlar ve immün-kompleks aracılı inflamasyon dokuların ve damarların hasarlanmasından sorumludur. Hastalıkla ilişkisi olduğu bilinen en önemli otoantikorlar anti nükleer antikor (ANA) ve double stranded DNA (ds-DNA)'dır [2]. Çocukluk yaş grubunda hastalık daha ağır seyrederek ve hastaların yaklaşık %15-20'si 18 yaşından önce tanı alır. Kız çocuklarında erkek çocuklarına oranla 4,5-5 kat daha fazla görülür [3].

Mukokütanöz ve hematolojik bulgular, kas-iskelet sistemi, renal ve nörolojik tutulum oranları etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Santral sinir sistemi (SSS) ve renal tutulum çocuklarda daha şiddetlidir ve kötü prognoz ile ilişkilidir [4]. Renal tutulum tansiyon ölçümü, böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki ve böbrek biyopsisi gibi klinik ve laboratuvar bulgular ile tanımlanabilir. Santral sinir sistemi tutulumu ise birincil hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği gibi tedavi ajanları, metabolik durumlar ve enfeksiyon gibi ikincil nedenlere de bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle, nörolojik tutulumu her zaman erken tanımlamak mümkün olmamaktadır [5].

Klinik bulguların erken saptanması özellikle organ tutulumuna yönelik hedef tedavinin başlanmasına ve ileride gelişebilecek organ hasarını önlemeye olanak sağlayacaktır. Hasta popülasyonunda hastalığın ortaya çıkışındaki önemli heterojenlik göz önüne alındığında, SLE "bin yüzü olan bir hastalık" olarak adlandırılmaktadır [6]. Juvenil SLE kronik bir hastalık olduğu için hastaların yaşam kalitesini etkileyecek olan organ tutulumlarının en erken safhada tanımlanması çok önemlidir. Hastalıkla ilişkili tüm klinik bulgular çok iyi bilinmelidir.

Nöropsikiyatrik tutulum jSLE hastalarında da görülebilir. SLE tanılı pediatrik hastalarda nöropsikiyatrik semptom sıklığı %14-75 arasında bildirilmiştir. Semptomların erken tanısı kalıcı nörolojik sekel gelişmemesi ve hastaların hayat kalitesini iyileştirmek için önemlidir [7]. SLE'nin çocuklarda sinir sistemi tutulumu ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur.

Bu çalışma ile merkezimizde jSLE tanısı almış olan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ve daha nadir görülen ve ayırıcı tanısı zor olan nörolojik bulguların araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Temmuz 2004-2019 tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Romatoloji Kliniği'nde American College of Rheumatology (ACR) tarafından 1997'de düzenlenmiş olan kriterlere göre jSLE tanısı ile izlenen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Demografik, klinik, laboratuvar ve nörolojik görüntüleme bulguları kaydedildi [8]. Nöropsikiyatrik hastalıklar ise 1999 ACR nöropsikiyatrik lupus tanımlarına göre değerlendirildi [9]. Tüm hastaların hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), ANA, ds DNA ve antifosfolipit antikorlardan (AFA) kliniğimizde çalışılabilen anti kardiyolipin antikor (AKA) IgG ve M kaydedildi. Otoantikor analizi enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile yapıldı. Çalışma için ,Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır.

Bulgular

Juvenil SLE tanısı ile izlenen 40 hastanın 33'ü (%82,5) kızdı (K/E:4,7). Hastalık tanı yaşı ortalama 10,33±2,56 yıldır. Tüm hastaların ortalama izlem süresi 5,9±3,1 yıl idi. Hematolojik tutulum 27 hastada (%67,5), renal tutulum 32 hastada (%80), eklem tutulumu 25 hastada (%62,5) ve mukokütanöz bulgular 19 hastada (%47,5) saptandı. Tüm hastaların başlangıç klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Juvenil SLE'li hastaların başlangıç klinik bulguları

Klinik bulgu	Hasta sayısı (n) (%)
Ateş	15 (37,5)
Konstitüsyonel semptomlar (halsizlik, kilo kaybı)	21 (52,5)
Fotosensitivite	3 (10)
Malar raş	12 (30)
Oral ülser	2 (5)
Alopesi	2 (5)
Serözit	9 (22,5)
Artrit	25 (62,5)

*SLE: Sistemik lupus eritematozus

Tablo 2. Juvenil SLE'li hastaların başlangıç laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulgusu	
Hemoglobin (gr/dl) Median (min-max)	9,9 (5,9-15,4)
Beyaz küre (mm ³) Median (min-max)	6100 (1600-18700)
Trombosit (mm ³) Median (min-max)	187000 (5000-515000)
ESH* (mm/saat) (<20) Median (min-max)	75 (15-143)
CRP* (gr/dl) (<0,8) Median (min-max)	0,6 (0-24)
C3 (mg/dl) (83-177) Median (min-max)	53,8 (1-167)
C4 (mg/dl) (12-36) Median (min-max)	6 (0-33)
ANA pozitifliği (n, %)	34 (%85)
Anti ds DNA pozitifliği (n, %)	29 (%72,5)
AKA* Ig M pozitifliği (n, %)	13 (32,5)
AKA* Ig G pozitifliği (n, %)	13 (32,5)
AFLA* Ig M pozitifliği (n, %)	3 (7,5)
AFLA* Ig G pozitifliği (n, %)	4 (10)
Direkt Coombs pozitifliği (n, %)	15 (37,5)

*SLE: Sistemik lupus eritematozus, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, ANA: anti nükleer antikor, ds-DNA: double stranded DNA, AKA: anti kardiyolipin antikor, AFLA: anti fosfolipit antikor

Hastaların 6'sında (%15) nöropsikiyatrik tutulum tanımlanmıştı. Bu hastaların tümü kızdı ve ortalama tanı yaşı $12,08 \pm 1,18$ yıl, ortalama izlem süresi ise $3,75 \pm 1,63$ yıl idi. Altı hastanın 5'inde nörolojik tutulum ilk başvuruda saptanmıştı. Bunlardan birinde başlangıçta uyku hali, birinde uyku hali ile birlikte baş ağrısı vardı ve bu hastada tedavinin 9. ayında kore gelişmişti. Hastanın kore etyolojisine yönelik yapılan kardiyak değerlendirmesi (elektrokardiyografi ve ekokardiyografi) normaldi. İki hasta konvülsiyon geçirmişti ve bunlardan birinin eş zamanlı baş ağrısı da vardı. Konvülsiyon geçiren hastalardan birinde hipertansiyon saptandı ve aynı hastanın izleminde mononöritis multipleks gelişti. Bir hastada ise SLE tedavisinin 10. gününde baş ağrısı ve davranış değişikliği ile psikotik bulgular gelişmişti. Konvülsiyon ile başvuran bir hastanın manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG)

periventriküler beyaz cevherde perivasküler alanda genişleme tanımlandı. Konvülsiyon ile başvuran diğer hastanın MRG'sinde reversible posterior lökoensefalopati, serebral-serebellar diffüz atrofi saptandı. Uyku hali ile başvuran bir hastada T2 serilerde hiperintens lezyonlar görüldü, MR anjiyografi normaldi. Diğer hastaların MRG'leri normal olarak değerlendirildi. Hastaların difüzyon MRG'lerinde kısıtlılık yoktu. Psikozu olan hasta ve koreiform hareketleri olan hastaya elektroensefalografi (EEG) yapıldı; psikozlu hastada yaygın voltaj düşüklüğü varken, diğer hastanınki normal bulundu. Tüm hastalarda ANA ve ds DNA antikor pozitifdi ve hepsinin kompleman 3 ve 4 değerleri düşüktü. Bir hastada AKA Ig G pozitif saptandı. Nöropsikiyatrik tutulumu olan hastaların detaylı klinik ve laboratuvar bulguları tablo 3'de verilmiştir. Hastaların 5'inde eşlik eden nefrolojik

Tablo 3. Nörolojik tutulumu olan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6
TANI YAŞI (yıl)	7	10,5	14	13	13	15
BAŞVURU NEDENİ	Eklem şişliği, halsizlik, yüzde kızarıklık, nöbet geçirmek	Göğüs ağrısı, ateş, baş ağrısı, uykuya meyil	İştahsızlık, kilo kaybı, el parmaklarında şişlik	Eklem şişliği, yüzde kızarıklık, baş ağrısı	Ateş, kilo kaybı, halsizlik, eklem şişliği, uyku hali	Ateş, halsizlik, kilo kaybı, baş ağrısı, baş dönmesi, nöbet geçirmek
MUKOKÜTANÖZ TUTULUM	+	+	+	+	-	+
ARTRİT	+	-	+	+	+	-
SERÖZİT	-	+	-	-	+	-
RENAL TUTULUM	-	Klas 3 lupus nefriti	Klas 2b lupus nefriti	Klas 3 lupus nefriti	Klas 4 lupus nefriti	Klas 4c lupus nefriti
NÖROLOJİK TUTULUM	Konvülsiyon	Baş ağrısı, konfüzyon, koreiform hareketler	Baş ağrısı, Psikoz (tedavinin 10.günü)	Baş ağrısı	Konfüzyon	Baş ağrısı, baş dönmesi, konvülsiyon, El kaslarında atrofi (Mononöritis multipleks)
HEMATOLOJİK TUTULUM	+	+	-	+	+	+
ANA*	+	+	+	+	+	+
Anti ds-DNA	+	+	+	+	+	+
Anti fosfolipit antikorlar	-	-	-	AKA Ig G +	-	-
C3 (mg/dl) (N: 83-177)	62,4	60,3	53	65	61	55
C4 (mg/dl) (N: 12-36)	4,7	4,98	9,6	5,8	7,7	6
Sedimentasyon (mm/saat)	47	48	78	96	38	120
CRP(mg/dl)* (N:<0,8)	0,25	1,32	0,2	1,2	24	1,9
MRG*	+	+	+	+	-	+
Anjiyografi	-	+	+	+	-	-
EEG*	-	+	Yaygın voltaj düşüklüğü	-	-	-
EMG*	-	-	-	-	-	Mononöritis multipleks
TEDAVİ	5 gün pulse MP* sonra OP*, 6 ay aylık sonra 3 ayda 13 kez bolus CYC*, daha sonra MMF*, HQ*	3 gün pulse MP*, sonra OP*, 6 ay aylık CYC*, sonra MMF* HQ* Koreiform hareketler için 3 ay nörodol+	3 gün pulse MP*, Sonra OP*, 6 ay CYC* HQ* Sertralin, Aripirazol	3 gün pulse MPZ, sonra OP, *, 6 ay aylık CYC* HQ* MMF*	3 gün pulse MPZ, sonra OP, *, 6 ay aylık CYC* HQ*	3 gün pulse MPZ, sonra OP, *, 6 ay aylık CYC* HQ*
İzlem Süresi	4 yıl	4 yıl	4 yıl	5 yıl	5 yıl	1 yıl

ANA: anti nükleer antikor, ds-DNA: double stranded DNA, AKA: anti kardiyolipin antikor, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, EEG: elektroensefolografi, EMG: elektromiyografi, MP: metilprednizolon, OP: oral prednizolon, CYC: siklofosomid, MMF: mikofenolat mofetil, HQ: hidrosiklorokin

ve hematolojik tutulum vardı ve tedavi eşlik eden nefrolojik tutulum da göz önünde bulundurularak düzenlendi. Başlangıçta nöbet ile başvuran 2 hastanın nöbetleri erken dönemde fenitoin ile kontrol altına alındı. Sonrasında ise hastaların SLE tanısı alması ve SLE'ye yönelik tedavilerin başlanması ve nöbetlerin tekrarlamaması nedeni ile düzenli bir anti epileptik tedaviye ihtiyaç olmadı. İzleminde kore bulgusu gelişen hastaya 3 ay süre ile haloperidol tedavisi verildi. Tüm hastalar hidroklorokin, indüksiyon tedavisi olarak pulse metilprednisolon sonrası oral prednisolon ve 6 ay süre ile aylık intravenöz siklofosfamid aldı. Üç hastada mikofenolat mofetil ile idame tedavisi yapıldı. Üç hasta 5 yıl, 2 hasta 4 yıl süre ile izlendi. Hastaların izlem süresince hidroklorokin ve oral steroid tedavilerine devam edildi. İzlemlerinde nörolojik sekel olmayan hastaların 3'ü yaşı nedeni ile erişkin romatoloji bölümüne devredildi, 1 hasta ise bir yılın sonunda izlemi bıraktı.

Tartışma

Bu çalışmada Türkiye'de bir çocuk romatoloji kliniğinde takip edilen jSLE tanılı hastaların klinik ve laboratuvar verileri değerlendirilmiştir. Daha önceki bazı çalışmalarda mukokütanöz, hematolojik ve kas-iskelet sistemi tutulumları bizim çalışmamıza göre daha yüksek oranda bildirilmişti. Bizim çalışmamızda ise böbrek tutulum oranı önceki çalışmalardan daha yüksek saptandı [4, 10-12]. Bu çalışmadaki kırk hastanın 32'sine (%80) böbrek biyopsisi yapılmıştı. Literatür ile birlikte değerlendirildiğinde lupus nefriti tanısının yapılan böbrek biyopsisi oranı ile ilişkili olduğu görülmektedir [4, 13]. Merkezimizde jSLE tanısı alan hastalara yapılmış olan yüksek orandaki böbrek biyopsisi yüksek lupus nefriti tanılı hasta oranı ile ilişkili olabilir. Kız hastaların erkek hastalara oranı 4,7 idi ve daha önce bildirilen birçok çalışma ile benzerlik göstermekteydi [10-12].

Çalışmamızda nöropsikiyatrik tutulum %15 oranında saptandı. Ülkelere ve etnik kökene göre farklı nörolojik etkilenme oranları bildirilmiştir. Örneğin ülkemizden Şahin ve ark. [4] bizim çalışmamıza benzer şekilde kendi kohortlarında bu oranı %16, Balcı ve ark. [14] ise %24,5 olarak bildirmişlerdir. Filipinler'de jSLE hastalarında nörolojik tutulum %19, Kanada'da %27 ve Mısır'da %46,3 saptanmıştır [10, 15, 16]. Merkezlere göre farklı oranların saptanması klinisyenlerin yaklaşımı ile ilişkili olabilir. Şiddetli

olmayan baş ağrısı, depresyon, davranış ve mizaç değişikliklerinin sıklıkla hastalar ve aileleri tarafından ifade edilmemesi ve klinisyenin bu hafif semptomları sorgulamada ısrarcı olmaması bazı merkezlerin nöropsikiyatrik tutulum oranlarını düşük yansıtabilir. Nörolojik tutulum oranları daha çok orta ve şiddetli nörolojik bulguları yansıtmaktadır.

Nöropsikiyatrik SLE (NPSLE), serebrovasküler hastalık, nöbetler, miyelopati, aseptik menenjit, hareket bozuklukları, demiyelizan hastalık, kognitif bozukluk, mizaç değişikliği ve anksiyete hastalıkları, psikoz, akut konfüzyonel durum ve baş ağrısı gibi farklı bulgularla ortaya çıkabilir. Baş ağrısı SLE'li hastalarda sıklıkla bildirilir, ancak hastalıkla ilişkisi tartışmalıdır. Baş ağrısı SLE'nin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği gibi sistemik hastalıktan bağımsız da olabilir. Antifosfolipit antikorların yol açtığı tromboz, kronik ve yüksek hastalık aktivitesi, yüksek kümülatif kortikosteroid dozu ve sistemik hipertansiyon NPSLE için risk faktörleridir [5].

Bu çalışmada nörolojik tutulumu olan 6 hastadan başlangıçta baş ağrısı olan 4 numaralı hastanın AKA Ig G antikor pozitif ve beyin MRG-MR anjiyografisi normaldi. İki hastamızın (hasta 6 ve hasta 1) başlangıç bulgularına jeneralize nöbetler eşlik etmişti. Bunlardan baş ağrısı da olan 6 numaralı hastada hipertansiyon ve beyin MRG'de reversible posterior lökoensefalopati, serebral-serebellar atrofi tespit edilmişti. Bir numaralı hastanın beyin MRG'sinde beyin parankiminde değişiklikler saptanmıştı. Nöbetler, SLE'nin sık nörolojik komplikasyonudur, hastaların %20-25'inde görülür. Primer jeneralize tip nöbetler daha sıkken, parsiyel ataklarda görülebilir. Serebral atrofi SLE'nin bir diğer bulgusudur ve nöbetleri tetikleyebilir [17]. Hastaların %4-7'sinde akut konfüzyonel durum yani bilinç durumunda fluktuasyonlar, bilişsel değişiklik ve koma gibi durumlar ortaya çıkabilir. Bu hastalarda enfeksiyonlar ve metabolik anormallikler ayırt edilmelidir [18]. İki hastamızın (hasta 2 ve hasta 5) hastalık başlangıcında bilinç değişikliği vardı. Bunlardan 2 numaralı hastanın izleminde 9. ayda koreiform hareketler gelişmişti. SLE'den kaynaklanan hareket bozuklukları kore, rijidite, kaba tremor, yüz ifadesi eksikliği veya akinezi olarak ortaya çıkabilir ve NPSLE vakalarının %2'sinden daha azını oluşturur. Bununla birlikte, dolaşan AFA varlığı da bununla ilişkili olabilir [19].

Nöropsikiyatrik semptomların ortaya çıkışı esas olarak tanı anından itibaren ilk yıl içerisinde olmaktadır ancak SLE tanısına öncülük edebileceği gibi hastalığın seyrinde herhangi bir zamanda da ortaya çıkabilir [20]. İzlemde ortaya çıkan bulguların primer SLE veya özellikle steroid gibi tedavi ajanlarına mı bağlı olduğunu ayırt etmek güçtür. Psikoz SLE ilişkili nadir bir durumdur, halüsinasyonlar ve delüzyonlarla karakterizedir. Genellikle hastalığın erken döneminde ortaya çıkar, ancak metabolik bozukluklar ve ilaçlara da bağlı olabileceği unutulmamalıdır [21]. Konstitusyonel semptomlar ve artrit ile başvuran ve steroid tedavisinin 10. gününde psikoz gelişen 3 numaralı hastada steroid psikoza ayırt edilemediği için hızlı şekilde doz azaltımı yapılarak tedaviye siklofosfomid eklenmesi sonrasında bulgular kontrol altına alınabilmişti.

Duyarlı ve özgül bir test olmaması nedeni ile nöropsikiyatrik jSLE tanısı zordur. SLE hastalarının sinir sisteminde hasara veya işlev bozukluğuna yol açan patojenik süreçler tam olarak anlaşılammıştır. Bozulmuş kan beyin bariyerine bağlı olarak otoantikörlerin veya inflamatuvar mediyatörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda hızlandırılmış ateroskleroz nedeniyle büyük ve küçük intrakraniyal damarların trombotik süreci ile karakterize vasküler hasar ve oklüzyon bu sürece katkıda bulunabilir [22].

SLE ile ilişkili nöropsikiyatrik hastalığın tedavisi, inflamatuvar bir süreci yansıttığı düşünülen belirtiler için glukokortikoidleri ve immünosüpresif ajanları (siklofosfomid, azatioprin, mikofenolat mofetil) içerirken aterotrombotik ve AFA ile ilgili belirtiler için antiplatelet ve antikoagülan tedaviler (aspirin, heparin, Varfarin) önerilmektedir. Dirençli vakalarda rituximab (anti-CD20 monoklonal antikor), intravenöz immunoglobulin ve plazmaferez seçenekleri düşünülmelidir [23]. Eşlik eden semptom ve bulgulara göre anti-epileptik, anti-depresif ve anti-psikotik ajanlar çocuk nöroloji ve çocuk psikiyatrisi önerileri dahilinde başlanabilir [24]. Bu çalışmada 5 hastada eşlik eden nefrolojik ve hematolojik tutulum vardı ve tedavi eşlik eden nefrolojik tutulum da göz önünde bulundurularak düzenlendi. Tüm hastalar hidroklorokin, indüksiyon tedavisi olarak pulse metilprednisolon sonrası oral prednisolon ve 6 ay-aylık

intravenöz siklofosfamid tedavilerini aldı. Üç hastada mikofenolat mofetil ile idame tedavisi yapıldı. Hastaların ihtiyaçlarına göre nörolojik ve psikiyatrik tedaviler de eklenerek klinik ve laboratuvar bulguları kontrol altına alınarak tüm hastalarda remisyon elde edildi.

Bu çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması sınırlılık oluşturmaktadır. Ancak, nadir görülen jSLE nörolojik tutulum bulgularına dikkat çekmesi açısından önemlidir.

Sonuç olarak; nöropsikiyatrik jSLE ağır bulgularla seyreden ve hastaların hayat kalitesini hem ortaya çıkan semptomlar hem de kronik ve ağır tedavi süreci ile etkileyen bir durumdur. Bulguların erken fark edilerek uygun tedavilerin zamanında başlanması uzun dönemde kronik sekel gelişimini azaltacaktır. NPSLE'li hastaların klinik seyrinin daha net anlaşılabilmesi için prospektif ve daha çok hasta sayısını içeren klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder

Kaynaklar

1. Smith PP, Gordon C. Systemic lupus erythematosus: clinical presentations. *Autoimmun Rev* 2010;10:43-45. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.016>
2. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:345-364. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.03.007>
3. Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009;68:412-415. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.094813>
4. Sahin S, Adrovic A, Barut K, et al. Juvenile systemic lupus erythematosus in Turkey: demographic, clinical and laboratory features with disease activity and outcome. *Lupus* 2018;27:514-519. <https://doi.org/10.1177/0961203317747717>
5. Jeltsch David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol* 2014;10:579-596. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.148>
6. Esdaile JM. Lupus. The disease with a thousand faces. *Union Med Can* 1991;20:357-358.
7. Khajezadeh MA, Zamani G, Moazzami B, Nagahi Z, Mousavi Torshizi M, Ziaee V. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Neurol Res Int* 2018;2018:2548142. <https://doi.org/10.1155/2018/2548142>

8. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>
9. The American college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-AN-R2>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-AN-R2>3.0.CO;2-F)
10. Bader Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 2005;146:648-653. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.045>
11. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008;152:550-556. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.09.019>
12. Gulay CB, Dans LF. Clinical presentations and outcomes of Filipino juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011;9:7. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-9-7>
13. Dung NT, Loan HT, Nielsen S, Zak M, Petersen FK. Juvenile systemic lupus erythematosus onset patterns in Vietnamese children: a descriptive study of 45 children. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012;10:38. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-10-38>
14. Balci S, Ekinci RMK, Karabay Bayazit A, et al. Juvenile systemic lupus erythematosus: a single-center experience from southern Turkey. *Clin Rheumatol* 2019;38:1459-1468. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04433-4>
15. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and longterm outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008;152:550-556. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.09.019>
16. Abdel Hafez MA, Abdel Nabi H. Juvenile systemic lupus erythematosus: onset patterns and short-term outcome in Egyptian children, a single-center experience. *Lupus* 2015;24:1455-1461. <https://doi.org/10.1177/0961203315598016>
17. Hanly JG, Murray B, Urowitz, Li Su, et al. Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1502-1509. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201089>
18. Postal M, Costallat LT, Appenzeller DS. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *CNS Drugs* 2011;25:721-736. <https://doi.org/10.2165/11591670-000000000-00000>
19. Khubchandani RP, Viswanathan V, Desai J. Unusual neurologic manifestations (I): parkinsonism in juvenile SLE. *Lupus* 2007;16:572-575. <https://doi.org/10.1177/0961203307081421>
20. Fernandes H, Brito I. Juvenile systemic lupus erythematosus: neuropsychiatric manifestations. *Acta Reumatol Port* 2012;37:117-125.
21. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Acute psychosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2008;28:237-243. <https://doi.org/10.1007/s00296-007-0410-x>
22. Magro Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup Bekman GM. Management of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current approaches and future perspectives. *Drugs* 2016;76:459-483. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0534-3>
23. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736-745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
24. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2074-2082. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.130476>

Etik kurul onayı: Çalışma için, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi Etik Kurulu'nun, 14.05.2020 tarih ve 8 sayılı onayı almıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

F.A. ve B.Ç.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. F.A. ve T.K. teoriyi geliştirmiş ve gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini F.A. ve E.G. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü F.A., Ö.B. ve B.Ç.A. tarafından yazılmış, N.Ç. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.