

## SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU BİR HASTADA AVASKÜLER FEMUR BAŞI NEKROZU

### AVASCULAR NECROSIS OF FEMORAL HEADS IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTEMATOSUS

G.Demircin,\*E.Boyraz,M.Bülül,Ö.Erdoğan,  
\*\*Y.MuşdaI, \*\*\*L.Memiş,A.Öner

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi Ünitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı,  
\* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı,  
\*\*\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

#### ÖZET

*Avasküler osteonekroz sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalarda tedavi komplikasyonu olarak görülebileceği gibi, antifosfolipid antikor(APA) pozitifliği ile birlikte hastalığın bir komponenti olarak da görülebilir. Bu olgu sunumunda, SLE'li bir hastada avasküler femur başı nekrozu tartışılmıştır. Ondört yaşında evre 4 SLE nefriti tanısı ile izlenen, APA pozitifliği olan kız hastada, tedavinin dokuzuncu ayında gelişen kalça ağrıları nedeniyle yapılan radyografik incelemeler ve kemik sintigr afisi ile "bilateral avasküler femur başı nekrozu" saptandı. Bilateral kalça artroplastisi uygulanan hasta halen remisyonda izlenmektedir. Bu vaka takdimi ile yüksek doz steroid alan SLE'li olgularda, APA pozitifse avasküler osteonekrozun gelişebileceği, tedavi için erken tanının önemli olduğu, tanıda konvansiyonel yöntemlerin yanısıra, kemik sintigr afisinin tanı koydurucu özelliği vurgulanmak istendi.*

**Anahtar kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, avasküler osteonekroz, antifosfolipid antikor**

#### GİRİŞ

Avasküler osteonekroz sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalarda tedavi komplikasyonu olarak gelişebileceği gibi, antifosfolipid antikor (APA) pozitifliği ile birlikte hastalığın bir bulgusu olarak veya vaskulite bağlı meydana gelebilir. Burada evre 4 SLE nefriti tanısıyla tedavi görmekte iken avasküler osteonekroz gelişen APA pozitifliği olan bir hasta takdim edilmektedir.

#### OLGU SUNUMU

Ondört yaşında kız hasta, dört aydır devam eden el parmaklarında ağrı, ateş, yüzde kızarıklık, saçlarda

#### SUMMARY

*In patients with systemic lupus erythematosus (SLE) avascular osteonecrosis can occur either because of a complication of treatment or association with antiphospholipid antibody (APA). In this report, a patient with SLE who developed avascular osteonecrosis is presented. A fourteen year old girl with class 4 SLE nephritis and positive APA had the complaint of hip pain at the 9' month of her treatment. Radiographic investigations and bone scan revealed bilateral avascular osteonecrosis of femoral heads and the patient underwent bilateral hip arthroplasty. We emphasized that the patients with SLE who received high dose steroid and had positive APA, can develop osteonecrosis. Early diagnosis is important for treatment. In addition to conventional methods, bone scan is valuable in early recognition.*

**Key words: Systemic lupus erythematosus, Avascular osteonecrosis, antiphospholipid antibody**

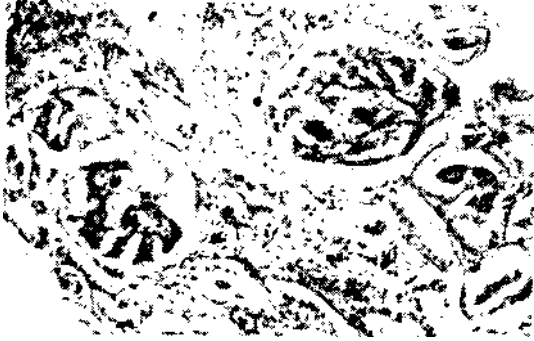
dökülme şikayetleri ile hastaneye yatırıldı. Dört ay önce bölge hastanesinde SLE tanısı alan hastanın bir ay 60mg/gün prednizolon aldığı,azaltılarak kesildiği ve ilaç kesilince şikayetlerinin tekrarladığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde:Ateş 38°C koltuk altı, kan basıncı 80/50mmHg, halsiz, cushingoid görünümde idi. Yüzde malar rash, ağızda aftöz lezyonlar, tüm vücutta makülopapüler döküntü tesbit edildi. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 9.9g/dl, beyazküre 3100/mm<sup>3</sup>, trombosit 123000/mm<sup>3</sup>, periferik kan yayması normal, direkt coombs(+), eritrosit sedimentasyon hızı 128mm/saat, BUN 34.8mg/dl(i), kreatinin 1.37mg/dl(i), Na 145meq/L, K 4.9meq/L,

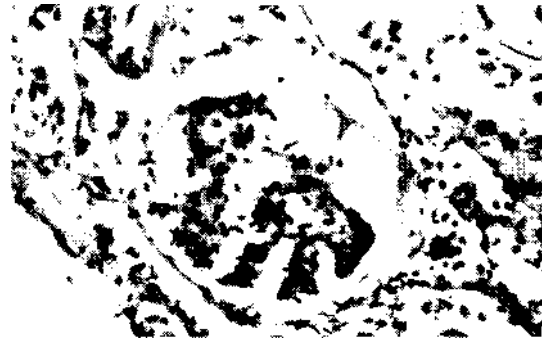
T.protein 6.9g/dl, albumin 3.3g/dl, karaciğer transaminazları normal, kreatinin klirensi 47ml/dk/1.73m<sup>2</sup> bulundu. İdrar tetkikinde dansite:1030, protein +++++, mikroskobik incelemede 6-8 lökosit, 10-12 eritrosit, lökosit silindiri saptandı. Kompleman komponentlerinden C3 50.4mg/dl(83-177 mg/dl), C4 7.8mg/dl(15-45mg/dl); ANA ++, antiDNA 170IU/ml (0-7 IU/ml), anticardiolipin IgG:43 GPL/ml(0-15 GPL/ml), antiSm Ab( - ), antisentromer Ab( - ) idi. Abdominal ultrasonografisi normal olan hastanın ekokardiyografisinde SLE'ye bağlı kardiyomyopatik değişiklikler, sol ventrikül fonksiyonlarında azalma tesbit edildi. Renal biyopside diffüz proliferatif glomerulonefrit (evre 4 lupus nefriti ) saptandı. (Şekil 1,2)

Hastaya birer ay ara ile altı kür intravenöz (i.v) metil prednizolon pulse tedavi (1gr/gün-3gün) verildi. Aralarda oral prednizolon (45mg/gün başlanarak ve tedrici olarak azaltılarak) tedavisi ile devam edildi. Ayrıca hastaya dipridamol (5mg/kg/gün), siklofosfamid (100mg/gün-2ay) ve bitiminde azatioprin (2mg/kg/gün) tedavisi verildi. Daha sonra 15mg/günaşırı oral prednizolon, dipridamol ve azatioprin ile idame tedavisine geçildi. Tedaviye başlandıktan bir ay sonra hastanın böbrek fonksiyonları, üç ay sonra proteinürisi ve yedi ay sonra hematürisi düzeldi.

Tedavinin dokuzuncu ayında hastanın kalça ağrıları başladı. Ön-arka pelvis grafisinde her iki eklem aralığında apikalde daralma,medialde genişleme ile akut inflamasyon bulguları saptandı. Bunun üzerine çekilen kemik sintigrafisinde solda daha bariz olmak üzere bilateral avasküler nekrozun revaskülarizasyon safhası tesbit edildi (Şekil 3). Hastamıza ayrı seanslarda olmak üzere bilateral kalça artroplastisi yapıldı (Şekil 4). Takipte üç yılı dolan hasta idame tedavisi ile halen remisyonunda olarak izlenmektedir.



Şekil 1: İki glomerülde diffüz proliferatif glomerulonefrit görünümü. HEx100



Şekil 2: Glomerülde belirgin hücresel proliferatif gelişim. Lupus nefriti class 4 FIFx100



Şekil 3: Bilateral avasküler nekrozun revaskülarizasyon safhası



Şekil 4: Bilateral kalça artroplastisi sonrası

## TARTIŞMA

Avasküler osteonekroz SLE'de iyi bilinen ancak erken dönemde bulgu vermemesi nedeniyle genellikle geç tanı konulan bir komplikasyondur. Değişik çalışmalarda bu insidans % 2,8-40 arasında bildirilmiştir(1). Hastaların büyük bir kısmı (bir seride %55'i) geç evrede (post-kollaps) başvurduğundan, artroplastı dışında çok az tedavi seçeneği kalmaktadır. Eklemi koruyucu tedaviye erken (pre-kollaps) dönemde başlayabilmek için, osteonekroz gelişmesine neden olan risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve radyolojik incelemelerle asemptomatik vakaların taranması gerekmektedir

SLE'de avasküler nekroz ilk defa 1960'da Dubos tarafından bildirilmiştir. En sık etkilenen femur başı subkondral bölgesi olup, humerus başı,medial femoral kondül, bilek eklemi, el ve ayakların küçük eklemleri de tutulabilir. Genellikle çok sayıda tutulumun birlikte gözlenmesi patogenezinde sistemik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir(1).

Mont ve arkadaşlarının (1) çalışmasında 103 SLE'li hasta klinik ve laboratuvar olarak osteonekroz gelişimindeki risk faktörleri açısından incelenmiştir. Hastaların % 30'da osteonekroz saptanmış olup; bu hastalarda cushingoid vücut yapısı, tromboflebit, vaskulit, sigara içimi ve preeklampsi anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Avasküler nekrozun patogenezinde, intraosseöz dolaşımı bozan obstruksiyonlar sorumlu tutulmaktadır. Obstruksiyonun distalindeki dokularda iskemik nekroz gelişirken, proximalindeki dokularda intraosseöz hipertansiyon ve buna bağlı kompartman sendromu gelişmektedir(2). Steroid tedavisi SLE'de osteonekroz gelişiminde majör risk faktörü kabul edilirken, antifosfolipid antikor pozitifliği ile osteonekroz ilişkisi yönünden literatürde farklı görüşler yer almaktadır. Steroidler bir teoriye göre kemikteki tamiri modifiye ederek, bir başka teoriye göre ise kemik iliğinde yağ dokusunda artışa neden olup, femur başındaki damarları sıkıştırarak osteonekroza neden olmaktadır(3). Doz ve süre arttıkça risk artmakla birlikte, kısa süreli steroid alanlarda ve intra-artiküler enjeksiyon yapılanlarda da görülebilmektedir(4).

Antifosfolipid sendromu kardiyolipin gibi fosfolipidlere karşı antikor bulunması ile karakterizedir ve başlıca tekrarlayan tromboz, trombositopeni, fetal kayıplar ve daha az olmak üzere hemolitik anemi, livedo retikularis, paralizi, diğer nörolojik sendromlara eşlik eder. Antifosfolipid antikorların trombosit ve/veya endotelial hücrelerin yüzey fosfolipidleri ile reaksiyona girip, trombozu önleyici ve aktive edici mekanizmalar arasındaki hassas dengeyi modifiye ederek, ayrıca Protein C'yi inhibe ederek tromboza neden olduğu düşünülmektedir. SLE'de anticardiolipin antikor

prevalansı değişik serilerde %22-54 oranında bildirilmiştir. Anticardiolipin antikorların osteonekroz patogenezindeki rolü tam belli olmamakla birlikte, trombotik vaskülopati gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir(5). Korompilias ve arkadaşlarının(6) çalışmasında 40 osteonekrozlu hastanın 15'inde (%37,5) anticardiolipin antikor pozitif bulunmuştur. İdiopatik osteonekrozlu hastalarla, assosiyede nedensel faktörü olan hastalar arasında anticardiolipin antikor pozitifliği yönünden fark bulunmamıştır, (%28,5'a karşılık %39,4). Anticardiolipin antikorların osteonekrozda yüksek prevalansta görülmesi, bu antikorların trombotik potansiyeli ve osteonekroz gelişimi arasında önemli bir ilişki olduğunu düşündürmüştür.

Houssiau ve arkadaşlarının (7) çalışmasında ise 40 lupuslu hastanın 239 eklemi ve 240 uzun kemiği magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ile incelenerek osteonekroz gelişimine steroid tedavisinin mi, yoksa antifosfolipid antikorların mı neden olduğu araştırılmıştır. Osteonekroz prevalansı yüksek APA titrelili hastalarla, düşük APA titrelili hastalar arasında benzer bulunurken, steroid alan yüksek APA titrelili ve düşük APA titrelili hastalar arasında da hasta başına düşen ortalama osteonekroz sayısında fark bulunmamıştır. SLE'li hastalarda alt ekstremelerde akut osteonekroz prevalansı %37,5 saptanmış ve çok sayıda tutulumla rağmen hastaların çoğu asemptomatik bulunmuştur. Bu çalışmada APA pozitifliği ile osteonekroz prevalansı arasında ilişki saptanmazken, steroid alanlarda prevalans daha yüksek ve iskemik hasar daha yaygın bulunmuştur. APA pozitifliği ile osteonekroz arasında korelasyon bulan çalışmalarda, asemptomatik hastalar sistemik radyolojik incelemeler ile araştırılmadığı için prevalansın daha düşük bulunduğu , bu nedenle bu korelasyonun şüpheli olduğu iddia edilmektedir. Buna ek olarak semptomatik hastalarda düz radyolojik incelemeler normal olsa bile, MRI yapılmadığında osteonekrozun gözden kaçırabileceği öne sürülmektedir.

Burada takdim edilen vakada tromboflebit, sigara içimi ve preeklampsi gibi risk faktörleri bulunmamaktadır. Osteonekrozdan SLE'ye bağlı endarterit ve steroid tedavisinin sorumlu olabileceği, ayrıca APA pozitifliğinin bir risk faktörü olarak olaya katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmektedir.

Bu vaka takdimi ile steroid tedavisi alan ve APA pozitifliği olan SLE'li hastaların osteonekroz yönünden riskli olduğunun bilinmesi, erken tanı ve tedavi için şüphe edilen vakalarda konvansiyonel yöntemlerin yanısıra kemik sintigrafisi, MRI gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulması gerekliliği vurgulanmak istendi.

#### **KAYNAKLAR**

1. Michael AM, Glueck CJ. Risk factors for osteonecrosis in SLE. *J Rheumatol* 1997;24(4):654-662.
2. Simkin PA, Gardner GC. Osteonecrosis: Pathogenesis and Practicalities. *Hospital Practice* March 15 ,1994,73-84
3. Zizic TM, Marcoux C, Hungerford DS. Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1985;79:596-604.
4. Asherson RA, Liste F. Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in SLE. *J Rheumatol* 1993;20(2):284-288.
5. Cameron JS and Frompton S. The "antiphospholipid syndrome" and the "lupus anticoagulant" *Pediatr Nephrol* 1990;4:663-678
6. Korompilias AV, Gilkeson GS. Anticardiolipin antibodies and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthopedics* 1997;345:174-180
7. FA Houssiau, Toukap AN. MRI detected avascular osteonecrosis in SLE: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *Br J Rheumatol* 1998;37:448-453