Basılı ISBN: 978-625-395-272-3
Elektronik ISBN: 978-625-395-271-6

# ÇOCUK ROMATOLOJİSİ PRATİĞİNDE

## NADİR OLGU ÖRNEKLERİ

**Editör**
Prof. Dr. Betül Sözeri

Türkiye Klinikleri

NOVARTIS

Çocuk Romatoloji Derneği

“Novartis'*in koşulsuz destekleriyle hazırlanmıştır.”*

Türkiye Klinikleri

# Çocuk Romatolojisi Pratiğinde
## Nadir Olgu Örnekleri

**Editör**
Prof. Dr. Betül Sözeri
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Pediatrik Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

**Bu çalışmada; redaksiyon ve dizgi-tasarım Türkiye Klinikleri tarafından gerçekleştirilmiştir.**
**Çalışmanın içeriğinden yazarı, ilan ve reklamlarından Novartis sorumludur.**

**Yayın Hakkı**
Türkiye Klinikleri Çocuk Romatolojisi Pratiğinde Nadir Olgu Örnekleri'nde
yayımlanan yazılar, resim, şekil ve tablolar yayımcının yazılı izni olmadan
kısmen veya tamamen herhangi bir vasıta ile basılamaz, çoğaltılamaz.
Ayrıca içeriğin dijital formunun bir bölümü ya da tamamı hiçbir web sitesine eklenemez ve yayımlanamaz.
Bilimsel amaçlarla (kaynak göstermek kaydıyla) özetleme ve alıntı yapılabilir.
Türkiye Klinikleri yayınları halka açık yerlerde satılamaz.

**Yayımcı**
Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık
Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş adına
İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü:
Prof. Dr. Hikmet Akgül
Yönetim Yeri: Türkocağı Caddesi No: 30 06520 Balgat Ankara/Türkiye
Tel: 0 312 286 56 56 • Faks: 0 312 220 04 70
e-posta: info@turkiyeklinikleri.com
web: www.turkiyeklinikleri.com
Sertifika No: 48768

**Basıldığı Yer**
Print&Smile Teknoart Digital Ofset Reklamcılık Matbaacılık
İthalat İhracat Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.
Cevizlidere Mah. 1288. Sokak No:1/1 Çankaya/Ankara/Türkiye
Sertifika No: 47644

**Basılı ISBN:** 978-625-395-272-3
**Elektronik ISBN:** 978-625-395-271-6

**Mayıs 2024, Ankara**

# İçindekiler


5 **OLGU 1**
**Aicardi–Goutières Sendromlu Bir Olgu: *SAMHD1* Mutasyonu**
Didem ÖZTÜRK, Banu ÇELİKEL ACAR

8 **OLGU 2**
**Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Servikal Adenit Sendromunda Tedaviye Dirençli Nadir Bir Olgu**
Gülşah KILBAŞ, Semra AYDURAN, Serkan TÜRKUÇAR, Selçuk YÜKSEL

11 **OLGU 3**
**Sistemik Lupus Eritematozusun Nadir Bir Prezentasyonu: Protein Kaybettiren Enteropati**
Batuhan KÜÇÜKALİ, Özlem SÜMER COŞAR, Hakan ÖZTÜRK, Ödül EĞRİTAŞ GÜRKAN, Deniz GEZGİN YILDIRIM

14 **OLGU 4**
**Palpabl Purpuranın Nadir Bir Nedeni: Granülomatöz Polianjitis**
Bengisu MENENTOĞLU, Figen ÇAKMAK, Nuray AKTAY AYAZ

19 **OLGU 5**
**Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı Olgu Sunumu**
Elif KILIÇ KÖNTE, Nergis AKAY, Ümit GÜL, Mehmet YILDIZ, Özgür KASAPÇOPUR

21 **OLGU 6**
**İki Kardeşte Görülen Nadir Bir Hastalık: C1qC Eksikliğine Bağlı Monogenik Lupus**
Elif ARSLANOĞLU AYDIN, Serdar CEYLANER, İlknur BAĞRUL, Esra BAĞLAN, Semanur ÖZDEL

26 **OLGU 7**
**NLRP3 İlişkili Otoinflamatuar Hastalık-Ağır Form Tanılı Bir Olgu Sunumu**
Aslıhan UZUN BEKTAŞ, Rana İŞGÜDER, Zehra KIZILDAĞ KARABACAK, Burçin İŞCAN, Şevket Erbil ÜNSAL

28 **OLGU 8**
**CDC42'de Heterozigot c.556C>T; p.Arg186Cys Varyantına Bağlı NOCARH Sendromlu Olgu Sunumu**
Aydan YEKEDÜZ BÜLBÜL, Sümeyra ÖZDEMİR ÇİÇEK, Ayşenur PAÇ KISAARSLAN, Ekrem ÜNAL

30 **OLGU 9**
**Klinik Yelpazenin Farklı Yüzleri: Adenozin Deaminaz 2 Eksikliği**
Zeynep BALIK, Özge BAŞARAN, Yelda BİLGİNER, Seza ÖZEN

33 **OLGU 10**
**Santral Sinir Sistemi Vaskülitinde Nadir Bir Neden, Spondiloenkondrodisplazi: Olgu Sunumu**
Ramazan Emre YİĞİT, Betül SÖZERİ

# Editörden

Sevgili meslektaşlarım,

Bu kitap, çocuk romatolojisi alanında nadir görülen hastalıklar konusunda bir rehber niteliğindedir. Çocuk romatolojisi, her ne kadar tıbbın bir alt dalı olarak genellikle az bilinen ve anlaşılan bir alansa da bu kitap, nadir görülen hastalıkların tanı ve tedavisi konusunda bir kılavuz olarak hizmet etmeyi hedeflemektedir. Her bir bölüm, belirli bir nadir hastalığa odaklanarak, klinik özelliklerini, tanı yöntemlerini ve tedavi seçeneklerini detaylı bir şekilde ele almaktadır.

Bu kitabın hazırlanmasında, alanında uzman birçok hekim ve araştırmacının katkıları büyük önem taşımaktadır. Onların deneyimleri ve bilgileri, bu kitabın okuyucularına fayda sağlayacak kapsamlı bir kaynak olmasını sağlamıştır.

Nadir hastalıkların teşhisi ve tedavisi genellikle zorlu ve karmaşıktır. Bu nedenle, bu kitabın hem sağlık profesyonelleri hem de hastalar için nadir hastalıkların anlaşılmasına ve yönetimine katkıda bulunacağını umuyoruz.

Son olarak, bu kitabın oluşturulmasına katkı sağlayan herkese içten teşekkürlerimi sunmak isterim. Umarım bu kitap, nadir hastalıklarla ilgili bilgiye erişimde bir dönüm noktası olur ve hastaların yaşam kalitesini artırma konusunda önemli bir kaynak olur.

Saygılarımla,

**Prof. Dr. Betül Sözeri**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Pediatrik Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

# Olgu 1

## Aicardi–Goutières Sendromlu Bir Olgu: *SAMHD1* Mutasyonu

Didem ÖZTÜRK[1], Banu ÇELİKEL ACAR[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET Aicardi-Goutières sendromu (AGS), interferon 1'in (IFN) düzenlenmesindeki bozukluk nedeniyle ortaya çıkan, monogenik otoinflamatuar nadir bir hastalıktır. Erken başlangıçlı ensefalopati, bazal ganglionlarda kalsifikasyonlar, beyaz madde anormallikleri, beyin atrofisi, pleositoz, beyin omurilik sıvısında ve serumda yüksek IFN-α seviyeleri, AGS'nin karakteristik özellikleridir. Burada 9 aylıktan itibaren spastik tetraparezik serebral palsi [cerebral palsy (CP)] tanısı ile takip edilen ve CP ile uyumlu olmayan regresif seyir, kamptodaktili ve eritrosit sedimantasyon hızında yükseklik nedeniyle değerlendirilerek AGS5 tanısı konulan bir olguyu sunmaktayız.

Aicardi-Goutières sendromu (AGS), interferonların (IFN) düzenlenmesindeki bozukluk nedeniyle gelişmektedir ve değişen derecelerde otoimmün ve otoinflamatuar bulgularla karakterizedir.[1] AGS başlangıçta konjenital TORCH (toksoplazmoz, kızamık, sitomegalovirüs ve herpes) enfeksiyonlarını taklit eden, serolojik olarak negatif olan hastalarda psödo-TORCH sendromu olarak tanımlamıştır. Klinik olarak farklı sistemleri tuttuğu için oldukça geniş yelpazede farklı semptomlar görülür.[1,2] Tanımlanan *TREX1* (AGS1), *RNASEH2A* (AGS2), *RNASEH2B* (AGS3), *RNASEH2C* (AGS4), *SAMHD1* (AGS5), *ADAR1* (AGS6) ve *IFIH1* (AGS7) mutasyonu ile ilişkili 7 alt tipi bulunmaktadır.[1,2] Burada 9 aylıktan itibaren spastik tetraparezik CP tanısı ile takip edilen *SAMHD1* mutasyonu saptanan bir olguyu sunmaktayız.

## Olgu Sunumu

Altı yaşındaki kız hasta, el parmaklarında hareket kısıtlılığı ile kliniğimize yönlendirildi. Öyküsünden 9 aydan itibaren CP tanısıyla takip edildiği, eklem şikayetleri ve tetkiklerinde eritrosit sedimantasyon hızında (ESH) yükseklik olması nedeniyle, çocuk romatolojisi polikliniğine yönlendirildiği öğrenildi. İki yaşında parmaklarında şişlik ve ağrının başladığı, yaşı büyüdükçe eklemlerinde sertlik ve fonksiyon kaybının geliştiği belirtildi. Özgeçmişinde 3.200 g olarak miadında doğmuş, yenidoğan döneminde normal olup 6 aylıkken oturamama ve yüksek sesle ağlama nedeniyle değerlendirilip, 9 aylıkken motor gerilik nedeniyle spastik tetraparezik CP tanısı almıştı. Anne ve baba, teyze çocukları olup, annenin nedeni bilinmeyen 2 ölü doğumu bulunmaktaydı. Hastamızın sağlıklı 2 kardeşinin bulunduğu, babanın 23 yaşındaki, akraba evliliğinden doğan kuzeninin CP tanılı olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde boy kısalığı belirgin olup, kısa boynu, dudak kenarlarının aşağı doğru olduğu ve hipertelorizmi saptandı. El ve ayak parmak eklemlerinde kontraktürlerin geliştiği (kamptodaktili), nörolojik değerlendirmesinde 4 ekstremitede tonus artışı, derin tendon reflekslerinin canlı alındığı, desteksiz oturabildiği ancak bağımsız yürüyemediği görüldü (Resim 1). Tam kan sayımı, kan biyokimyası normaldi. ESH: 29 mm/saat (Normal sınırı: 0-20), TSH: 7,93 mU/L (Normal sınırı: 0,64-6,27), sT4: 1,04 ng/dL (Normal sınırı: 0,86-1,4) olarak saptandı.

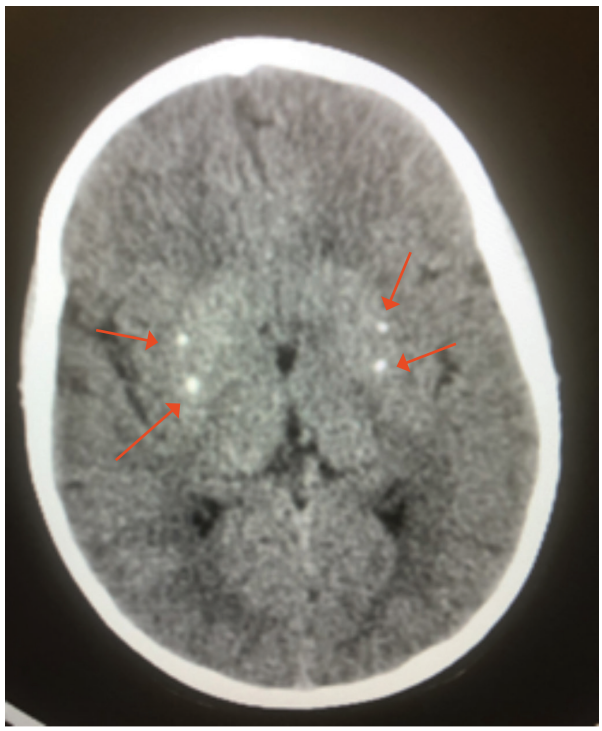
CP ile uyumlu olmayan regresif seyir, kamptodaktili ve ESH yüksekliği nedeniyle interferonopati düşünülerek çekilen beyin bilgisayarlı tomogra-

**Resim 1.** El ve ayak parmaklarında kontraktür ve kamptodaktili.



fisinde, bilateral lentiform nükleus ve sağ frontal beyaz cevherde punktat kalsifikasyonlar saptandı (Resim 2). Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde; bilateral serebral hemisferlerde, periventriküler, supraventriküler beyaz cevherde, sentrum semiovale düzeyinde ve subkortikal beyaz cevherde T2A ve FLAIR sekansında hiperintens, yer yer birbirine komşu ve birleşme eğilimi gösteren çok sayıda nodül saptandı (Resim 3). Tüm ekzom sekanslama [whole exome sequencing (WES)] analizi ile *SAMHD1* genindeki c.490C>T (p.Arg164X) homozigot mutasyon saptandı. Vaskülopati açısından yapılan beyin manyetik rezonans (MR) anjiyografisi ve göz muayenesi normaldi. Tofasitinib başlanan hastanın izlemde total motor kapasitesinde artış olduğu, 4 ekstremite üzerinde kalkabildiği ve nörolojik regresyonun durduğu görüldü.

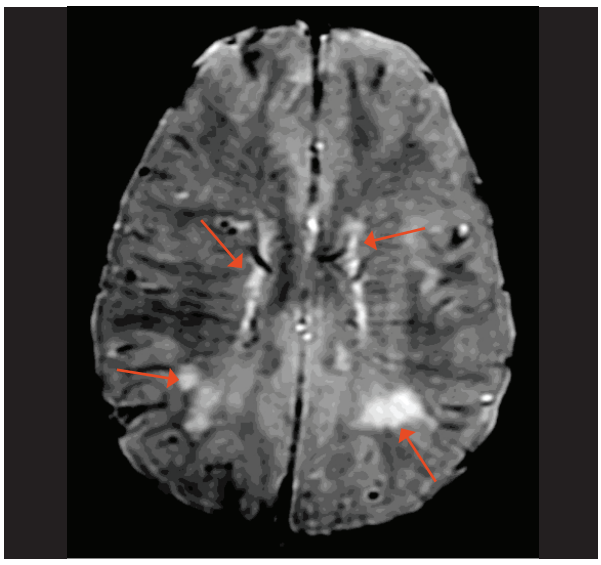
**Resim 2.** Beyin bilgisayarlı tomografisinde bilateral lentiform nükleusta punktat kalsifikasyonlar.

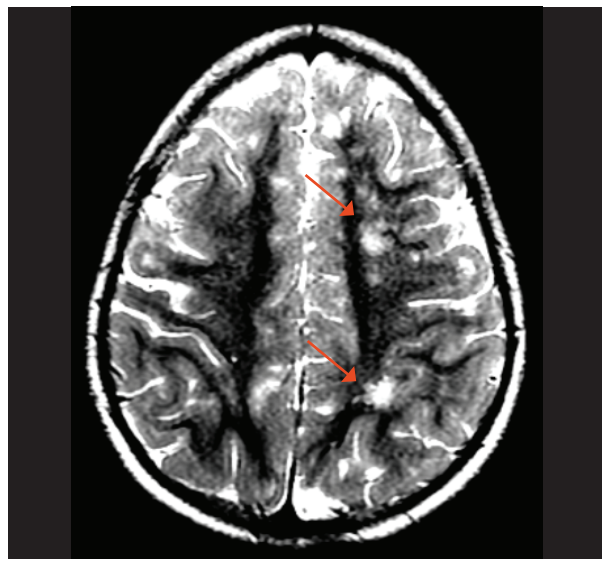


## Tartışma

Aicardi-Goutières sendromunun alt tiplerinde olan AGS5, *SAMHD1* mutasyonu sonucu oluşmaktadır. *SAMHD1*'in deoksinükleozid trifosfatları hidrolize ettiği ve ayrıca DNA tamirinde rol oynadığı düşünülmektedir ancak nükleaz işlevi kesin gösterilememiştir.[2] AGS5, nadir görülen bir hastalık olup semptom ve bulguları oldukça heterojendir. Farklı mutasyonların, çevresel ve diğer genetik faktörlerin fenotipi etkilediği düşünülmektedir. *SAMHD1* mutasyonu olan hastalarda; glokom, artropati, chilblain lezyonları, oral ülserler, inme, intrakranial vaskülopati, intrakranial kalsifikasyonlar, lökoensefalopati, serebral atrofi, beyaz cevher hastalığı, hipotiroidizm gibi bulgular ortaya çıkabilmektedir.[1,3] AGS'nin nadir görülmesi ve semptomların heterojenliği tanı gecikmesine yol açmaktadır. İntrauterin

**Resim 3.** Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral beyaz cevherde yaygın nodüler lezyonlar.





tanı alan hastalar olduğu gibi erişkin dönemde tanı alan hastalarda bulunmaktadır. Yine semptomların heterojenliği göz önüne alındığında, aynı mutasyon olan hastalarda farklı bulgular gelişebileceği düşünülmektedir. Thiele ve ark. aynı mutasyona sahip olmasına rağmen farklı klinik bulguları olan ve farklı yaşlarda semptomatik hale gelen 4 kardeşi bildirdiler.[4] *SAMHD1* mutasyonu sıklıkla; vasküler oklüzyon, anevrizma, moyamoya sendromu, inme gibi serebral vaskülopati ile ilişkili bulunmuştur. Hastamızda, vasküler hastalık düşündürecek MR anjiyografi bulgusu saptanmamıştır.[5] Bu da hastalığın heterojen yapısına işaret etmektedir. Yine de serebral mikrovaskülopatinin normal MR anjiyografi varlığında dışlanamayacağı da unutulmamalıdır.

Şüphelenilen olgularda klinik tanı yanında, beyin omurilik sıvısında IFN artışının gösterilmesiyle ve WES ile tanı konulabilmektedir. Tedavide IFN-$\alpha$ ve IFNAR'a karşı monoklonal antikor olan sifalimumab ve anifrolumab, janus kinaz inhibitörleri olan tofasitinib, barisitinib ve ruksolitinib ile ters transkriptaz inhibitörleri kullanılmaktadır.[6] Tosilizumab ile tedavi edilen olgular da bulunmaktadır.[7]

Sonuç olarak, nörolojik hastalıklar ile takipli hastalarda beklenenden farklı seyir, kamptodaktili, cilt lezyonları, kas iskelet sistem bulguları saptanırsa AGS ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Birçok nadir hastalıkta olduğu gibi, AGS tanısının konulabilmesi için multidisipliner yaklaşım ve hastalığın farkındalığının artırılması şarttır.

## Kaynaklar


1. d'Angelo DM, Di Filippo P, Breda L, Chiarelli F. Type I Interferonopathies in children: an overview. Front Pediatr. 2021;9:631329. PMID: 33869112; PMCID: PMC8044321.
2. Crow YJ, Stetson DB. The type I interferonopathies: 10 years on. Nat Rev Immunol. 2022;22(8):471-83. PMID: 34671122; PMCID: PMC8527296.
3. Oleksy B, Mierzewska H, Tryfon J, Wypchło M, Wasilewska K, Zalewska-Miszkurka Z, et al. Aicardi-Goutières Syndrome due to a SAMHD1 mutation presenting with deep white matter cysts. Mol Syndromol. 2022;13(2):132-8. PMID: 35418820; PMCID: PMC8928195.
4. Thiele H, du Moulin M, Barczyk K, George C, Schwindt W, Nürnberg G, et al. Cerebral arterial stenoses and stroke: novel features of Aicardi-Goutières syndrome caused by the Arg164X mutation in SAMHD1 are associated with altered cytokine expression. Hum Mutat. 2010;31(11):E1836-50. PMID: 20842748; PMCID: PMC3049152.
5. Ramesh V, Bernardi B, Stafa A, Garone C, Franzoni E, Abinun M, et al. Intracerebral large artery disease in Aicardi-Goutières syndrome implicates SAMHD1 in vascular homeostasis. Dev Med Child Neurol. 2010;52(8):725-32. PMID: 20653736.
6. Dell'Isola GB, Dini G, Culpepper KL, Portwood KE, Ferrara P, Di Cara G, et al. Clinical spectrum and currently available treatment of type I interferonopathy Aicardi-Goutières syndrome. World J Pediatr. 2023;19(7):635-43. PMID: 36650407; PMCID: PMC10258176.
7. Henrickson M, Wang H. Tocilizumab reverses cerebral vasculopathy in a patient with homozygous SAMHD1 mutation. Clin Rheumatol. 2017;36(6):1445-51. PMID: 28289923; PMCID: PMC5486483.

# Olgu 2

## Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Servikal Adenit Sendromunda Tedaviye Dirençli Nadir Bir Olgu

Gülşah KILBAŞ[1], Semra AYDURAN[1], Serkan TÜRKUÇAR[1], Selçuk YÜKSEL[2]

[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji BD, Denizli, Türkiye
[2]Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji BD, Çanakkale, Türkiye

**ÖZET** Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit [periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA)] sendromu, tekrarlayan ateş nöbetleri ile karakterize edilir ve özellikle ailesel Akdeniz ateşi yaygınlığının yüksek olmadığı bölgelerde çocuklarda en sık görülen periyodik ateş sendromu olarak kabul edilir. PFAPA sendromunda ataklar sırasında kortikosteroid tedavisi etkilidir, ancak kolşisin ve simetidin gibi sürekli tıbbi tedavi seçenekleri de mevcuttur, ancak bilinen en etkili tedavi yöntemi tonsillektomidir. Bu olgu sunumu, 4 aylıkken tekrarlayan ateş atakları yaşayan, 20 aylıkken PFAPA tanısı konulan ve uygulanan tüm tedavilere yanıt vermeyen bir PFAPA hastasını ele almaktadır. Hastanın ataklar sırasında kortikosteroid tedavisine yanıtı olmuştu, ancak steroidle tedavi edilen hastalarda beklenildiği gibi, atak süreleri kısalmış ve daha yüksek steroid dozlarına ihtiyaç duyulmuştur. Tonsillektomi sonrasında bile ataklar devam etmiş ve 6 ay boyunca kolşisin kullanılmıştır. Ardından, 2 mg/kg/gün anakinra ve ardından aylık 4 mg/kg kanakinumab tedavisi de fayda sağlamamıştır. Klasik tedavilere direnç, PFAPA vakalarında nadiren bildirilir. Antiinterlökin-1 tedavisine direnç ise daha da nadirdir ve bu direncin nedenini anlamak için daha büyük hasta gruplarında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** PFAPA sendromu; interlökin-1β; anakinra; kanakinumab; tonsillektomi

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit [periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA)] sendromu, nedeni bilinmeyen, düzenli aralıklarla tekrarlayan ateş nöbetleriyle karakterize poligenik/multifaktöriyel otoinflamatuar bir bozukluktur.[1] Hastalık genellikle 5 yaşından önce başlar. Ateşli nöbetlere farenjit, servikal lenfadenopati ve/veya aftöz stomatitten en az biri eşlik eder. Nadiren karın ağrısı, baş ağrısı, bulantı, kusma, artralji, döküntü gibi belirtiler de bulunabilir. Bu belirtiler ateşin sona ermesiyle birlikte kaybolur.[2,3] Dünya çapında ailesel Akdeniz ateşi [familial Mediterranean fever (FMF)] için yüksek endemik bölgeler hariç tekrarlayan ateşe neden olan en yaygın sendromdur.[4] Hastalığın patogenezi ile ilgili çalışmalarda PFAPA'nın etiyolojisinde enfeksiyöz ve otoimmün mekanizmalar üzerinde durulmuş ancak tam nedeni henüz aydınlatılamamıştır. Bilinmeyen bir tetikleyici ile öncelikle inflamazom aracılı doğal immün sistemin aktive olduğu, bunu T hücre aracılı adaptif immün yanıtın takip ettiği öne sürülmektedir. Hastalığın kendi kendini sınırlaması, kortikosteroid tedavisine dramatik yanıtı, mevsimsel özellik göstermemesi enfeksiyon hastalığı olasılığını güçlü bir şekilde azaltır. Diğer taraftan PFAPA atakları sırasında proinflamatuar sitokin [interlökin (IL)-1β, IL-18, IL-6] aktivasyonunun varlığı, PFAPA tonsillerinde erken gelişim aşamasındaki T lenfositlerinin ve T hücre kemoatraktanlarının artmış sayıları immün sistemdeki düzensizliği desteklemektedir.[2,5,6] Ataklar sırasında kompleman, IL-1 ilişkili ve interferon (IFN) tarafından indüklenen genlerin ekspresyonunda artış bildirilmiştir.[7] Hastalığın tedavisinde akut atakta kortikosteroidler etkilidir ancak, atak sıklığında artışa neden olabilir. Simetidin, kolşisin diğer seçenekler arasındadır.[8] Tonsillektomi bilinen en etkin tedavi yöntemidir.[9] Patogenezden yola çıkarak hastalığın kliniğinde rol oynayan IL-1β'nın blokajı PFAPA tedavisinde özellikle dirençli vakalarda yeni ufuklar açmaktadır.[7] Bu yazıda PFAPA sendromunda tedavi direnci olan bir olgudan bahsedilecektir.

## Olgu Sunumu

Dört yaşında kız hasta, 20 aylıkken tekrarlayan ateş atakları olması nedeniyle çocuk romatoloji

polikliniğine başvurdu. Yaşamın 4. ayında başlayan, 1 yaşına kadar 2 ay arayla olan, 1 yaşından sonra da 15 günde bir tekrarlayan ve 3-7 gün süren ateş atakları mevcuttu. Mevsimsel özellik göstermeyen ataklar; 40 °C ateş, genellikle eşlik eden oral aft ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği ile karakterizeydi. Mevcut bulgular ile başvurularında üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile tekrarlayan oral ve parenteral antibiyotik kullanımı öyküsü vardı. Öz geçmişinde ateş atakları nedeniyle mükerrer hastane yatışları dışında özellik yoktu. Soy geçmişinde ise babada 5 yaşında kadar, dayıda 12 yaşa kadar tekrarlayan ateş öyküsü olduğu öğrenildi. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Başvuru fizik muayenesinde genel durumu iyi, sistem muayeneleri olağan, büyüme gelişmesi yaşıtlarıyla uyumluydu. Daha önce takip edildiği merkezde periyodik ateş, oral aft ve CRP yüksekliği nedeniyle öncelikle PFAPA düşünülmüş ve atak sıralarında steroid tedavileri verilmiş. Ancak atak süreleri kısalmış ve tekrarlamalar devam etmiş. Hastanın ilk başvurusunda öyküsü de göz önünde bulundurularak otoinflamatuar hastalıklar açısından genetik analiz gönderildi ve kolşisin tedavisi 0,5 mg/gün dozuyla başlandı. Bu süreçte otoinflamatuar hastalık dışında neden olabilecek immün yetmezlik, enfeksiyöz ve hematolojik hastalıklar açısından değerlendirilen hastada immünglobulinler, tam kan sayımı, periferik yayma, viral seroloji tetkiklerinde özellik yoktu. Atak sıralarında da mükerrer değerlendirilen hastaya 1 mg/kg dozunda metilprednizolon uygulanımlarında yanıt alındığı gözlendi. Atak sırasında kortikosteroid ve sürekli kolşisin tedavisine başlandı. Otoinflamatuar panelde (*MEFV, MVK, NLRP3, NLRP12, NLRP7, TNFSFR1A, NOD2, ELANE, HAX1, IL-1RN, IL-10, IL-10RA, IL-10RB, IL-36RN, LPIN2* genleri) mutasyon tespit edilmedi. İzlemin 6. ayında atak ile başvurusunda daha öncesinde tespit edilmeyen, mezokardiyak odakta 3/6 pansistolik üfürüm mevcuttu. Ekokardiyografide mitral yetersizlik (MY) tespit edilmesi, yeni gelişen üfürüm ve ateş olması nedeniyle enfektif endokardit açısından değerlendirildi, ancak izlemde 2 günde ateşin gerilemesi, kültürlerde etken tespit edilmemesi ve ek klinik bulgu olmaması nedeniyle bu tanıdan uzaklaşıldı, MY'nin konjenital olduğu düşünüldü. Hastanın seri ekokardiyografik incelemelerinde vejetasyon hiçbir zaman saptanmadı. Enalapril, bisoprolol ve furosemid tedavisi başlanarak çocuk kardiyoloji ünitesince takibe alındı. Tonsillektomiye yönlendirilen olgunun bu süreçte tedavisi atakta kortikosteroid uygulanması ile sürdürüldü. İzlemin 1. yılında kolşisin tedavisi ve tonsillektomiden fayda görmeyen hastaya anakinra (anti-IL-1) tedavisi başlandı ve klasik tedavilere rağmen 2-3 haftada bir atakları devam etmesi nedeniyle tüm ekzom analizi yapıldı ve klinik ile uyumlu bir mutasyon saptanmadı. Atakta 2 doz kullanılan anakinra ile de yanıt alınamadı. Bunun üzerine kanakinumab 50 mg/ay başlandı, 6 aylık kanakinumab tedavisi rağmen ateşli atakları devam etti. Kanakinumab tedavisi kesilerek yurt dışı kolşisin (colchicine opocalcium) tedavisi 0,5 mg/gün dozunda başlandı. Atak arası dönemlerde asemptomatik olan hastanın büyüme gelişmesi normal ilerledi. PFAPA açısından kolşisin tedavisi devam etmekte olan hastanın atakları sürmekte ve ataklar sırasında 2 mg/kg/doz steroid uygulanmaya devam edilmektedir. Son dönemdeki ataklarda bir gün ara ile 2 doz steroid gereksinimi olmaktadır. Hastada ülkemizde bulunmadığı için simetidin tedavisi uygulanmamıştır.

## Tartışma

PFAPA alevlenmeleri ile ilişkili aktif T hücrelerinin periferik dokulara toplanması IL-1β/-18 aracılığıyla gerçekleşmektedir. Ayrıca IL-1β ateş, nötrofili ve yüksek akut faz reaksiyonunu indükleyen bir uyarıcı rolündedir.[10] Ateşli PFAPA ataklarında, asemptomatik dönemlere ve kontrol gruplarına kıyasla IL-6 ve IFN-gama serum konsantrasyonlarında önemli bir artış olurken, IL-1β, tümör nekroz faktör (TNF)-alfa ve IL-12p70 seviyeleri kontrol grubundakilerden belirgin şekilde daha yüksektir. Asemptomatik dönemde de IL-1β, IL-6, TNF-α ve IL-12p70 serum konsantrasyonları kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde artmıştır. Antiinflamatuar sitokin IL-4 ise PFAPA hastalarında serumda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. PFAPA sendromunda hem ataklı hem de ataksız dönemlerde proinflamatuar sitokin aktivasyonu ve azalmış antiinflamatuar yanıt mevcuttur.[11] Bu nedenle, IL-1β bu sendromda terapötik bir hedef haline gelmiştir. Literatürde az sayıda çocuk ve erişkin hastada dirençli vakalarda IL-1 blokajı uygulanmıştır.[7,10,12-14] Anakinraya yeterli tedavi yanıtı alınamayan erişkin başlangıçlı PFAPA hastalarına

kanakinumab tedavisi uygulanmış ve tam remisyon elde edilmiştir.[12,14] Diğer taraftan bir olgu sunumunda, FMF nedeniyle kanakinumab tedavisi almakta olan bir çocukta ilave olarak PFAPA tanısı konulmuş, ancak kanakinumab tedavisine rağmen ataklarının devam ettiği bildirilmiştir. Sunulan bu çocuk hasta sonradan tonsillektomi ile remisyona girmiş ve kanakinumab tedavisi kesilmiştir.[13] Bu vakalarda IL-1 blokajına yanıt alınamamasının bir nedeni daha yüksek doz veya daha kısa aralıkla ilaç uygulanımı gereksinimi olabilir. Bir diğer neden olarak da IL-1 bloke olurken diğer proinflamatuar sitokinler aracılığıyla inflamasyonun devam ettiği düşünülebilir. Umut verici olsa da şu ana kadar IL-1β inhibitörleri ile elde edilen sonuçlar çok az vakayla sınırlıdır. Daha büyük hasta gruplarında daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Ayrıca PFAPA sendromunun kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğu ve IL-1 blokerleri ile tedavinin maliyet ve etkinliği göz önünde bulundurulduğunda bu tedavinin seçilmiş vakalarda uygulanması gerekmektedir.

## Kaynaklar


1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr. 1987;110(1):43-6. PMID: 3794885.
2. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. Rheumatol Int. 2019;39(6):957-70. PMID: 30798384.
3. Gardner NJ. PFAPA syndrome in children. JAAPA. 2023;36(10):1-5. PMID: 37751263.
4. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. Rheumatol Int. 2019;39(1):29-36. PMID: 30019226.
5. Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: a review of the pathogenesis. Curr Rheumatol Rep. 2016;18(4):18. PMID: 26984802.
6. Dytrych P, Krol P, Kotrova M, Kuzilkova D, Hubacek P, Krol L, et al. Polyclonal, newly derived T cells with low expression of inhibitory molecule PD-1 in tonsils define the phenotype of lymphocytes in children with periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. Mol Immunol. 2015;65(1):139-47. Erratum in: Mol Immunol. 2015;66(2):428. Petra, Dytrych; Petra, Krol; Michaela, Kotrova; Daniela, Kuzilkova; Petr, Hubacek; Ladislav, Krol; Rami, Katra; Ondrej, Hrusak; Zdenek, Kabelka; Pavla, Dolezalova; Tomas, Kalina; Eva, Fronkova [Corrected to Dytrych, Petra; Krol, Petra; Kotrova, Michaela; K. PMID: 25656804.
7. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(17):7148-53. PMID: 21478439; PMCID: PMC3084055.
8. Amarilyo G, Rothman D, Manthiram K, Edwards KM, Li SC, Marshall GS, et al; CARRA PFAPA Consensus Treatment Plan Workgroup. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. Pediatr Rheumatol Online J. 2020;18(1):31. PMID: 32293478; PMCID: PMC7157990.
9. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). Cochrane Database Syst Rev. 2019;12(12):CD008669. PMID: 31886897; PMCID: PMC6953364.
10. Cantarini L, Vitale A, Galeazzi M, Frediani B. A case of resistant adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome responsive to anakinra. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(4):593. PMID: 22931584.
11. Stojanov S, Hoffmann F, Kéry A, Renner ED, Hartl D, Lohse P, et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. Eur Cytokine Netw. 2006;17(2):90-7. PMID: 16840027.
12. Lopalco G, Rigante D, Vitale A, Caso F, Iannone F, Cantarini L. Canakinumab efficacy in refractory adult-onset PFAPA syndrome. Int J Rheum Dis. 2017;20(8):1050-1. PMID: 26200174.
13. Soylu A, Yıldız G, Torun Bayram M, Kavukçu S. IL-1β blockade in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: case-based review. Rheumatol Int. 2021;41(1):183-8. PMID: 31324971.
14. Sopeña B, Araújo O, Freire M, Barrera-López L, Hernández-Rodríguez J. Efficacy of canakinumab in a patient with adult-onset glucocorticoid-resistant periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. Mod Rheumatol Case Rep. 2023;7(1):276-9. PMID: 35639987.

# Olgu 3

## Sistemik Lupus Eritematozusun Nadir Bir Prezentasyonu: Protein Kaybettiren Enteropati

Batuhan KÜÇÜKALİ[1], Özlem SÜMER COŞAR[2], Hakan ÖZTÜRK[2], Ödül EĞRİTAŞ GÜRKAN[2], Deniz GEZGİN YILDIRIM[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Romatoloji, Ankara, Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji, Ankara, Türkiye

Sistemik lupus eritematozus (SLE) kronik, otoimmün ve multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın patofizyolojisinde otoimmüniteye yol açan, immün sistem aktivitesinde geniş çapta bir bozulma ve doku hasarına neden olan inflamasyon bulunmaktadır.[1] Cilt, eklem, böbrek, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu farklı paternlerde görülebilmektedir. Klinik prezentasyonun bu denli geniş bir yelpazede olmasının nedeninin hastalığın birçok farklı moleküler yolak üzerinden gelişmesi olduğu düşünülmektedir.[1]

SLE hastalarının %50'ye yakını hastalık sürecinde GİS ile ilişkili semptomlar yaşayabilmektedir.[2] Bu bulguların bir kısmı SLE ilişkili gastrointestinal tutulum dışında ilaç yan etkileri veya hastalık sürecinde gelişen patolojilere sekonder gelişebilmektedir.[2] SLE'de GİS tutulumunun sıklığı bu nedenle tam bildirilemese de %40 civarında olduğu düşünülmektedir.[2] SLE, GİS'in her bölümünü etkileyebilir, ancak en sık oral kaviteyi etkileyen bulgular görülmektedir.[2] İnce bağırsak ve kolon etkilenimi ise nadir görülmektedir. İnce bağırsak ve kolon etkilenimi psödoobstrüksiyon veya protein kaybettiren enteropati (PKE) olmak üzere 2 şekilde prezente olabilir.[2]

Lupus ilişkili protein kaybettiren enteropati [lupus protein-losing enteropathy (LUPLE)] küçük vaka serileri şeklinde tanımlanmış nadiren görülen bir SLE bulgusudur.[3] Bu tutulum genellikle erişkin ve kadın cinsiyette şiddetli ödem ve proteinüri olmaksızın saptanan hipoalbuminemi ile karakterizedir.[3] Bu nadir tutulum özellikle protein kaybının öncelikle GİS kaynaklı olduğunun gösterilmesi ve ardından diğer sık sebeplerin araştırılmasını gerektirdiğinden, tanı süreci uzun ve zorlu olmaktadır. Bu vaka sunumunda SLE'nin ilk bulgusu olarak PKE ile başvuran bir kız çocuk paylaşarak, çocuk romatologlarının ve çocuk gastroenterologlarının bu ender ve zorlu tutulum hakkında farkındalıklarını artırmayı amaçladık.

## Olgu Sunumu

Yedi yaş 2 aylık kız hasta 8 ay önce başlayan ishal, karın ağrısı ve ayak bileklerinde ödem sebebiyle PKE tanısı alıyor ve PKE etiyolojisinin araştırılması amacıyla başvuruyor. İshali kansız ancak mukuslu ve günde 5-6 defa olacak şekilde başlıyor ve ishaline eş zamanlı başlayan tam lokalize edemediği karın ağrısı eşlik ediyor. Bu şikayetlerin 3 haftayı bulması üzerine yatırıldığı dış merkezde ayak bileklerinde ödem, mide bulantısı kusma ve el parmaklarında hareket ettirememe ve parmak uçlarında kızarıklık gelişiyor. Enfeksiyöz bir mikroorganizma gösterilememesi ve antibiyotik tedavisine yanıtsız olması, ciddi elektrolit imbalansı ve proteinüri olmaksızın gelişen ve albumin infüzyonu gerektiren hipoalbuminemi nedeniyle yapılan endoskopi ve kolonoskopisinde kolonda diffüz aktif kolit saptanıyor ve alınan biyopsi örneklerinin patolojisinde midede ve ince bağırsaklarda villus atrofisi ve kolonda kriptit ve kript apsesi görülüyor ancak granülom gösterilemiyor. İnflamatuar bağırsak hastalığı ön planda düşünülerek hastaya kortikosteroid (KS) ve mesalazin tedavileri başlanıyor ve tam yanıt alınıyor, ancak KS azaltma şeması tanının 3. ayında tamamlanıp, KS tedavisi tamamen kesildikten 2 gün sonra hastanın tekrar ishal ve karın ağrısı başlıyor. Hasta ileri merkez olarak Gazi Üniversitesine yönlendiriliyor. Hastanın patoloji preparatları yeniden değerlendirildiğinde mide, duodenum ve ileumda yaygın lenfoplazmositer infiltrasyon, kolonda aktif kolit ve kriptite ek olarak

saptanıyor ve PKE ön tanısı ile ileri incelemelere başlanıyor.

Hastanın fizik muayenesinde; vücut sıcaklığı 36,2 derece, vital bulguları yaşıyla uyumlu, oral mukozada bir adet milimetrik boyutta aftöz lezyon, batın distandü saptanıyor. Hastanın boyu 116 cm (10 p) ve kilosu 21 kg (10-25 p) olarak ölçülüyor. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bir bulguya rastlanmıyor. Hastanın detaylı sorgusunda ağzında yılda 5 defa aft çıktığı, iz bırakmadan 7-10 gün içerisinde iyileştiği, son 6 ayda %15 kilo kaybının olduğu ve ayak bileklerinde ağrı ve şişlik olduğu ancak kendiliğinden geçtiği öğreniliyor. Raynaud fenomeni, döküntü, kas güçsüzlüğü, saç dökülmesi olmadığı hastanın ailesi tarafından bildiriliyor. Hastamızın öz geçmişinde 4 yaşında rutin kontroller sırasında saptanan hipotiroidisinin olduğunu ve levotiron tedavisi altında tiroit fonksiyon testlerinin normal sınırlarda seyrettiği ve hipotiroidiye yönelik bulgusunun olmadığı öğreniliyor. Soy geçmişe bakıldığında 2 kardeş olduğu ve ailede annesinde Hashimoto hastalığı olması dışında bilinen hastalık olmadığı bildiriliyor.

Hastamızdan, PKE etiyolojisini aydınlatmak amacıyla, enfeksiyöz mikroorganizmalara yönelik seroloji testleri ve kültürler, sağ kalp yetersizliğine neden olabilecek kardiyak patolojileri değerlendirmek için elektrokardiyografi ve ekokardiyografi, hepatik vasküler patolojileri değerlendirmek için portal ve hepatik Doppler ultrasonografi, mezenterik sarkoidoz ve tüberküloz ile sklerozan mezenterit ve retroperitoneal patolojiler açısından kontrastlı batın tomografisi, Whipple hastalığı ve primer intestinal lenfanjiyektazi ve otoimmün enteropati açısından biyopsi materyallerinin patolojik olarak yeniden değerlendirilmesi ile eş zamanlı olarak SLE açısından hastanın değerlendirilmesi planlanıyor. Romatolojik değerlendirmelerin tümü normal sınırlarda saptanırken, hgb 10 g/dL, beyaz küre 9.900/uL, lenfosit sayısı 2.900/uL, direkt coombs pozitif saptanıyor ve periferik yaymasında sferositoz normokromik normositler görülüyor. Antinükleer antikoru (ANA) ince granüler ve yer yer kromozomal boyanma gösteren 1/160 titrede pozitif saptanırken, ANA panelinde antinükleozom antikor ve antiproliferatif hücre nükleer antijeni pozitifliği bulunuyor. Plazma C3 düzeyi 27,2 mg/dL (74-152) saptanırken C4 düzeyi (<0,074 g/L, laboratuvar sınırı: 0,1-0,4) ölçülemeyecek düzeyde düşük saptanıyor. Anti-ds DNA düzeyi ise 296,1 ile yüksek bulunuyor. Eritrosit sedimentasyon hızı 15 mm/st, C-reaktif protein ise 4 mg/L (0-5) olacak şekilde normal sınırlarda görülüyor ve hasta bu bulgular ve laboratuvar sonuçlarıyla EULAR/ACR 2019 SLE sınıflama kriterlerinden 2 klinik kriter ile 22 puan alıp karşılayarak da desteklenen SLE ve ince bağırsak ve kolon tutulumuyla PKE tanısı alıyor.[4] SLE'nin diğer sistem tutulumlarının değerlendirilmesi amacıyla akciğer grafisi, yürüme testi, DLCO ve göz hastalıkları değerlendirmesi ile antifosfolipid antikorlarının taraması planlanıyor. Ek olarak, hastamızın erken yaşta bulgu vermesi, ilk başvurusunda chilblain lezyonları düşündüren parmak uçlarında kızarıklık görülmesi nedeniyle monogenik SLE araştırması amacıyla genetik inceleme de yapılması planlanmıştır ve sonuç beklenmektedir. Hastamıza yüksek protein ve orta zincirli trigliserit içeren diyet, 0,5 mg/kg/gün KS, azatioprin ve hidroksiklorokin tedavileri başlandı. KS tedavisi tedavinin 1. ayından itibaren tedrici azaltıldı. Hastamızın, tedavinin 3. ayındaki kontrolünde herhangi bir şikayeti yoktu ve SLE'ye yönelik laboratuvar değerlerinde düzelme gözlenmişti.

## Tartışma

SLE ilişkili PKE çok nadir ve tanı süreci zorlu bir hastalıktır. Tüm SLE hastaları içerisinde yaklaşık olarak %1-3'ünde görülmektedir.[5] Patofizyolojisi tam aydınlatılamamakla birlikte en çok kabul gören hipotezler mezenterik ve intestinal damar vasküliti ile kompleman ve sitokin aracılı vazodilatasyondur.[5] Genellikle 30 veya 40'lı yaşlarındaki kadınlarda görülür.[3,5] LUPLE hastalarının yarısının ilk başvurusu PKE ile olur.[3,5] Klinik bulgular proteinüri olmayan ödem, asit, plevral efüzyon, karın ağrısı, kusma ve ishaldir. Bu bulgular klasik SLE prezentasyonundan farklı olması sebebiyle, ilgili hekimlerin aklına SLE tanısının gelmesini geciktirebilir. Özellikle şiddetli ishale rağmen gaitada kan görülmemesi önemli bir ipucu olabilir.[5] SLE tanısından yıllar sonra da LUPLE görülebilir. İlk başvurusu LUPLE olan vakalarda malar döküntü, fotosensitivite, SLE nefriti, lökopeni daha az görülürken, artrit ve hemolitik anemi sıktır.[5] Protein kaybının sebebi araştırılırken Tc-$^{99m}$ albumin sintigrafisi veya fekal alfa-1 antitripsin klirens testi ile

bağırsaktan kaynaklı bir kaybın olduğunun gösterilmesi tanıya yardımcı olabilir. LUPLE hastalarına sintigrafi çekilmesi durumunda hastaların çoğunda ince bağırsaktan kaynaklı bir protein kaybı olduğu görülür.[5] Kolonoskopi ve endoskopi bulguları spesifik olmamakla birlikte, mukozal kalınlaşma, gastrit ve duodenit görülebileceği gibi hastaların %50-60'ında normal saptanabilir.[5] Biyopsi patolojisinde ise sıklıkla inflamatuar hücre infiltrasyonu görülmekle birlikte mukozal ödem ve lenfanjiyektazi görülebilir veya patolojik inceleme tamamen normal sınırlarda saptanabilir.[5] Laboratuvar tetkikleri ise klasik SLE bulgularıyla benzerdir, LUPLE'ye spesifik bir antikor yoktur.[5]

Sonuç olarak, LUPLE tanısında klinik şüphe, laboratuvar bulguları, özellikle protein kaybının diğer sebeplerinin araştırılması ve endoskopi ile kolonoskopi görüntüleri ve biyopsi patoloji sonuçlarının multidisipliner bir şekilde değerlendirilmesi çok önemlidir.

## Kaynaklar


1. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets. Ann Rheum Dis. 2023;82(8):999-1014. PMID: 36792346.
2. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 1999;38(10):917-32. PMID: 10534541.
3. Zheng WJ, Tian XP, Li L, Jing HL, Li F, Zeng XF, et al. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of the clinical features of fifteen patients. J Clin Rheumatol. 2007;13(6):313-6. PMID: 18176138.
4. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019;71(9):1400-12. PMID: 31385462; PMCID: PMC6827566.
5. Al-Mogairen SM. Lupus protein-losing enteropathy (LUPLE): a systematic review. Rheumatol Int. 2011;31(8):995-1001. PMID: 21344315.

# Olgu 4

## Palpabl Purpuranın Nadir Bir Nedeni: Granülomatöz Polianjitis

Bengisu MENENTOĞLU[1], Figen ÇAKMAK[2], Nuray AKTAY AYAZ[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji BD, İstanbul, Türkiye
[2]Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji, İstanbul, Türkiye

On yedi yaşında kız hasta, döküntü, karın ağrısı, eklem ağrısı ve halsizlik yakınması ile polikliniğe başvurdu.

### Olgu Sunumu

Anamnezde hastanın 6 ay önce bilateral alt ekstremitelerde basmakla solmayan palpabl purpura ve şiddetli karın ağrısı yakınması ile başvurduğu Çam ve Sakura Şehir Hastanesinde immünglobulin (Ig)A vasküliti gastrointestinal tutulum tanısıyla ve 2 mg/kg metilprednizolon tedavisiyle serviste izlenildiği öğrenildi. Laboratuvar tetkiklerinde akut faz reaktanlarında yükseklik saptanan hastanın idrar tetkiklerinde hematüri-proteinüri görülmemiş. Normotansif seyreden hastanın akciğer grafisinde ve batın ultrasonografisinde özellik izlenmemiş. Taburculuk sonrası poliklinik takiplerinde steroid azaltma sırasında karın ağrısı ve miyalji yakınmaları olmuş, tekrar doz yükseltilerek olası etiyolojiler açısından istenilen ANA, anti-dsDNA, C3, C4 düzeyleri normal, pr3-ANCA düzeyi yüksek bulunmuş ve takibe alınmış, 3. ayda steroid tedavisi kesilmiş.

İlk yakınma başlangıcından 6 ay sonra, 2 haftadır devam eden şiddetli karın ağrısı, miyalji, kanlı burun akıntısı ve döküntü şikayetiyle İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Polikliniğine başvurdu.

### Öz Geçmiş

Hasta miadında, G5P5 anneden, 3.350 g ağırlığında sezaryen ile doğmuş. Postnatal adaptasyon sorunu olmayan hastanın nöromotor gelişimi yaşına uygun seyretmiş. İlk 6 ay sadece anne sütü ile beslendiği ve 2 yaşına kadar anne sütü almaya devam ettiği öğrenildi. Aşıları Sağlık Bakanlığı programına uygun olarak yapılmış. IgA vasküliti gastrointestinal tutulumu nedeniyle 1 kez servis yatışı yapılmış, geçirilmiş operasyon öyküsü yok.

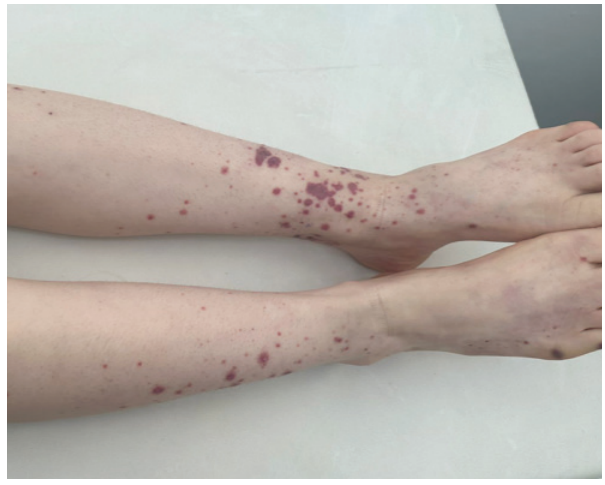
### Soy Geçmiş

Anne 53 yaşında sağlıklı, baba 63 yaşında ve sağlıklı idi. Anne ve baba arasında akrabalık yok. Hastanın 24 yaşında sağlıklı, 22 yaşında kolestaz ve epilepsi nedeniyle takipli, 20 yaşında sağlıklı 3 erkek kardeşi mevcut. Ailede bilinen romatolojik hastalık öyküsü yok.

### Fizik Muayene

Başvurusunda genel durumu orta-kötü, mukozaları kuru, vital bulguları stabildi. Tartısı 29. persentilde, boyu 39. persentildeydi. Kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, nörolojik sistem muayeneleri doğaldı. Patolojik boyutta lenfadenopati yoktu. Batında yaygın hassasiyeti vardı, defans-rebound yoktu. Hepatosplenomegalisi saptanmadı. Bilateral alt ekstremitede ve gluteal bölgede basmakla solmayan palpabl purpura (Resim 1) ve bilateral üst ekstremitede, sağ el 3. parmakta belirgin nekrotik döküntüleri mevcuttu (Resim 2). Hastada "semer burun" (saddle nose) görünümü dikkat çekmekteydi (Resim 3).

**Resim 1.** Bilateral alt ekstremitede palpabl purpura.



**Resim 2.** Sağ el 3. parmakta nekrotik döküntü.



**Resim 3.** Semer burun deformitesi (üstteki fotoğraf hastalıktan 1 yıl önce çekilmiş, alttaki ise servis takiplerinde çekilmiştir)




## Laboratuvar Bulguları, Radyolojik ve Patolojik Değerlendirme

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde akut faz reaktanlarında yükseklik saptandı, kan testlerinin ayrıntılı sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Tam idrar tahlilinde +2 proteinüri, spot idrar protein/kreatinin: 1,1 saptandı.

Üst ekstremitedeki nekrotik döküntüleri nedeniyle yapılan üst ekstremite Doppler ultrasonografide tromboz lehine bulgu saptanmadı. Karın ağrısına yönelik yapılan abdomen ultrasonografinin normal sınırlarda olduğu görüldü.

**Tablo 1.** Laboratuvar sonuçları.

| | |
|---|---|
| **Kan sayımı** | |
| Eritrosit, $10^6$/mm$^3$ | 3,82 |
| Hemoglobin, g/dL | 10,2 |
| Hematokrit, % | 33,2 |
| MCV, fL | 76 |
| Lökosit, /mm$^3$ | 13.300 |
| Trombosit, /mm$^3$ | 456.000 |
| **Biyokimya** | |
| Kreatinin, mg/dL | 0,51 |
| Üre, mg/dL | 32,25 |
| AST, U/L | 19,7 |
| ALT, U/L | 4,1 |
| CRP, mg/L | 195 |
| Prokalsitonin, ng/mL | 0,04 |
| **Koagülasyon testleri** | |
| aPTT, sn | 28,9 |
| PT, sn | 13,4 |
| Fibrinojen, mg/dL | 376,7 |
| Protrombin aktivitesi, % | 80,4 |
| INR | 1,13 |
| **Diğer tetkikler** | |
| RF IU/mL | 74,6 |
| ANA | - |
| Anti-dsDNA | - |
| c-ANCA | - |
| p-ANCA | - |
| Mpo-ANCA | - |
| Pr3-ANCA | 190 u/mL |

**Toraks bilgisayarlı tomografide (BT)** prevasküler, sağ paratrakeal milimetrik kaba kalsifikasyonlar, sol akciğer alt lob anterolateral segmentte subplevral yerleşimli nonspesifik milimetrik boyutlu nodül izlendi. İnceleme alanına giren dalakta birkaç adet düzensiz sınırlı hipodens alan görüldü ve bu görüntü splenik infarkt sekeli olarak yorumlandı.

**Paranazal sinüs BT**'de sağ maksiller sinüs duvarı bilateral konkalar ve etmoid hücrelerde kemik dansitesi azalmış, yaygın erozif değişiklikler ve sağ maksiller sinüs mediyal duvarı büyük oranda izlenmediği görüldü. Sol frontal sinüs dışında tüm paranazal sinüsler sinüzit ile uyumlu görünüm saptandı (Resim 4).

**Batın manyetik rezonans anjiyografide** abdominal aorta, her iki ana iliyak arter, çölyak trunkus ve dalları, superior ve inferior mezenterik arter ve dalları, her iki renal arter patent ve normal kalibrasyondadır. Dalak orta kesim lateralde ve anterior polünde subkapsüler yerleşimli düzensiz sınırlı hipointens alanlar, splenik infarkt sekeli ile uyumlu görünümdedir. Sağ böbrek orta kesim mediyalde üçgen şeklinde geniş tabanı subkapsüler kontrastlanmayan 6 mm genişlikte parankim alanı fokal renal infarkt lehine değerlendirildi.

Cilt biyopsisinin patolojik değerlendirilmesinde nötrofilik infiltrasyon izlendi, lökositoklastik vaskülit ile uyumlu görünüm saptandı, immünkompleks birikimi görülmedi. Nazal biyopsinin patolojik değerlendirilmesinde ise nötrofilleri de içeren mikst tip yaygın iltihabi hücre infiltrasyonu ve vasküler yapıların da etkilendiği nekrotizan granülom görüldü.

**Resim 4.** Paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi.



## Ayırıcı Tanı

Enfeksiyonlar (özellikle mikobakteri, mantar ya da helmintler gibi granülomatöz vaskülit yapabilenler), maligniteler, sarkoidoz, Ig-G4 ilişkili hastalık ve kronik granülamatöz hastalık benzer tabloya neden olabilir. Pulmoner-renal sendroma neden olan antiglomerüler bazal membran hastalığı, sistemik lupus eritematozus, miks bağ doku hastalığı ve IgA vasküliti de ayırıcı tanıda yer almaktadır.[1]

## Klinik Seyir-Tedavi

Hastaya granülomatöz polianjit (GPA) tanısıyla (tanı kriterleri Tablo 2'de verilmiştir) pulse metilprednizolon 3 gün verildi, sonrasında 2 mg/kg metilprednizolon ile devam edildi.[2] Ekstremite periferindeki nekrotik lezyonları nedeniyle intravenöz

**Tablo 2.** Granülomatöz polianjit tanı kriterleri.

| **Pediatrik Granülomatöz Polianjit Sınıflama Kriterleri (2008 Ankara PReS/EULAR/PRINTO Sınıflaması)** |
|---|
| 6 kriterden en az 3'ünün olması gerekir |
| **1. Histopatoloji** |
| Arter duvarında veya perivasküler veya ekstravasküler alanda olan granülomatöz inflamasyon |
| **2. Üst solunum yolu tutulumu** |
| Kronik pürülan/kanlı nazal akıntı veya rekürren epistaksis/krutlanma/granülomata |
| Nazal septum perforasyonu veya semer burun deformitesi |
| Kronik/rekürren sinüzit |
| **3. Laringotrakeobronşiyal stenoz** |
| Subglottik, trakeal veya bronşiyal stenoz |
| **4. Akciğer tutulumu** |
| Direkt grafide veya tomografide nodül, kavite ya da sabit infiltrat varlığı |
| **5. ANCA pozitifliği** |
| İmmünfloresan (c-ANCA, p-ANCA) veya ELISA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) ile |
| **6. Böbrek tutulumu** |
| Proteinüri: 24 saatlik idrarda >0,3 g proteinüri veya sabah spot idrarındaki albümin: kreatinin oranının >30 mmol/mg |
| Hematüri ya da eritrosit silendirleri: >5 eritrosit veya eritrosit silendirleri veya dipstickte >2+ hematüri |
| Nekrotizan pauci-immün glomerülonefrit |

iloprost infüzyonu başlandı. Hastanın hayatı tehdit eden organ tutulumu olması nedeniyle 7 doz terapötik plazma değişimi uygulandı, sonrasında siklofosfamid 750 mg/m$^2$/gün uygulandı. Genel durumu iyi olan, nekrotik döküntüleri gerileyen hasta taburcu edildi ve ayaktan takibe alındı.

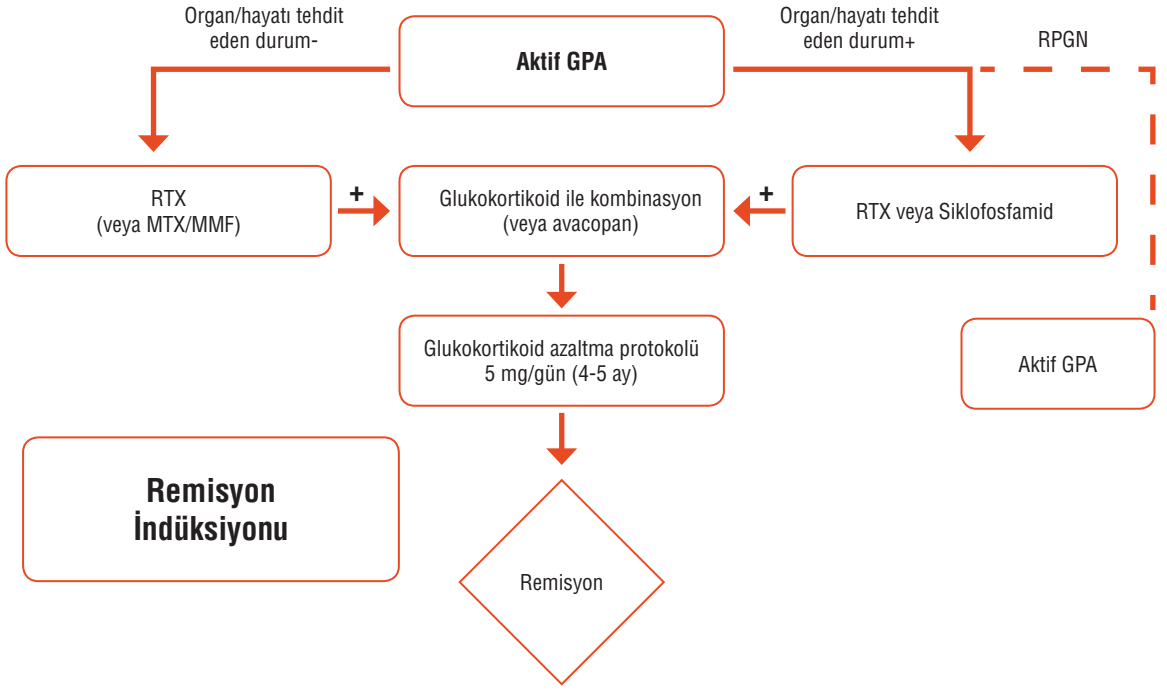
GPA, çocukluk döneminde ANCA ilişkili vaskülit grubun içinde yer alan hastalıklardan en sık görülenidir, insidansı 1,2/100.000'dir. Çocuklarda kız cinsiyette ve yaşamın 2. dekadında sık görülür. Hastalığın başlangıcında genellikle ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi konstitüsyonel, nonspesifik semptomlar eşlik eder. Çocuklarda üst-alt solunum sistemi ve böbrekler en sık etkilenir.

ANCA ilişkili vaskülitlerde tedavi yaşamı tehdit eden organ tutulumunun varlığına göre belirlenir. Yaşamı tehdit eden/etmeyen belirtiler Tablo 3'te verilmiştir. Remisyon indüksiyonu ve remisyon idamesinde kullanılan tedavi seçenekleri Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.[3]

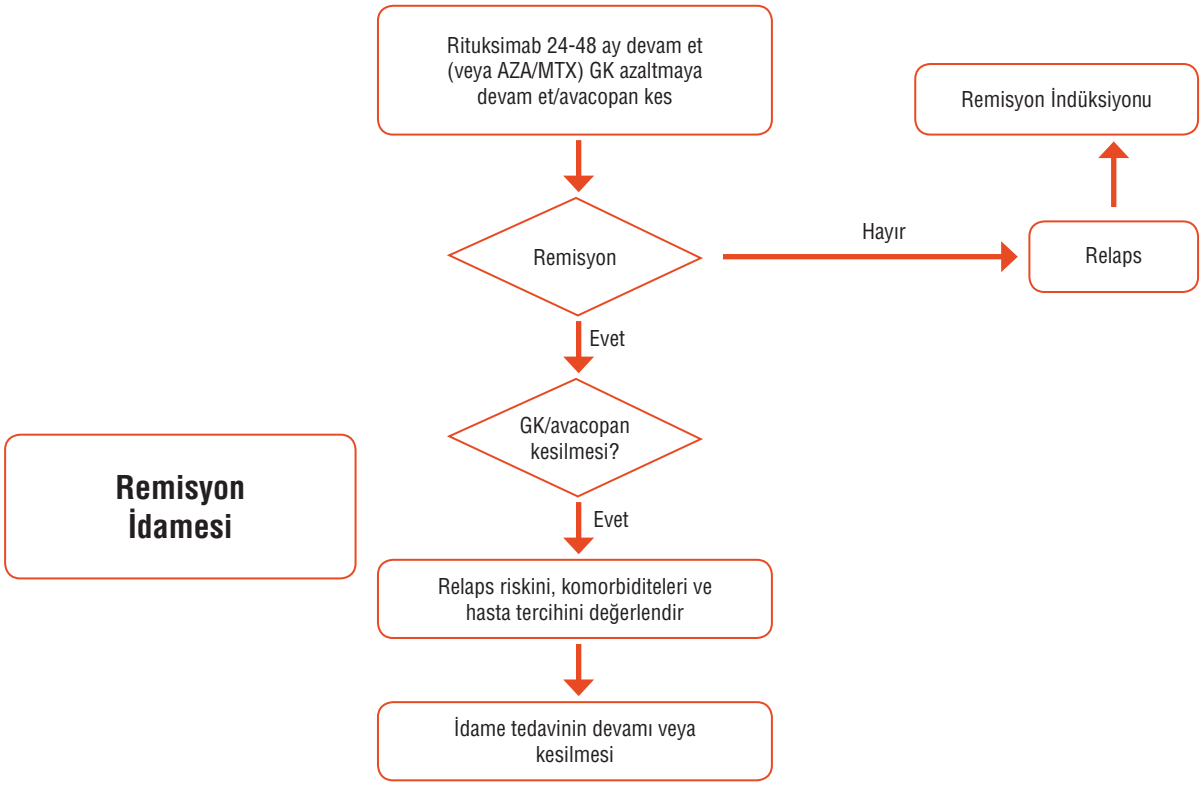
**Tablo 3.** Granülomatöz polianjitte organ tutulumları sınıflaması.

| Organ/Yaşamı tehdit eden belirtiler | Organ/Yaşamı tehdit etmeyen belirtiler |
|---|---|
| Glomerülonefrit | Kemik tutulumu (erozyon) veya kıkırdak çökmesi veya koku alma bozukluğu veya sağırlık olmaksızın burun ve paranazal hastalık |
| SSS tutulumu | |
| Kardiyak tutulum | |
| Mononöritis multipleks | Ülserasyon olmadan cilt tutulumu |
| Pulmoner hemoraji | Miyozit (sadece iskelet kası) |
| Retro-orbital tutulum | Kavitasyon olmayan pulmoner nodüller |
| Mezenterik tutulum | Episklerit |

**Şekil 1.** Remisyon indüksiyonunda tedavi seçenekleri.



**Şekil 2.** Remisyon idamesinde tedavi seçenekleri.




## Kaynaklar


1. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2024 2;83(1):30-47. PMID: 36927642.
2. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis. 2010;69(5):798-806. PMID: 20413568.
3. de Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative. Rheumatology (Oxford). 2019;58(4):656-71. Erratum in: Rheumatology (Oxford). 2020;59(4):919. PMID: 30535249.

# Olgu 5

## Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı Olgu Sunumu

Elif KILIÇ KÖNTE[1], Nergis AKAY[1], Ümit GÜL[1], Mehmet YILDIZ[1], Özgür KASAPÇOPUR[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Son yıllarda biyolojik ajanların kullanımının artmasıyla birlikte sistemik juvenil idiyopatik artrit (sJİA) tanılı hastalarda; makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve MAS ilişkili komplikasyonlarda belirgin iyileşmeyle birlikte mortalitede azalma sağlandı. Buna karşılık 2013'ten önce nadir görülen, sJİA'lı hastalarda şiddetli ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden kronik akciğer hastalıklarında son 10 yılda bir artış bildirilmektedir.[1,2] Sunacağımız olguda, dirençli sJİA ile izlemde 7 yaşında kız hastanın takibinde gelişen pulmoner komplikasyonlardan ve tedavi sürecinden bahsedilmesi planlandı.

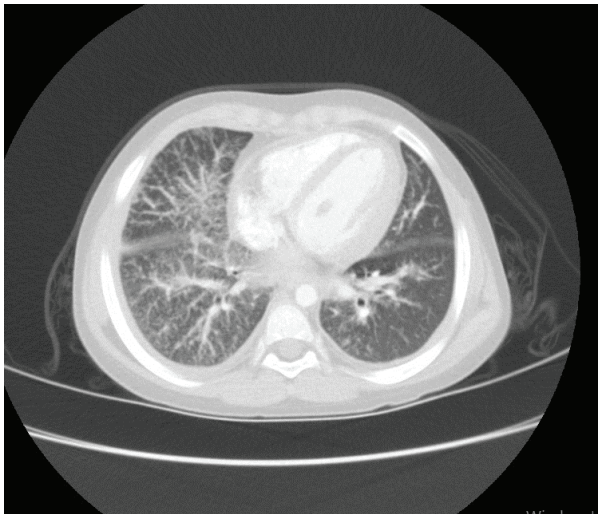
### Olgu Sunumu

Yedi yaşında kız hasta; uzamış ateş (>5 gün), ürtikeryal döküntü, artralji, C-reaktif protein yüksekliği (123 mg/L), sedimantasyon yüksekliği (42 mm/saat) ve ferritin yüksekliği (619 ug/L) ile sJİA tanısı alarak izleme alındı. Metilprednizolon 2 mg/kg/gün dozunda verildikten sonra metotreksat 10 mg/hafta ve prednizolon 10 mg/gün tedavilerine devam edildi. Ancak transaminaz yüksekliği nedeniyle metotreksat tedavisi kesilerek tedavisine 5 mg/kg/ay dozunda kanakinumab eklendi. Kronik kaşıntılı dermatit şikayeti dışında klinik inaktif olan hastanın, cilt lezyonlarının lokal tedavilere yanıtsız olması üzerinde biyopsi uygulandı. Biyopsi sonucu nonspesifik dermatit bulguları olarak raporlandı. Steroid azaltma şemasına başlanan hasta; kanakinumab tedavisinin 4. ayında; ateş, öksürük, sol akciğer bazalde solunum seslerinde azalma ve akciğer grafisinde plevral efüzyon bulgusu olması üzerine sJİA alevlenmesi, parapnömonik efüzyon ön tanılarıyla hastaneye yatırıldı. Takibinde dirençli ateşi ve solunum sıkıntısı devam etti. Kanakinumab altında MAS gelişen hastanın ferritin değeri >40.000 ug/L'ye kadar çıktı. Beş doz pulse steroid ve günde 2 kez 5 mg/kg anakinra tedavisi altında stabilize edildi. Otoinflamatuar panel, WES sekans analizi, NLRC-4 ve immünolojik tetkikleri normal sonuçlandı. Kanakinumab tedavisi sonrası toplamda 2 kez MAS atağı ve 4 kez sistemik alevlenme geçiren hasta kanakinumab yanıtsız kabul edildi. Tedavisine siklosporin 2,5 mg/kg/gün, metilprednizolon 0,5 mg/kg/gün ve anakinra 5 mg/kg/gün ile devam edilen hastanın uzun süre steroid kullanımı sebebiyle "cushingoid" görünümü mevcuttu. Yeni gelişen çomak parmak varlığı (Resim 1) ve akciğer grafisinde şüpheli infiltrasyon nedeniyle toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Toraks BT sonucu interstisyel akciğer hastalığı ile uyumlu gelen (Resim 2), bronkoalveolar lavajında (BAL) alveolar makrofaj hakimiyeti bulunan ve BAL patolojisinde-mikrobiyolojisinde üreme bulunmayan hasta sJİA'ya ikincil interstisyel akciğer hastalığı tanısı aldı ve tedaviye 4 mg/gün barisitinib eklendi. Tedavisine baricitinib 4 mg/gün, anakinra 5 mg/kg/gün, siklosporin 2,5 mg/kg/gün ve metilprednizolon 0,5 mg/kg/gün ile devam edilen hastanın akciğer bulgularında ilerlemesinin ve enfeksiyonla tetiklenen sistemik alevlenmelerinin

**Resim 1.** Çomak parmak görünümü.



**Resim 2.** Toraks bilgisayarlı tomografisinde interstisyel akciğer hastalığı bulguları.



devamı üzerine HLA-DRB1-15 test edildi ve sonuç pozitif olarak raporlandı. Bu bulgulara dayanarak hastaya antiinterlökin (IL)-1 ile ilişkili ilaç döküntüsü, eozinofili ve sistemik semptomlar [drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)] sendromu tanısı kondu. RegiSCAR skorlaması 6 olarak sonuçlandı (kesin DRESS tanısı için >5 olmalı). Anakinra tedavisi kesildi ve hastaya tofasitinib eklenerek siklosporin dozu 5 mg/kg/güne ve prednizolon dozu 2 mg/kg/güne çıkarıldı. Güncel tedavileri sonrası izleminde, bir atağında sitomegalovirüs reaktivasyonunun dökümente edildiği ancak diğerlerinde sebebi bilinmeyen viral triggeri bulunan toplamda 4 kez sistemik alevlenme geçirdi. Hasta anakinra kesimi sonrası MAS atağı yaşamadı ve akciğer fonksiyonlarında kötüleşme olmadı.

## Tartışma

sJİA'da pulmoner tutulum; asemptomatik plevral efüzyondan interstisyel akciğer hastalığı veya diffüz alveolar hemorajiye kadar değişen spektrumda görülür.[2] Tanısında radyolojik görüntüleme (PAAC, HRCT), solunum fonksiyon testleri, bronkoskopi ve gerekirse akciğer biyopsisi yer alır.[1] Literatürde sJİA ilişkili interstisyel akciğer hastalığı risk faktörleri arasında; 2 yaş altı başlangıç, tekrarlayan MAS atakları, biyolojik ajanlara karşı advers reaksiyon, yüksek IL-18 seviyeleri, RF pozitifliği, lenfopeni, hiperferritinemi, lenfadenopati, hepatosplenomegali, trizomi 21 ve Kabuki sendromu yer alır.[3,4] Tanıda altın standart görüntüleme tekniği HRCT'dir. DRESS sendromu, T hücre ilişkili gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur. Sebep olan ilacın başlanmasını takiben 2-8 hafta içinde başlayan ateş, lenfadenopati, makülopapüler döküntü, eozinofili ve sistemik tutulum görülür. Çocuklarda gastrointestinal sistem tutulumu sıktır. İnsan lökosit antijeni [human leukocyte antigen (HLA)] DRB1*15 gen polimorfizminin anti-IL-1, IL-6 ilişkili DRESS sendromunda görülme sıklığı artmıştır.[2,5] Biyolojik tedavi altında tekrarlayan MAS atakları geçiren, sJİA bulgularına ek pulmoner tutulum gibi başka bir sistemik tutulum geliştiren hastalarda ayırıcı tanıda DRESS sendromu akılda tutulmalı ve HLA-DRB1*15 gen polimorfizmi bakılarak biyolojik kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

## Kaynaklar


1. Ambler WG, Nanda K, Onel KB, Shenoi S. Refractory systemic onset juvenile idiopathic arthritis: current challenges and future perspectives. Ann Med. 2022;(1):1839-50. PMID: 35786149; PMCID: PMC9258439.
2. Huang Y, Sompii-Montgomery L, Patti J, Pickering A, Yasin S, Do T, et al. Disease course, treatments, and outcomes of children with systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease. Arthritis Care Res (Hoboken). 2024;76(3):328-39. PMID: 37691306.
3. Saper VE, Chen G, Deutsch GH, Guillerman RP, Birgmeier J, Jagadeesh K, et al; Childhood arthritis and rheumatology research alliance registry investigators. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. Ann Rheum Dis. 2019;78(12):1722-31. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2022;81(2):e35. PMID: 31562126; PMCID: PMC7065839.
4. Saper VE, Ombrello MJ, Tremoulet AH, Montero-Martin G, Prahalad S, Canna S, et al; Drug Hypersensitivity Consortium; INCHARGE Consortium. Severe delayed hypersensitivity reactions to IL-1 and IL-6 inhibitors link to common HLA-DRB1*15 alleles. Ann Rheum Dis. 2022;81(3):406-15. PMID: 34789453; PMCID: PMC10564446.
5. Petrongari D, Di Filippo P, Misticoni F, Basile G, Di Pillo S, Chiarelli F, et al. Lung involvement in systemic juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. Diagnostics (Basel). 2022;12(12):3095. PMID: 36553101; PMCID: PMC9777523.

# Olgu 6

## İki Kardeşte Görülen Nadir Bir Hastalık: C1qC Eksikliğine Bağlı Monogenik Lupus

Elif ARSLANOĞLU AYDIN[1], Serdar CEYLANER[2], İlknur BAĞRUL[1], Esra BAĞLAN[1], Semanur ÖZDEL[1]

[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
[2]İntergen Genetik Merkezi, Ankara, Türkiye

Kompleman yolu defektlerinin, erken başlangıçlı sistemik lupus eritematozus (SLE) ile önemli bir ilişkisi vardır. Klasik yol bileşenlerinin (C1q, C1r, C1s, C4 ve C2) kalıtsal eksikliği olan bireylerin %90'ında SLE kliniği görülür.[1] Kompleman 1q (C1q), kompleman sisteminin klasik aktivasyon yolunda yer alır.[2] C1q, apoptotik hücrelerin ve immün komplekslerin temizlenmesinde önemli rolü olan bir moleküldür.[2] C1q eksikliği, apoptotik hücrelerin temizlenmesinin bozulması ve nükleer otoantijenlerin otoreaktif B ve T hücrelerine maruz kalması yoluyla otoimmüniteye neden olur.[3] C1q eksikliği, SLE'de erken kompleman yolu eksikliklerine bağlı olarak en sık tespit edilen genetik bozukluktur.[4] C1q eksikliğine bağlı, lupus benzeri semptomlarla seyreden otoimmünite prevalansının yaklaşık %90 olduğu bildirilmiştir.[5] Stegert ve ark. Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) kriterlerine göre C1q eksikliği olan hastaların yaklaşık %78'inin SLE veya SLE benzeri hastalık yaşadığını bildirmiştir.[6]

C1q eksikliği ile SLE arasındaki iyi bilinen bağlantıya rağmen SLE'nin klinik belirtileri, hastalar arasında farklılık gösterebilir.[6,7] C1qC, C1q molekülünün 3 zincirinden biridir.[6] C1qC eksikliği, SLE ve SLE benzeri hastalığa neden olan son derece nadir, otozomal resesif kalıtsal bir durumdur.[6]

Bu yazıda *C1qC* eksikliği nedeniyle monogenik lupus tanısı alan 2 kardeş sunulmuştur.

### Olgu 1

Yirmi iki aylık Irak kökenli kız hasta, 10 gündür devam eden ateş ve döküntü şikayetiyle başvurdu. Anne ve baba arasında akrabalık (birinci derece kuzen) öyküsü mevcuttu. Öz geçmişinde özellik yoktu. Yirmi iki aya kadar sağlıklı ve tekrarlayan enfeksiyon öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde; ateş, oral ülser, malar döküntü ve avuç içi, ayak tabanı ve gövdede vaskülitik eritem görüldü (Resim 1). Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar parametreleri Tablo 1'de verildi. Viral ve bakteriyel serolojik testlerle enfeksiyon etiyolojileri dışlandı. Hastaya 2019 Avrupa Romatizma Ligi/ACR kriterlerine göre (18 puan) SLE tanısı konuldu. Hidroksiklorokin (5 mg/kg/gün), mikofenolat mofetil (1200 mg/m$^2$/gün) ve oral prednizolon tedavileri başlandı. Bu tedavilerle, hastanın ateşi ve döküntüsü düzeldi. Ancak hastanın prednizolon tedavisi azaltıldığında, döküntüleri alevlenmeye başladı. Hastanın prednizolon tedavisi kesilmeden, takibe devam edildi.

### Olgu 2

Kırk sekiz aylık erkek hasta (Olgu 1'in erkek kardeşi), olgu 1'in çocuk romatoloji kliniğimizde ilk görülmesinden yaklaşık 6 ay sonra, 10 gündür devam eden döküntü ve ateş şikayeti ile çocuk romatoloji kliniğine başvurdu. Olgu 1'e benzer şekilde malar döküntü ve gövdesinde ve ekstremitelerinde başvurduğu öğrenildi. O dönemde laboratuvar sonuçlarında; anemi, nötropeni, trombositopeni, hiperferritinemi ve Epstein-Barr virüsü polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (EBV-PCR)] pozitifliği mevcuttu. Kemik iliği aspirasyonu yapıldı, malignite saptanmadı. EBV ile ilişkili hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) tanısı alan hastada 3 gün boyunca 30 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon ve ardından 2 mg/kg/gün dozunda oral prednizolondan oluşan steroid tedavisi ile klinik iyileşme gözlendi. Yaklaşık 2 ay sonra steroid tedavisi azaltılırken ikinci kez EBV ile ilişkili HLH atağı yaşadı. Anemi, nötropeni, trombositopeni, hiperferritinemi ve EBV-PCR pozitifliği tekrar saptandı. Tekrar oral prednizolon

**Resim 1.** Olgu 1'de malar döküntü ve avuç içi, ayak tabanı ve gövdede vaskülitik benzeri döküntüler.



tedavisi başlandı. Steroid tedavisi azaltılırken, 20 ve 27. aylarda ateş ve döküntü şikayetleri oldu, 2 kez daha HLH atağı yaşadı. STX11 sekans analizinin normal olması ile primer HLH dışlandı. Metabolik, enfeksiyöz ve immünolojik testler normaldi. Çocuk romatoloji kliniğine başvurduğunda vücut ısısı 38,8° C idi. Yüzde malar döküntü, gövde ve kollarda ise hiperpigmente döküntüler mevcuttu (Resim 2). Diğer sistem muayeneleri normaldi. Hastanın kliniğimize başvurduğu andaki laboratuvar parametreleri Tablo 1'de, HLH atağı sırasındaki laboratuvar parametreleri ise Tablo 2'de gösterildi. Her 2 kardeşte erken başlangıçlı SLE kliniği, anne-baba arasında akrabalık öyküsü, C3 ve C4 düzeylerinin normal olması, otoantikor pozitifliği ve anti-dsDNA'nın negatif olması ile monogenik lupus ön tanısı düşünülerek, her iki hastaya da genetik analiz yapıldı. Her iki hastada *C1qC* geninde homozigot delesyon tespit edildi (GRCh38/Hg38 1p36.12 NM_172369.5). Hastalara, taze donmuş plazma (TDP) infüzyonları (10 mL/kg, 3 gün süreyle) verildi. Her iki hastanın deri lezyonları ve malar döküntüleri TDP infüzyonları ile hızla düzeldi. Hastaların takibine steroid tedavileri azaltılarak ve ataklarda TDP infüzyonlarının uygulanmasıyla devam edildi. Her iki vakada da vaskülitik döküntüler

**Resim 2.** Olgu 2'de malar döküntü ve gövdedeki hiperpigmente döküntüler.



**Tablo 1.** Hastaların laboratuvar parametreleri.

| Laboratuvar parametreleri | Olgu 1 | Olgu 2 |
|---|---|---|
| Hemoglobin, g/dL | 10,8 | 7,6 |
| Beyaz küre sayısı, /mm$^3$ | 7.710 | 4.580 |
| Platelet, /mm$^3$ | 376.000 | 362.000 |
| ESH, mm/h | 48 | 35 |
| ANA | 1/10.000 +++++ | 1/1.000 ++++ |
| Anti-dsDNA | Negatif | Negatif |
| CRP, mg/L | 5 | 12 |
| C3 | Normal | Normal |
| C4 | Normal | Normal |
| Anti kardiolipin IgG | 14,6 ara değer | Negatif |
| Anti kardiolipin IgM | Negatif | Negatif |
| Anti beta-2 glikoprotein IgM | Negatif | Negatif |
| Anti beta-2 glikoprotein IgG | 25,9 pozitif | Negatif |
| LAK | 1,15 | NA |
| Direkt coombs | Negatif | Negatif |
| Anti-SSA | +++ | +++ |
| Anti-Sm | +++ | + |
| Anti-CCP | Negatif | Negatif |
| RF, IU/mL | 42,5 | 33 |
| CH50, % (N>60) | <%12,53 | %25 |
| C1q, mg/dL (N:12-22) | < 2 | NA |
| İdrar analizi | Normal | Normal |

ANA: Anti-nükleer antikor; Anti-CCP: Anti siklik sitrüllenmiş peptid; Anti-dsDNA: Anti-double stranded DNA; Anti-Sm: Anti-smith; Anti-SSA: Anti–Sjögren's syndrome related antigen A; CH50: Kompleman aktivitesi; CRP: C-reaktif protein; C1q: Kompleman 1q; C3: Kompleman 3; C4: Kompleman 4; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; Ig: İmmünglobulin; LAK: Lupus antikoagülan.

**Tablo 2.** Tekrarlayan HLH ataklarında olgu 2'nin laboratuvar parametreleri.

| HLH atakları | Hemoglobin (g/dL) | Beyaz küre (/µL) | Lenfosit (/µL) | Nötrofil (/µL) | Trombosit (x10$^3$ µL) | ESH (mm/h) | CRP (mg/L) (0-5) | Ferritin (ng/mL) | Trigliserid | Fibrinojen (170-350) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1. atak** | 6,8 | 3.990 | 3.530 | 370 | 118.000 | 3 | 3 | 5.749 | 401 | 93 |
| **2. atak** | 7,1 | 4.520 | 3.980 | 480 | 138.000 | 11 | 3 | 6.293 | 387 | 99 |
| **3. atak** | 8,3 | 8.150 | 7.050 | 630 | 202.000 | 19 | 3 | 4.960 | 406 | 90 |
| **4. atak** | 7,4 | 4.550 | 4.000 | 100 | 119.000 | 16 | 3 | 4.993 | 546 | 92 |
| **5. atak** | 7,6 | 4.580 | 3.080 | 100 | 362.000 | 35 | 12 | 219 | - | - |

CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; HLH: Hemofagositik lenfohistiyositoz.

ve malar döküntüler kayboldu. Olgu 2'de yeni HLH atağı görülmedi. Şu anda her iki hasta da başka bir sistemik tutulum olmadan, stabil olarak takip edilmektedir.

## Tartışma

Bu yazıda erken başlangıçlı lupusun nadir nedenlerinden biri olan, C1qC eksikliğine bağlı monogenik lupus tanısı alan 2 kardeş sunulmuştur. Literatürde bugüne kadar C1q eksikliğine bağlı yüze yakın SLE vakası rapor edilmiştir. Monogenik lupus vakalarında semptomlar genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Literatürde hastaların ortanca tanı yaşı 3 yıl olarak bildirilirken bizim hastalarımızın tanı yaşları 22 ve 48 aydır. Çoğu vakada akraba evliliği dikkat çekicidir.[4,9-13] Mukokutanöz tutulum (malar döküntü, oral aft, fotosensitivite, döküntü gibi) C1qC eksikliğinde sık görülen bulgudur.[4,9-20] Kompleman defekti hastalarda, tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabilir. Literatürde C1qC eksikliği hastalarının yaklaşık yarısında tekrarlayan enfeksiyonlar da görülmüştür.[4,9-13,19,20] İlk olgumuzda tekrarlayan enfeksiyon öyküsü yokken, ikinci olgumuzda 2 kez EBV enfeksiyonu tespit edilmiştir. Nefrit ve merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu da C1qC eksikliğinde görülebilen klinik durumlardır.[10-19] Bizim olgularımızda şu ana kadar nefrit veya MSS tutulumuna dair bir bulguya rastlanmamıştır. Monojenik lupus vakalarında hastaların laboratuvar parametrelerinin dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Hastalarda otoantikor pozitifliği (ANA, anti-SSA, anti-SSB, anti-fosfolipid antikorlar) saptanırken, C3 ve C4 düzeyleri normal, anti-dsDNA negatiftir. Erken kompleman yolundaki kusur, C1q ve CH50 yokluğu ile karakterizedir.[8-20] Tanımlanan en yaygın mutasyon homozigot G34R mutasyonudur.[4,9,11,13,16] Bazı hastalarda C1Qc'de delesyonlar tespit edilmiştir.[10,15] Hastalarımızda *C1qC* geninde de homozigot delesyon tespit edilmiştir. Monogenik lupus vakalarında klinik ataklar TDP infüzyonları ile kontrol altına alınabilir.[20] TDP infüzyonlarının kullanılması hastaların steroid tedavisine bağımlılığını azaltabilir.[20] Allojenik kök hücre nakli bu hastalarda bir diğer tedavi seçeneğidir. Ancak hayati organ tutulumu yoksa ve TDP infüzyonları ile klinik bulgular kontrol altına alınabiliyorsa kök hücre nakline gerek yoktur.

Sonuç olarak, erken başlangıçlı lupusu olan, aile öyküsü olan ve ebeveynler arası akraba evliliği olan hastalarda monogenik lupus açısından inceleme gerekmektedir. Bu nadir olguların, klinik özelliklerinin ve tedavi yanıtlarının paylaşılması tıp literatürüne önemli katkılar sağlayabilir. Bu bakımdan bu olguların uluslararası, çok merkezli çalışmalarda sunulması faydalı olacaktır.

## Kaynaklar


1. Schejbel L, Skattum L, Hagelberg S, Åhlin A, Schiller B, Berg S, et al. Molecular basis of hereditary C1q deficiency-revisited: identification of several novel disease-causing mutations. Genes Immun. 2011;12(8):626-34. PMID: 21654842.
2. Eggleton P, Tenner AJ, Reid KB. C1q receptors. Clin Exp Immunol. 2000;120(3):406-12. PMID: 10844516; PMCID: PMC1905565.
3. Petry F. Molecular basis of hereditary C1q deficiency. Immunobiology. 1998;199(2):286-94. PMID: 9777412.
4. Pickering MC, Botto M, Taylor PR, Lachmann PJ, Walport MJ. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. Adv Immunol. 2000;76:227-324. PMID: 11079100.
5. Tirosh I, Spielman S, Barel O, Ram R, Stauber T, Paret G, et al. Whole exome sequencing in childhood-onset lupus frequently detects single gene etiologies. Pediatr Rheumatol Online J. 2019;17(1):52. PMID: 31362757; PMCID: PMC6668194.
6. Stegert M, Bock M, Trendelenburg M. Clinical presentation of human C1q deficiency: How much of a lupus? Mol Immunol. 2015;67(1):3-11. PMID: 25846716.
7. Walport MJ, Davies KA, Botto M. C1q and systemic lupus erythematosus. Immunobiology. 1998;199(2):265-85. PMID: 9777411.
8. Vassallo G, Newton RW, Chieng SE, Haeney MR, Shabani A, Arkwright PD. Clinical variability and characteristic autoantibody profile in primary C1q complement deficiency. Rheumatology (Oxford). 2007;46(10):1612-4. PMID: 17890276.
9. Slingsby JH, Norsworthy P, Pearce G, Vaishnaw AK, Issler H, Morley BJ, et al. Homozygous hereditary C1q deficiency and systemic lupus erythematosus. A new family and the molecular basis of C1q deficiency in three families. Arthritis Rheum. 1996;39(4):663-70. PMID: 8630118.
10. Mehta P, Norsworthy PJ, Hall AE, Kelly SJ, Walport MJ, Botto M, et al. SLE with C1q deficiency treated with fresh frozen plasma: a 10-year experience. Rheumatology (Oxford). 2010;49(4):823-4. PMID: 19965977.
11. van Schaarenburg RA, Magro-Checa C, Bakker JA, Teng YK, Bajema IM, Huizinga TW, et al. C1q Deficiency and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Front Immunol. 2016;7:647. PMID: 28082982; PMCID: PMC5186770.

12. Lubbers R, Beaart-van de Voorde LJJ, van Leeuwen K, de Boer M, Gelderman KA, van den Berg MJ, et al. Complex medical history of a patient with a compound heterozygous mutation in C1QC. Lupus. 2019;28(10):1255-60. PMID: 31357913; PMCID: PMC6710612.
13. Tsuge I, Kondo Y, Nakajima Y, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, et al. Hyper IgM syndrome and complement Clq deficiency in an individual with systemic lupus erythematosus-like disease. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(4):558-60. PMID: 20810037.
14. Zecevic M, Minic A, Pasic S, Perovic V, Prohászka Z. Case report: early onset systemic lupus erythematosus due to hereditary C1q deficiency treated with fresh frozen plasma. Front Pediatr. 2021;9:756387. PMID: 34993161; PMCID: PMC8724570.
15. Patra PK, Banday AZ, Nisar R, Priyanka P, Reddy P, Bhattarai D. Persistent skin ulceration-first manifestation of lupus in a child with novel homozygous deletion in C1QC gene. Australas J Dermatol. 2023;64(1):e107-8. PMID: 36416474.
16. Batu ED, Koşukcu C, Taşkıran E, Sahin S, Akman S, Sözeri B, et al. Whole exome sequencing in early-onset systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2018;45(12):1671-9. PMID: 30008451.
17. Bolin K, Eloranta ML, Kozyrev SV, Dahlqvist J, Nilsson B, Knight A, et al. A case of systemic lupus erythematosus with C1q deficiency, increased serum interferon-$\alpha$ levels and high serum interferogenic activity. Rheumatology (Oxford). 2019;58(5):918-9. PMID: 30608615.
18. Almlöf JC, Nystedt S, Leonard D, Eloranta ML, Grosso G, Sjöwall C, et al. Whole-genome sequencing identifies complex contributions to genetic risk by variants in genes causing monogenic systemic lupus erythematosus. Hum Genet. 2019;138(2):141-50. PMID: 30707351; PMCID: PMC6373277.
19. Kallel-Sellami M, Baili-Klila L, Zerzeri Y, Laadhar L, Blouin J, Abdelmoula MS, et al. Pediatric systemic lupus erythematosus with C1q deficiency. Ann N Y Acad Sci. 2007;1108:193-6. PMID: 17893985.
20. Jlajla H, Sellami MK, Sfar I, Laadhar L, Zerzeri Y, Abdelmoula MS, et al. New C1q mutation in a Tunisian family. Immunobiology. 2014;219(3):241-6. PMID: 24331529.

# Olgu 7

## NLRP3 İlişkili Otoinflamatuar Hastalık-Ağır Form Tanılı Bir Olgu Sunumu

Aslıhan UZUN BEKTAŞ[1], Rana İŞGÜDER[1], Zehra KIZILDAĞ KARABACAK[1], Burçin İŞCAN[2], Şevket Erbil ÜNSAL[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatolojisi BD, İzmir, Türkiye
[2]İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Neonatoloji BD, İzmir, Türkiye

## Giriş

NLRP3 ilişkili otoinflamatuar hastalık, 1. kromozomun uzun kolu (1q44) üzerinde bulunan ve kriyopirin proteinini kodlayan *NLRP3* genindeki de novo, otozomal dominant mutasyonlardan kaynaklanan nadir bir otoinflamatuar hastalıktır.[1] Eski adıyla kriyopirin ilişkili periyodik sendrom olarak bilinen bu hastalık grubu, klinik şiddetine göre hafif, orta ve ağır form olarak 3 grupta incelenir. Hafif formunda (ailesel soğuk otoinflamatuar sendrom), 24 saatten kısa süren, soğukla tetiklenen, ateş yüksekliği, baş ağrısı, ürtiker benzeri döküntüyle seyreden ataklar görülür. Amiloidoz ve sensörinöral işitme kaybı hastalığın hafif formunda daha nadir görülür. Göz bulguları arasında konjonktivit ve keratit yer alır. Hastalığın orta şiddetteki formunda (Muckle-Wells sendromu) benzer şekildeki ataklar 1-3 gün sürer, hastalığın geç dönemlerinde amiloidoz ve sensörinöral işitme kaybı görülme sıklığı artmıştır. Ağır formda (neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuar hastalık/kronik infantil nörolojik kutanöz artiküler sendrom) hastalık daha erken dönemde -sıklıkla yaşamın ilk haftalarında- başlar. Aralıklı alevlenmelerle seyreden persistan bir seyri mevcuttur. Hastalığın diğer formlarındaki gibi tekrarlayan ateş yüksekliği, ürtiker benzeri deri döküntüsü, hepatosplenomegali, amiloidoz, sensörinöral işitme kaybı gibi bulguların yanı sıra hastalarda hayatı tehdit edebilen kronik aseptik menenjit, nöbet, serebral ventriküler dilatasyon, serebral atrofi, optik atrofi gibi nörolojik bulgular da görülebilmektedir. Kas-iskelet sistemi tutulumu olarak özellikle diz, el bileği ve ayak bileği eklemlerinde deformite bırakan artropati görülebilir. Frontal bossing gibi dismorfik özellikler hastalığın ağır formu için ayırt edicidir.[2-5] Hastalığın patogenezinde, *NLRP3* genindeki fonksiyon kazandıran mutasyonlar nedeniyle inflamazom adı verilen çoklu protein komplekslerinin uygunsuz şekilde aktive olması rol oynar. Aktif inflamazom yapıları, hücre içinde kaspaz-1'in aktivasyonuna ve interlökin (IL)-1B, IL-18 gibi inflamatuar sitokinlerin artmasına neden olarak çeşitli dokularda hastalık için karakteristik semptom ve bulgulara yol açar.[6] Tanı, NLRP3 ilişkili otoinflamatuar hastalık ile uyumlu bulguları olan hastalarda klinik şüpheyle konulur ve genetik mutasyonun gösterilmesi mevcut tanıyı destekler.[7] Tedavisinde IL-1'i bloke eden ilaçlar (anakinra, kanakinumab, rilonasept) kullanılır. Erken tedaviyle ciddi entelektüel gelişim geriliği, işitme kaybı ve amiloidoz gibi ana komplikasyonların gelişme riski önemli ölçüde azalmıştır.[7] Bu yazıda, yaşamının ilk aylarında NLRP3 ilişkili otoinflamatuar hastalık-ağır form tanısı almış bir olguyu sunacağız.

## Olgu Sunumu

Yirmi sekiz yaşında, G1P0 sağlıklı anneden 27. gestasyonel haftada 750 g doğan kız bebek, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde prematürite nedeniyle izlenmekteyken postnatal 3. ayında aralıklı ateş yüksekliği, tüm vücutta yaygın döküntü şikayetleri oluşmuş. Tetkiklerinde akut faz yüksekliği de saptanması üzerine sepsis ön tanısıyla kan, idrar ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri kültüre gönderilmiş, üreme saptanmamış. Enfektif endokardit ön tanısıyla yapılan ekokardiyografide sağ atriyumda trombüs saptanınca ampirik antibiyoterapi başlanmış. İzleminde hastanın her iki dizinde şişlik, kızarıklık ve hassasiyet gelişmiş. Diz manyetik rezonans görüntülemesiyle (MRG) osteomiyelit dışlanmış. Septik artrit ön tanısıyla eklem içi sıvı aspirasyonu yapılmış ve kültürde üreme saptanmamış. Hastanın izlemde sağ kolda klonik atımlar şeklinde nöbeti olmuş. Çekilen kraniyal MRG'de

supratentoryal ventriküler sistem normalden geniş (hidrosefali), serebral beyaz cevher normale göre az (serebral atrofi) saptanmış. Eş zamanlı çekilen difüzyon MRG'de sol posterior periventriküler beyaz cevherde lineer tarzda akut infarkt ile uyumlu lezyon görülmüş. Hastanın tedavisine fenobarbital ve asetil salisilik asit eklenmiş. Annenin gebelikte geçirdiği koronavirüs hastalığı-2019 enfeksiyonu sebebiyle hastada pediatrik multisistem inflamatuar sendrom düşünülerek ekokardiyografi tekrarlanmış. Perikardiyal sıvı ve pankardit saptanınca hastaya 1 mg/kg/gün metilprednizolon ve 2 g/kg intravenöz immünglobulin başlanmış. Hastanın bu tedavilerle kliniğinde, ateş yanıtında ve akut faz yanıtlarında düzelme olmamış. Tarafımıza sevk edilen hastanın fizik muayenesinde genel durumu orta, ateş yüksekliği ve hafif taşikardisi mevcuttu. Diğer vital bulguları stabildi. Frontal bossingi belirgindi. Ciltte yaygın makülopapüler döküntüsü mevcuttu. Kardiyak ve solunum sistemi muayeneleri olağandı. Batın muayenesinde karaciğer kot altı 2 cm ele gelmekteydi. Splenomegali saptanmadı. Nörolojik muayenesi olağandı. Bilateral dizlerde, solda daha belirgin olmak üzere şişlik, hareket kısıtlılığı ve hassasiyet mevcuttu. Diğer eklem ve sistem muayeneleri olağandı. Laboratuvar bulgularında, nötrofil hakimiyetinde lökositozu, anemisi ve trombositozu mevcuttu. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Hipoalbuminemisi (2,98 g/dL) mevcuttu. C-reaktif protein 310 mg/L ile artmış bulundu. Prokalsitonin düzeyi sistemik enfeksiyon ile uyumlu saptandı (1,32 ng/mL). Tam idrar tetkiki normaldi. Kan, idrar, BOS kültürü ve eklem sıvısı kültürlerinde üreme saptanmadı.

Erken infantil dönemde tekrarlayan ateş yükseklikleri, döküntü, eklem bulguları ve santral sinir sistemi bulgularının olması sonucu istenilen otoinflamatuvar genetik panelinde *NLRP3* geninde c.1079A>G (p.His360Arg) heterozigot olası patojenik mutasyon saptanmasıyla hastaya NLRP3 İlişkili otoinflamatuar hastalık-ağır form (eski adı ile neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuar hastalık) tanısı konulmuş oldu. Hastamız güncel olarak 5 mg/kg/gün dozunda anakinra ile tedavi edilmekte ve klinik remisyondadır.

## Sonuç

NLRP3 ilişkili otoinflamatuar hastalıkta tanının mümkün olan en kısa sürede konulması ve uygun tedavinin gecikmeden başlanması gerekmektedir. Bu nadir hastalığın farkındalığının giderek artmasıyla hastalar tedaviye daha erken ulaşabilecek, ciddi morbidite ve mortalitelerin önüne geçilecektir.

## Kaynaklar


1. de Torre-Minguela C, Mesa Del Castillo P, Pelegrín P. The NLRP3 and Pyrin Inflammasomes: Implications in the Pathophysiology of Autoinflammatory Diseases. Front Immunol. 2017;8:43. PMID: 28191008; PMCID: PMC5271383.
2. Moltrasio C, Romagnuolo M, Marzano AV. NLRP3 inflammasome and NLRP3-related autoinflammatory diseases: From cryopyrin function to targeted therapies. Front Immunol. 2022;13:1007705. PMID: 36275641; PMCID: PMC9583146.
3. Kuemmerle-Deschner JB. CAPS--pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. Semin Immunopathol. 2015;37(4):377-85. PMID: 25963520.
4. Booshehri LM, Hoffman HM. CAPS and NLRP3. J Clin Immunol. 2019;39(3):277-86. PMID: 31077002; PMCID: PMC8575304.
5. Yıldız M, Adroviç A, Kasapçopur Ö. Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom. Ünsal ŞE, Makay B, editörler. Otoinflamatuvar Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.37-42. https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-kriyopirin-iliskili-periyodik-sendrom-88150.html
6. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. Int J Mol Sci. 2019;20(13):3328. PMID: 31284572; PMCID: PMC6651423.
7. Finetti M, Omenetti A, Federici S, Caorsi R, Gattorno M. Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular (CINCA) syndrome: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016;11(1):167. PMID: 27927236; PMCID: PMC5142346.

# Olgu 8

## CDC42'de Heterozigot c.556C>T; p.Arg186Cys Varyantına Bağlı NOCARH Sendromlu Olgu Sunumu

Aydan YEKEDÜZ BÜLBÜL[1], Sümeyra ÖZDEMİR ÇİÇEK[1], Ayşenur PAÇ KISAARSLAN[1], Ekrem ÜNAL[2]

[1]Erciyes Üniversitesi, Çocuk Romatoloji, Kayseri, Türkiye
[2]Medical Point Gaziantep Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Gaziantep, Türkiye

## Giriş

CDC42, hücre polaritesini, göçünü, hücre iskeleti düzeneğini, endositozu ve hücre döngüsünün ilerlemesini kontrol eden çok sayıda sinyal yolağının düzenlenmesinde rol oynayan Rho GTPaz ailesinin bir üyesidir.[1]

Lam ve ark. 2019 yılında CDC42'de aynı de novo missense mutasyonu olan 4 hastada yeni bir hematolojik ve otoinflamatuar fenotip tanımladılar.[2] Bu hastalarda daha önce bildirilen CDC42 mutasyonlarındaki nörogelişimsel bozukluklar tespit edilmemişti. Hastalık, daha önce tanımlanan CDC42 mutasyonlarıyla ilişkili sendromlardan farklı olarak neonatal başlangıçlı pansitopeni, otoinflamasyon, döküntü ve HLH atakları (NOCARH) ile karakterize edilmiştir.[2]

Burada, yenidoğan döneminde döküntü, pansitopeni, hiperinflamasyon ile başvuran, CDC42 mutasyonu olan NOCARH sendromlu bir olguyu sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** CDC42; NOCARH; otoinflamasyon

## Olgu Sunumu

Dokuz yaşında erkek hastanın, 20 günlükken göbeği düşmemesi nedeniyle hastane başvurusunda anemi, nötropeni, trombositopeni ve C-reaktif protein (CRP) de yükseklik tespit edilmesi üzerine 1 ay süreyle sepsis ön tanısı ile yatırıldığı; 40 günlük iken ateş, döküntü ve hepatosplenomegali bulguları gelişmesi üzerine hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) tanısı ile intravenöz immünglobulin (IVIG) ve steroid tedavileri verildiği öğrenildi. Altı aylıkken mukozal ve intrakraniyal kanama nedeniyle tekrar yatırılan hastaya trombositopeni, nötropeni ve CRP yüksekliği olması üzerine tekrar IVIG ve steroid tedavisi verildi. Takiplerinde transfüzyon gerektiren anemisi oldu, sonrasında anemi ve trombositopenisi düzeldi, ancak nötropenisi devam etti. Yirmi bir aylıkken tekrarlayan kemik kırıkları gelişti. Steroide ve kronik inflamasyona sekonder osteoporoz tanısı ile pamidronat tedavisi aldı. İki yaşında steroid tedavisinin kesildiği dönemde ateş ve döküntüsü tekrarlayan hastaya kriyopirin ilişkili periyodik sendrom ön tanısı ile anakinra başlandı. Anakinra ile döküntü ve ateş atakları kontrol altına alınabildi. İki yıl sonra anakinranın kesilmesi ile ateş ve döküntü atakları tekrarladı. Tedaviye canakinumab ile devam edildi. Dört buçuk yaşındayken hastadan bakılan tüm ekzom sekanslama gen analizinde CDC42 (LRG-1326 t1 :c.556C>T; p.Arg186Cys) heterozigot missense mutasyon saptandı. Hastaya NOCARH sendromu tanısı konuldu. Hastanın fonksiyonel analizleri yapıldı. Fibroblastlarda **interferon** yanıtının yüksek olduğu Janus kinaz (JAK) inhibitörü kullanılabileceği önerisi alındı. Hastanın canakinumab tedavisi altında son 1 yıldır akut faz reaktanlarında yüksekliğin devam etmesi nedeniyle JAK inhibitörüne geçildi. Tofasitinib tedavisi ile ataklarının devam etmesi üzerine tofasitinib kesilerek tekrar canakinumab başlandı. Canakinumab tedavisi altında ateş, döküntü, servikal lenfadenit şeklinde atakları yılda 3 kez olmakta, hasta parsiyel remisyonda takip edilmektedir.

## Tartışma

CDC42 bir aktin düzenleyicisi ve natural killer hücre sitotoksisitesinin aracısıdır.[1] CDC42 ile ilgili mutasyonlarda daha önceleri büyüme geriliği, dismorfizm, mental retardasyon, immün yetmezlik, hematolojik bozukluklar ve beyin malformasyonları tanımlanmıştır.[2] NOCARH sendromunda daha önce bildirilen mutasyonlardan farklı olarak

nörolojik semptomlar izlenmemektedir. Bu nadir görülen R186C mutasyonunda CDC42'nin hücre iskeletindeki lokalizasyonu değişmektedir. Değişen CDC42 lokalizasyonu ve fonksiyonu ile birlikte hücrede çoğalma, polarize göç ve hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi dahil pek çok durum etkilenmektedir.[1]

Olgumuzda gözlenen yenidoğan başlangıçlı pansitopeni, CDC42 C terminalinde mutasyonları olan daha önce bildirilen hastalarla uyumludur ve CDC42'nin hematopoietik kök hücreler ve progenitörlerdeki anahtar rolünü doğrulamaktadır.[2,3]

Literatürde bildirilen hasta gruplarında atakların kısmi olarak önlenebildiği gözlenmektedir. Hematopoietik kök hücre nakli sonrasında eks olan vakalar bildirilmiştir.[1-4] Olgumuzda da canakinumab tedavisi ile ataklar kısmi olarak engellenmiş olsa da hiperinflamasyonu devam etmektedir.

Sonuç olarak nadir bir olgu olan NOARCH sendromu yenidoğan döneminde başlayan pansitopeni ve otoinflamasyon ile karakterizedir. Hastalığın erken tanınıp, tedavinin başlanması ölümcül HLH ataklarının önlenmesi için önem arz etmektedir.

## Kaynaklar


1. Kapp FG, Kretschmer S, Beckmann CCA, Wäsch L, Molitor A, Carapito R, et al. C-terminal variants in CDC42 drive type I interferon-dependent autoinflammation in NOCARH syndrome reversible by ruxolitinib. Clin Immunol. 2023;256:109777. PMID: 37741518.
2. Lam MT, Coppola S, Krumbach OHF, Prencipe G, Insalaco A, Cifaldi C, et al. A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. J Exp Med. 2019;216(12):2778-99. PMID: 31601675; PMCID: PMC6888978.
3. Gernez Y, de Jesus AA, Alsaleem H, Macaubas C, Roy A, Lovell D, et al. Severe autoinflammation in 4 patients with C-terminal variants in cell division control protein 42 homolog (CDC42) successfully treated with IL-1β inhibition. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(4):1122-5.e6. PMID: 31271789; PMCID: PMC8425770.
4. Bekhouche B, Tourville A, Ravichandran Y, Tacine R, Abrami L, Dussiot M, et al. A toxic palmitoylation of Cdc42 enhances NF-κB signaling and drives a severe autoinflammatory syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(5):1201-4.e8. PMID: 32283203.

# Olgu 9

## Klinik Yelpazenin Farklı Yüzleri: Adenozin Deaminaz 2 Eksikliği

Zeynep BALIK[1], Özge BAŞARAN[1], Yelda BİLGİNER[1], Seza ÖZEN[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Romatoloji BD, Ankara, Türkiye

Adenozin deaminaz 2 (ADA2) eksikliği, ADA2 enzimini kodlayan *ADA2* genindeki mutasyonlardan kaynaklanan, otozomal resesif geçişli otoinflamatuar bir hastalıktır.[1] İlk olarak 2014'te erken başlangıçlı inme, periferik vaskülopati ve sistemik inflamasyon gibi poliarteritis nodoza benzeri bir klinikle tanımlanmakla birlikte, ilerleyen yıllarda hematolojik ve immünolojik bozuklukların da klinik tabloya eşlik edebildiği görülmüştür.[2] Klinik bulgular inflamatuar/vasküler, immün düzensizlik ve hematolojik olmak üzere başlıca 3 fenotipe ayrılmaktadır. Ancak çoğu hastada, bulgular gruplar arasında önemli ölçüde örtüşme göstermektedir.[3] Bu yazıda farklı klinik bulgular ile başvuran iki ADA2 eksikliği hastası sunulmaktadır.

### Olgu 1

On bir yaşında kız hasta, ilk defa Mayıs 2015'te (28 aylıkken) sağ gözde dışa kayma ve ataksi yakınmalarıyla hastanemiz çocuk acil polikliniğine başvurdu. Öyküsünde, 17 aylıkken tekrarlayan ateş, karın ağrısı atakları ve bilateral ayak bileklerinde şişlik atakları başladığı öğrenildi. Ataklar sırasında lökositoz ve akut faz reaktanı yüksekliği olması nedeniyle ailevi Akdeniz ateşi ön tanısıyla bakılan *MEFV* gen analizinde, D510N heterozigot mutasyonu saptanması üzerine kolşisin tedavisi başlanmış. Kolşisin tedavisi ile karın ağrısı ve ateş atakları düzelmiş ancak izlemde ayaklardan başlayıp gövdeye yayılan morumtırak döküntüleri olmuş. Bakılan tetkiklerinde hemogram ve biyokimya normal, antinükleer antikor (ANA) 1/100 titrede pozitif, kompleman düzeyleri normal, anti-dsDNA negatif, antinötrofilik sitoplazmik antikor negatif, HLAB51 pozitif saptanmış. Hasta, kolşisin tedavisi ile izlenmeye devam edilmiş. Hastanemize başvurusundaki muayenesinde sağ gözde dışa bakış paralizisi, ataksi ve ciltte livedo rasemosa mevcuttu. Tetkiklerinde hemoglobin: 9,9 g/dL, beyaz küre 11.900/µl, trombosit 479.000/µl, C-reaktif protein 6,5 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı 48 mm/saat, antifosfolipid antikorları negatif, anti-dsDNA negatif saptandı. İmmünglobulin düzeyleri yaşına göre normal sınırlardaydı. Beyin manyetik rezonans görüntülemede (MRG), sağ nükleus ruber komşuluğunda akut iskemik görünüm saptandı. Orbita MRG ve ekokardiyografi normaldi. Cilt biyopsisi vaskülit ile uyumlu olarak raporlandı. Hastada otoimmün vaskülit düşünülerek prednizolon 2 mg/kg/gün başlandı. Öz geçmişinde anne ve baba arasında birinci derece kuzen evliliği olan hastanın ADA2 mutasyon analizinde c.139G>A (G47R) mutasyonu homozigot saptandı. Hastaya ADA2 eksikliği tanısıyla etanersept tedavisi haftada bir kez 0,8 mg/kg subkütan olarak başlandı. Tedavi ile inflamasyon bulgular düzeldi. İzlemde, yeni gelişen semptom olmadı.

### Olgu 2

On altı yaşında kız hasta, ilk defa Ağustos 2020'de (13 yaşındayken) 1 aydan beri olan solukluk, halsizlik, yorgunluk yakınmalarıyla hastanemize başvurdu. Muayenesinde ciltte solukluk dışında anormallik yoktu. Bakılan tetkiklerinde; hemoglobin: 6,1 g/dL, beyaz küre 2.900/µl, lenfosit 810/µl, trombosit 159.000/µl, direk coombs negatif, retikülosit normal, viral seroloji ve otoimmün belirteçler negatif saptandı. İmmünglobulin düzeyleri yaşına göre düşüktü. Sık üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünde ve lenfopenisi de olması nedeniyle immünoloji bölümünce Eylül 2020'de düzenli intravenöz immünglobulin replasmanı başlandı. İmmün yetmezlikler açısından yapılan genetik panelde, *LRBA* geninde heterozigot önemi bilinmeyen varyant saptanması üzerine Kasım 2020'de abatasept başlandı. Ancak bu süreçte sık (yaklaşık haftada bir) eritrosit infüzyonu ihtiyacı devam etti. Bunun üzerine Haziran 2021'de prednizolon 0,5 mg/kg

başlandı. Steroidden belirgin fayda gördü, tekrar transfüzyon ihtiyacı olmadı. Aralık 2021'de *LRBA* genindeki önemi bilinmeyen varyantın, ileri analizlerde iyi huylu varyant olduğu anlaşılması ve abatasept tedavisinde belirgin fayda görmemiş olması üzerine abatasept tedavisi kesildi. Mart 2022'de bir yıldan beri olan dizlerde, kollarda ve sırtta ağrı ile başvurdu. Yaklaşık 1 aydır yakınmalarında artış ve 2 haftadır da her gün olan ateşi mevcuttu. Fizik muayenesi normaldi. Bakılan tetkiklerinde hemoglobin 12,9 g/dL, beyaz küre 6.800/µl, lenfosit 1.500/µl, trombosit 204.000/ µl, biyokimya normal, ESH 35 mm/saat, CRP 4,49 mg/dL saptandı. Kompleman düzeyleri normal, ANA, anti-dsDNA negatif saptandı. Kemik iliği aspirasyonunda malignite veya hemofagositoz lehine bulgu saptanmadı. Toraks bilgisayarlı tomografide (BT) alt torakal vertebralarda minimal dejeneratif değişiklikler; abdomen BT'de hepatosplenomegali saptandı. Vaskülit veya malignite lehine bulgu saptanmadı. Bakılan *ADA2* geninde c.1143A>T p.R381S missense homozigot mutasyon saptandı. Hastaya ADA2 eksikliği tanısıyla Mart 2022'de etanersept haftada bir 0,8 mg/kg subkütan başlandı. Etanersept tedavisi sonrası konstitüsyonel yakınmaları düzeldi. Akut faz reaktanları normale döndü.

## Tartışma ve Sonuç

ADA2 enzim eksikliğinde klinik bulguların başlangıç zamanı ve seyri bireyler arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Bazı vakalar erken çocuklukta başlayıp ağır seyir göstermekteyken, bazı vakalar erişkin döneme kadar asemptomatik kalabilmektedir.[4,5] Missense mutasyonlarda ADA2 düzeyinin kısmi eksikliği ile birlikte vaskülit bulgularının ön planda olduğu, nonsense mutasyonlarda enzimin tam eksikliğinde hematolojik bulguların ön planda olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu bulgular ADA2 eksikliğinde genotip-fenotip ilişkisini ortaya koymaktadır.[6] Kesin tanı ADA2 enzim düzeyinin düşüklüğünün ve/veya ADA2 mutasyonunun gösterilmesi ile koyulmaktadır. Hangi tetkikin ulaşılabilirliği daha kolaysa tanıda onun kullanılması tercih edilmekle beraber mümkünse ikisine de bakılması önerilmektedir.[5] ADA2 eksikliği tedavisinde, randomize klinik çalışmaların olmaması nedeniyle, tedavi önerileri vaka serilerine ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. İndüksiyon tedavisinde, yüksek doz sistemik glukokortikoidler inflamasyonunun baskılanmasında etkili olmakla birlikte, doz azaltılmaya başlandığında relaps görülebilmektedir.[7] Vaskülit bulguları ön planda olan hastalarda tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) inhibisyonunun oldukça etkili olduğu gösterilmiştir.[8] Çoğunlukla etanersept, adalimumab veya infliksimab kullanılmakla birlikte, bir TNF-α inhibitörünü diğerine karşı destekleyecek yeterli veri yoktur.[1,4,9,10] TNF-α inhibitörlerinin, ADA2 enzim aktivite düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Özellikle vaskülit ve santral sinir sistemi bulguları olan hastalarda, tedavinin kesilmesiyle başta inme olmak üzere nüks riski nedeniyle TNF-α inhibitörlerinin uzun süreli, muhtemelen yaşam boyu kullanımı önerilmektedir.[8] Hematolojik, immünolojik ve vaskülitik bulgular verilen tedavilere farklı yanıtlar gösterebilmektedir.[6] İmmün yetmezlik ve hematolojik tutulumu olan hastalar, TNF-α inhibisyonuna daha az yanıt verme eğilimindedir. Bu hastalarda, tedavi amaçlı hematopoietik kök hücre nakli [hematopoietic stem cell transplant (HSCT)] yapılabilmektedir.[11,12] Başarılı HSCT ile hematolojik, vaskülitik, immünolojik bulgularda tam düzelme, enzim aktivitesinde düzelme ve sitokin seviyelerinde düzelme görülebilmektedir.[13] ADA2 eksikliği olan hastalarında, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların ve interlökin (İL)-1 ve İL-6'yı hedefleyen biyolojiklerin kullanımı tanımlanmıştır, ancak bu yaklaşımların uzun vadeli etkinliği, refrakter ve tekrarlayan hastalık tanımlarına dayalı olarak sınırlı görünmektedir.[4,14] Erken tanı ve tedavi organ hasarının önlenmesi ve uzun dönem morbiditeyi azaltmak açısından oldukça önemlidir. Ülkemiz gibi akraba evliliği ve buna bağlı otozomal resesif hastalıkların sık görüldüğü bir ülkede, tanı ve tedavide gecikildiğinde ciddi sekel ve mortalite riski olan bu hastalığın bulgularının iyi anlaşılması, hekimlerin farkındalığının artması ve uygun tedavi yöntemlerinin seçilmesi ile hastalığın seyrinin daha iyileşmesi beklenmektedir.

## Kaynaklar


1. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavialov AV, Toro C, Zavialov AV, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. N Engl J Med. 2014;370(10):911-20. PMID: 24552284; PMCID: PMC4193683.
2. Özen S, Batu ED, Taşkıran EZ, Özkara HA, Ünal Ş, Güleray N, et al. A monogenic disease with a variety of phenotypes: deficiency of adenosine deaminase 2. J Rheumatol. 2020;47(1):117-25. PMID: 31043544.
3. Barron KS, Aksentijevich I, Deuitch NT, Stone DL, Hoffmann P, Videgar-Laird R, et al. The spectrum of the deficiency of adenosine deaminase 2: an observational analysis of a 60 patient cohort. Front Immunol. 2022;12:811473. PMID: 35095905; PMCID: PMC8790931.
4. Nanthapisal S, Murphy C, Omoyinmi E, Hong Y, Standing A, Berg S, et al. Deficiency of adenosine deaminase type 2: a description of phenotype and genotype in fifteen cases. arthritis rheumatol. 2016;68(9):2314-22. PMID: 27059682.
5. Lee PY, Davidson BA, Abraham RS, Alter B, Arostegui JI, Bell K, et al. Evaluation and management of deficiency of adenosine deaminase 2: an international consensus statement. JAMA Netw Open. 2023;6(5):e2315894. PMID: 37256629.
6. Lee PY, Kellner ES, Huang Y, Furutani E, Huang Z, Bainter W, et al. Genotype and functional correlates of disease phenotype in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). J Allergy Clin Immunol. 2020;145(6):1664-72.e10. PMID: 31945408; PMCID: PMC7282972.
7. Caorsi R, Penco F, Grossi A, Insalaco A, Omenetti A, Alessio M, et al. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. Ann Rheum Dis. 2017;76(10):1648-56. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2019;78(7):e73. PMID: 28522451.
8. Ombrello AK, Qin J, Hoffmann PM, Kumar P, Stone D, Jones A, et al. Treatment strategies for deficiency of adenosine deaminase 2. N Engl J Med. 2019;380(16):1582-4. PMID: 30995379; PMCID: PMC7372950.
9. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. N Engl J Med. 2014;370(10):921-31. PMID: 24552285.
10. Batu ED, Karadag O, Taskiran EZ, Kalyoncu U, Aksentijevich I, Alikasifoglu M, et al. A Case series of adenosine deaminase 2-deficient patients emphasizing treatment and genotype-phenotype correlations. J Rheumatol. 2015;42(8):1532-4. PMID: 26233953.
11. Liu L, Wang W, Wang Y, Hou J, Ying W, Hui X, et al. A Chinese DADA2 patient: report of two novel mutations and successful HSCT. Immunogenetics. 2019;71(4):299-305. PMID: 30610243.
12. Van Eyck L Jr, Hershfield MS, Pombal D, Kelly SJ, Ganson NJ, Moens L, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the immunologic phenotype and prevents vasculopathy in patients with adenosine deaminase 2 deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(1):283-7.e5. PMID: 25457153; PMCID: PMC4282724.
13. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment. J Clin Immunol. 2018;38(5):569-78. PMID: 29951947; PMCID: PMC6061100.
14. Sharma A, Naidu G, Sharma V, Jha S, Dhooria A, Dhir V, et al. Deficiency of adenosine deaminase 2 in adults and children: experience from india. Arthritis Rheumatol. 2021;73(2):276-85. PMID: 32892503; PMCID: PMC7902299.

# Olgu 10

## Santral Sinir Sistemi Vaskülitinde Nadir Bir Neden, Spondiloenkondrodisplazi: Olgu Sunumu

Ramazan Emre YİĞİT[1], Betül SÖZERİ[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**ÖZET** Spondiloenkondrodisplazi (SPENCD); iskelet sisteminde gelişimsel bozukluklar, displazi, otoimmün hastalıklar, serebrovasküler olaylar ve nörolojik bulgularla ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. Otozomal resesif geçişli, *ACP5* genindeki çift allelik mutasyonlar sonucu tartrat dirençli asit fosfataz eksikliği ile ortaya çıkar. Nörolojik fonksiyonlarda ani gelişen bozulma, multipl otoimmün hastalık, immün disregülasyon ve santral sinir sistemi vasküliti ile ortaya çıkan SPENCD tanılı bir hasta sunulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Spondiloenkondrodisplazi; santral sinir sistemi vasküliti; multipl otoimmün hastalık

Spondiloenkondrodisplazi (SPENCD), nadir görülen *ACP5* genindeki çift allelik mutasyonlar sonucu tartrat dirençli asit fosfataz [tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)] eksikliği ile karakterize otozomal resesif bir iskelet displazisidir. SPENCD ilk olarak 1976 yılında Schorr ve ark. tarafından tanımlanmıştır ve Irak Yahudisi kökenli; anne ve babaları kuzen olan, 2 erkek çocuk üzerinde spondilometafizyel displazi ve enkondromatozis değişiklikler ile karakterize edilmiştir.[1] Roifman ve Melamed, spondilometafizyel displazi, kombine immün yetmezlik ve otoimmünitesi olan 4 hastada benzer klinik ve immünolojik özelliklerin gözlendiği, yeni bir sendrom olarak hastalığı tanımlamışlardır.[2] Renella ve ark. tarafından 2006 yılında yapılan bir başka çalışmada spondilenkondro displazi, spastisite, intrakranial kalsifikasyon ve immün düzensizlik arasındaki patogenetik ilişkiler ilk kez gösterilmiştir.[3] Aynı zamanda Briggs ve ark. ile Lausch ve ark. sırasıyla 8 ailedeki 10 hastada ve 11 ailedeki 14 hastada, TRAP kodlayan *ACP5* geninde homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar tespit etmiştir.[4,5] ACP5 mutasyonları, TRAP aktivitesinde eksikliğe neden olur. Bu eksiklik, özellikle metafizlerde kıkırdak rezorpsiyonunun bozulmasıyla kemik displazisine yol açar. TRAP, osteoklastlarda, makrofajlarda ve dendritik hücrelerde bol miktarda bulunan ve ana substratı osteopontin olan bir proteindir.[6] Osteopontin, Toll-benzeri reseptör 9 [Toll-like receptor 9 (TLR9)] sinyal yolunun aşağı akışındaki sinyal molekülleri ile ilişkilidir. Plazmasitoid dendritik hücrelerin TLR9 uyarımına yanıt olarak, Tip I interferon (İFN) üretimi için gereklidir. TRAP aktivitesi kaybolduğunda, osteopontinin aşırı fosforile olması, SPENCD hastalarında aşırı Tip I İFN üretimi ve sistemik lupus eritematozus (SLE) benzeri patolojilere yol açabilir.[4]

## Olgu Sunumu

Ani ortaya çıkan bilinç bozukluğu, yürümede zorlanma, konuşmada yavaşlama şikayeti olan 15,5 yaşında kız hasta, transaminaz yüksekliği, koagülasyon bozukluğu (INR: 3,91 ALT: 529 U/L AST: 600 U/L) olması ve makroskobik hematüri nedeniyle ilk planda karaciğer yetmezliğine bağlı ensefalopati düşünülerek, yoğun bakıma yatışı yapılmış. Hastadan karaciğer ve böbrek biyopsisi alınarak ileri tetkik ve tedavi için başka bir merkeze yönlendirilmiş. Hastanın ilk merkezde yapılan tetkiklerinde c3: 0,57 g/L c4: 0,05 g/L (düşük) Anti-dsDNA+(195 IU/mL), antinükleer antikor (ANA): 3 pozitif (homojen granüler), direkt coombs pozitif saptanmış. Bunlara ek olarak trombositopeni ve lenfopeni görülmüş. Hastanın izleminde karaciğer değerleri düzelmiş. Çekilen manyetik rezonansı (MR), vaskülopati ağır metal zehirlenmesi olarak yorumlanmış. Bu bulgularla, hastada ön planda nörolupus düşünülmüş. Hasta bu ön tanı ile romatolojik açıdan da değerlendirilmek üzere kliniğimize sevk edildi. Hastanın tedavilerine, hastanemiz yoğun bakım ünitesinde başlandı.

Hastanın yatışında öz geçmişinde anne ve baba-

sının, amca çocukları olduğu öğrenildi. Hasta term 3.500 g olarak normal doğumla dünyaya gelmiş. Zamanında konuşup, yürüdüğü ama okul başarısının düşük olduğu, 4 yaşında epilepsi tanısı aldığı valproik asitle hastanın epilepsisinin kontrol altında olduğu söylendi. Ailede, hastalık öyküsü yoktu. Hastanın diğer 2 kardeşi 9 ve 12 yaşında sağlıklıydı.

Yoğun bakımda yapılan fizik muayenesinde hasta, Glasgow koma skalası (GKS): 12, dezoryante, bazı sözel komutları anlamıyordu. Düşkün görünümdeydi ve ateşi yoktu. Vücut ağırlığı: 50 kg (25-50p), Boy: 161 cm (50p) olarak saptandı. Hastanın diğer sistem muayenelerinde belirgin bir özellik saptanmadı. Ateşi yoktu.

Laboratuvar bulguları; WBC: 2.600 $mm^3$, ANS: 2.100 $mm^3$, LY: 1.230 $mm^3$, HGB: 8,8 g/dL, PLT: 60 bin, CRP: 3 mg/L, sedimentasyon: 8 mm/h, AST: 37 U/L, ALT: 44 U/L, üre: 36 mg/dL, kreatinin: 0,32 mg/dL, ferritin: 50 ng/mL, LDH: 263 U/L, ürik asit: 3,1 mg/dL, troponin: 0,008, pro-BNP: 39,9, D-dimer: 3670, COVID IgG: pozitif, prokalsitonin: negatif, INR: 2,13, bilirubin: 4,28 mg/dL (direkt: 2 mg/dL), amonyak: 113 mikromol/mL olarak görüldü. ANA, ANA profili, dsDNA negatif, antikardiyolipin IgG-IgM negatif. Antibeta-2-glikoprotein IgG-IgM negatif, lupus antikoagülan negatif saptandı. Vaskülite yönelik bakılan VWF antijeni %255 (50-160) ile yüksek görüldü. Hastanın ilk başvuruda diğer merkezde yapılan biyopsi sonuçlarında karaciğerde akut hepatit ile uyumlu, böbrek normal görüldü. Hastanın izlem boyunca lenfopeni ve trombositopenisi devam etti.

Hastanın görüntülemesinde; beyin MR'de bilateral globus pallidus, lentiform nükleus, periventriküler beyaz cevher ve subkortikal alanlarda gradient eko sekanslarda, hipointens görünümde ve bilgisayarlı tomografi (BT) imajlarda, yüksek dansitede kalsifikasyon ile uyumlu lezyonlar görüldü. T2 ve sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma ağırlıklı sekanslarda tüm serebral hemisferlerde özellikle subkortikal beyaz cevherde yer yer periventriküler alanda da seçilen hiperintens gliotik görünümde, patolojik sinyal değişiklikleri görüldü. MR anjiyografisinde, solda MCA M1 segmentinde duvarda irregüler görünüm, lümen içi akım sinyalinde heterojenite saptandı. Elektroensefalografide, yaygın baskılanma ensefalopati ile uyumlu görünüm saptandı.

Hastanın öyküsünde tetkikleri değerlendirildiğinde, ön planda lupus ve interferenopatiler düşünüldü. İnterferenopatiler için genetik gönderildi. Hastanın, tedaviler öncesinde kemik iliği biyopsisi ve Lomber ponksiyonu yapıldı. Fonksiyonda ve biyopside özellik saptanmadı. Hastaya plazmaferez tedavisi başlandı. İntravenöz immünglobulin (İVİG) ve pulse steroid verildi.

Hasta izlemde bilinç bulanıklığının artması, GKS'nin 8'e düşmesi, gelişen hipo/hipertansiyon atakları nedeniyle entübe edildi. Hastaya 6 kez pulse steroid uygulandı. Plazmaferez 8 kez uygulandı. Sitokin filtreli HDF plazmaferez aralarında yapıldı. Siklofosfamid verildi. Plazmaferez, HDF, İVİG, pulse steroid, siklofosfamid tedavilerine rağmen dirençli bulguları devam eden hastaya rituksimab uygulandı. Rituksimab sonrası interferenopatiler için tedaviye, janus kinaz (JAK) inhibitörü (tofasitinib) eklendi. Hastanın, izlemde trombositopenide düzelme (70 bin) görüldü. Lenfopenisi geriledi. Steroid tedavisi azaltıldı. Hastada ekstübasyon denendi. Hastanın bilinç bulanıklığı ve katatonileri hipo/hipertansiyon atakları devam etti. Ekstübasyon başarısız oldu. Tofasitinib yeterli yanıt alınmadığı hastada bir diğer JAK inhibitör ruksolitinibe geçiş planlandı. Hastanın, izlemde akciğer enfeksiyonları dirençli seyretti. Toraks BT görüntülemelerinde akciğer enfeksiyonlarına ek olarak vertebrada dansite azalışları, vertebrada kompresyon frakütürü saptandı. İzlemde sepsis nedeniyle, hasta vefat etti. Ölümü sonrasında genetik değerlendirilmesi sonuçlanan hastanın, *ACP5* geninde c.779dup p.Gly261TrpfsTer26 frameshift varyantı homozigot saptandı. Hasta beyin kalsifikasyonları, lupus benzeri otoimmün bulguları, vertebrada kemik bozuklukları ve genetik sonucuyla SPENCD tanısı aldı.

## Tartışma

Hastalıkta klinik bulgular oldukça değişkendir. Bildirilen vakalarda, klinik semptomların başlama yaşı doğumdan 20 yaşa kadar değişkenlik göstermektedir.[7,8] Doğumdan itibaren veya daha sonra, gövde ve/veya ekstremitelerin kısalığı nedeniyle kısa boy sıklıkla görülür. Nadiren normal boyda olan vakalar da olmasına rağmen, spondilometafizyel değişiklikler radyolojik olarak gözlemlenebilir.[9] Otoimmün hastalıklar, özellikle SLE, Sjögren

sendromu, otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni, hepatit ve tiroidit SPENCD ile birlikte görülebilir.[10] Hastalar, otoimmün bir hastalıkla başvurabilir veya takipte otoimmün hastalık geliştirebilir. Klinik bulgular, eşlik eden otoimmün hastalıklara bağlı olarak değişkenlik gösterir. İmmün disregülasyona bağlı lupus benzeri bulgular hastalarda sık görülür.[6]

Hastalarda, hafif-orta derecede zihinsel engellilik sık görülür. Ancak normal bilişsel işlevlere sahip olgular bildirilmiştir.[9] Spastisite bir diğer sık rastlanan bulgudur. Alt ekstremite spastisitesi daha belirgindir. Hastalar, nadiren diğer nörolojik bulgularla başvurabilir. Nöbetler, psikoz, ataksi, serebrovasküler olaylar ve ağrılı multifokal nöropati görülebilir.[6] Bazal ganglia kalsifikasyonu belirgin ekstrapiramidal bulgular olmadan da yaygındır. İntrakranial kalsifikasyona rağmen hastalar normal nörolojik gelişim gösterebilir. [9]

Tanısal olarak yapılan görüntüleme testlerinde, spondilometafizyal displazi vardır. Vertebralarda nodüler lezyonlar; uzun kemiklerde büyüme plağında nonossifiye enkondrom benzeri lezyonlar, kafatası kemiklerinde kalınlaşma, iliak kanatlarda düzensizlikler, koksa valgus deformiteleri ve tüm kemiklerde gecikmiş ossifikasyonlar görülebilir.[11] İntrakranial kalsifikasyon, SPENCD'nin ve diğer Tip I interferonopatilerinin başlıca görüntüleme bulgusudur.[7] BT kolayca saptanabilir. İntrakranial kalsifikasyon, bazal gangliyonları, ponsu, beyincik dentat çekirdeklerini ve beyaz-gri madde birleşimini değişken şekillerde içerir. Lökodistrofik periventriküler beyaz madde değişiklikleri, iskemik lezyonlar, ventriküler dilatasyon ve çoklu peteşiyal intraparankimal lezyonlar da rapor edilmiştir.[9] Artmış serum veya beyin omurilik sıvısı İFN-$\alpha$ seviyeleri tanıyı destekler. Ancak ölçümü kolay değildir, çoğu laboratuarda çalışılmamaktadır.[12] Patolojik *ACP5* gen varyantlarını homozigot veya bileşik heterozigot olarak gösterilmesi tanıyı doğrular. Tedavide, İFN-$\alpha$'ya (sifalimumab) ve interferon-$\alpha$/beta reseptörüne (anifrolumab) yönelik monoklonal antikorlar, JAK inhibitörleri (tofasitinib, ruksolitinib ve baricitinib) gibi yeni nesil ilaçlar hastalık tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.[13] Bu ilaçlarla, hastalığın sınırlandığını gösteren vaka bildirimleri vardır. Ayrıca, yeni nesil ilaçlarla beraber tedavide; kortikosteroidler, geleneksel hastalık modifiye edici antiromatik ilaçlar, monoklonal interlökin 1 (IL-1) ve IL-6 antikorları ve tümör nekroz faktörü alfa antagonistleri kullanılmaktadır.[6] Hastalarda, beklenen yaşam süresi düşüktür.[9] Hastaların çoğu otoimmün hastalıkların komplikasyonları ve immün sistem bozuklukları ile kaybedilir.

## Kaynaklar


1. Schorr S, Legum C, Ochshorn M. Spondyloenchondrodysplasia. Enchondromatomosis with severe platyspondyly in two brothers. Radiology. 1976;118(1):133-9. PMID: 1244645.
2. Roifman CM, Melamed I. A novel syndrome of combined immunodeficiency, autoimmunity and spondylometaphyseal dysplasia. Clin Genet. 2003;63(6):522-9. PMID: 12786759.
3. Renella R, Schaefer E, LeMerrer M, Alanay Y, Kandemir N, Eich G, et al. Spondyloenchondrodysplasia with spasticity, cerebral calcifications, and immune dysregulation: clinical and radiographic delineation of a pleiotropic disorder. Am J Med Genet A. 2006;140(6):541-50. PMID: 16470600.
4. Lausch E, Janecke A, Bros M, Trojandt S, Alanay Y, De Laet C, et al. Genetic deficiency of tartrate-resistant acid phosphatase associated with skeletal dysplasia, cerebral calcifications and autoimmunity. Nat Genet. 2011;43(2):132-7. PMID: 21217752.
5. Briggs TA, Rice GI, Daly S, Urquhart J, Gornall H, Bader-Meunier B, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase deficiency causes a bone dysplasia with autoimmunity and a type I interferon expression signature. Nat Genet. 2011;43(2):127-31. PMID: 21217755; PMCID: PMC3030921.
6. Bilginer Y, Düzova A, Topaloğlu R, Batu ED, Boduroğlu K, Güçer Ş, et al. Three cases of spondyloenchondrodysplasia (SPENCD) with systemic lupus erythematosus: a case series and review of the literature. Lupus. 2016;25(7):760-5. PMID: 26854080.
7. Bağlan E, Özdel S, Güngör T, Karakuş R, Bağrıaçık EÜ, Yücel AA, et al. Spondylenchondrodysplasia mimicking a systemic lupus erythematosus: a diagnostic challenge in a pediatric patient. Eur J Med Genet. 2021;64(9):104286. PMID: 34245909.
8. Menger H, Kruse K, Spranger J. Spondyloenchondrodysplasia. J Med Genet. 1989;26(2):93-9. PMID: 2918547; PMCID: PMC1015557.
9. Briggs TA, Rice GI, Adib N, Ades L, Barete S, Baskar K, et al. Spondyloenchondrodysplasia due to mutations in acp5: a comprehensive survey. J Clin Immunol. 2016;36(3):220-34. Erratum in: J Clin Immunol. 2016;36(5):529-30. PMID: 26951490; PMCID: PMC4792361.
10. Aylan Gelen S, Kara B, Eser Şimsek I, Güngör M, Zengin E, Sarper N. Autoimmune hemolytic anemia due to spondyloenchondrodyspla-

sia with spastic paraparesis and intracranial calcification due to mutation in ACP5. J Pediatr Genet. 2021;13(1):50-6. PMID: 38567175; PMCID: PMC10984710.

11. Uhlmann D, Rupprecht E, Keller E, Hörmann D. Spondyloenchondrodysplasia: several phenotypes--the same syndrome. Pediatr Radiol. 1998;28(8):617-21. PMID: 9716637.
12. Yu ZX, Song HM. Toward a better understanding of type I interferonopathies: a brief summary, update and beyond. World J Pediatr. 2020;16(1):44-51. PMID: 31377974.
13. Jiang J, Zhao M, Chang C, Wu H, Lu Q. Type I Interferons in the pathogenesis and treatment of autoimmune diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2020;59(2):248-72. PMID: 32557263.

“Novartis'*in koşulsuz destekleriyle hazırlanmıştır.*”