

*Prikazi bolesnika/  
Case reports*

**Correspondence to:**

**Dr Ljiljana Tadić**, internista  
Posao: Vojna bolnica Niš,  
Bulevar Dr Zorana Đinđića bb Niš  
Kuća: Ul. Jovana Ristića 16a/29 Niš  
Tel. 00381 069/120 40 32

Email: mitanik19@gmail.com

**PROLONGIRANO FEBRILNO STANJE I  
AUTOIMUNA HEMOLITIČKA ANEMIJA  
KAO PRVI POKAZATELJI SISTEMSKOG  
ERITEMSKOG LUPUSA - Prikaz slučaja**

**PROLONGED FEBRILE STATE AND  
AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA  
AS THE FIRST INDICATORS OF SYSTEMIC  
LUPUS ERYTHEMATOSUS - Case report**

Ljiljana Tadić<sup>1</sup>, Jovica Stanojković<sup>1</sup>, Marina Ristić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vojna bolnica Niš, Odeljenje za unutrašnje bolesti

<sup>2</sup> Vojna bolnica Niš, Stanica za transfuziju krvi

**Key words**

febrile state, pancytopenia, autoimmune hemolytic anemia

**Ključne reči**

febrilno stanje, pancitopenija, autoimuna hemolitička anemija

*Abstract*

**Uvod.** Sistemski eritematozni lupus (SLE), je bolest vezivnog tkiva nepoznate etiologije, u kojoj su ćelije i tkiva oštećeni patološkim autoantitelima i imunim kompleksima. Od hematoloških manifestacija: anemija, najčešće normocitna, a ređe hemolitička. Evidentira se i leukopenija sa limfopenijom, ređe trombocitopenija. U imunološkim analizama: pozitivna su ANA i anti ds DNK antitela.

**Prikaz bolesnika.** Prikazan je slučaj pacijentkinje dobi 33 godina. Na pregled upućena od strane infektologa, zbog prolongiranog febrilnog stanja i pancitopenije. Zbog izostajanja terapijskog odgovora na antibiotsku i antipiretsku terapiju, postavljena je sumnja na postojanje hematološkog oboljenja. Na prijemu: opšta slabost i malaksalost, bolovi u zglobovima. U laboratorijskim nalazima: sedimentacija 95%; leukociti  $1,79 \times 10^9$ ; eritrociti  $3,00 \times 10^{12}$ ; hemoglobin 80,0 g/l; hematokrit 23,5%; trombociti  $118,0 \times 10^9$  uz granulocitozu i limfopeniju. Komponente komplekta C3 i C4: snižene. DAT+: C3d+, IgG negativan. IAT: u serumu prisutna antitela IgM klase. Ehokardiografski pregled pokazao je mitralnu regurgitaciju i perikardni izliv. Zbog autoimune hemolitičke anemije (AIHA), ordinirana je kortikosteroidna terapija u dozi 80mg dnevno, rehidraciona infuziona i polivitaminska terapija uz koju je postignuta afebrilnost. Po pristizanju imunoloških analiza gde su ANA i anti ds DNK bili pozitivni, ispunjeni su kriterijumi za dijagnozu SLE. **Zaključak.** Hematološke manifestacije, posebno AIHA, kao dominantan znak u ispoljavanju SLE, poznati su, ali ne spadaju u najčešće simptome kojima se SLE ispoljava i dijagnostikuje. Primena antibiotske terapije, bez terapijskog odgovora, sa velikom verovatnoćom isključuje infektivnu prirodu bolesti. Diferencijalno dijagnostički razmotriti prisustvo hematološkog oboljenja, maligne bolesti i sistemskog oboljenja vezivnog tkiva.

**UVOD**

Sistemski eritematozni lupus je bolest vezivnog tkiva koja se obično dijagnostikuje posle dvadesete, a najčešće oko tridesete godine života (1). Kod žena se javlja mnogo češće nego kod muškaraca. Mada je etiologija bolesti nepoznata, poznato je da pojavu bolesti može provocirati, a stanje već ispoljene bolesti pogoršati, upotreba nekih lekova (hidralazin, sulfonamidi, procainamid, tetraciklini), unošenje u organizam stranih belančevina, izlaganje dejstvu sunčanih ili

ultravioletnih zraka, a možda i psihička trauma (1). Zavisno od tipa, intenziteta, vremena početka i trajanja patološkog procesa, klinička slika je vrlo raznolika kao i prognoza. Početak bolesti može biti nagao, a da kasnije pređe u hronični tok. Manifestacije bolesti su polimorfne, od slabosti, malaksalosti, povišene telesne temperature, preko kožnih promena, limfadenopatije, hematoloških poremećaja, pleuralnih izliva, perikarditisa, mialgija, artralgija, do gastrointestinalnih, bubrežnih i neuroloških poremećaja (1). Zapravo, da nema sis-

tema koji ne može biti na udaru ove bolesti koja svoj naziv „sistemska” time u potpunosti opravdava. U laboratorijskim nalazima, nailazi se na anemiju, najčešće normocitnu, odnosno anemiju hronične bolesti, a znatno ređe hemolitičku <sup>(2)</sup>. Evidentira se i leukopenija sa limfopenijom, ređa je trombocitopenija. Pozitivna su ANA i anti dsDNK <sup>(3)</sup>. Obzirom na najrazličitiju kliničku sliku sa kojim se možemo susreti kod SLE, jer sistemski lupus erythematosus zahvata mnoge organe i sisteme, klinička slika može imitirati veliki broj različitih bolesti, naročito bolesti lokomotornog aparata, kožnih bolesti i bolesti hematopoetskog sistema <sup>(4)</sup>, kao i mnogih akutnih i hroničnih infektivnih bolesti.

### PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazan je slučaj pacijentkinje L.Đ. dobi 33 godina. Na internistički pregled upućena je od strane infektologa, zbog prolongiranog febrilnog stanja sa evolucijom oko jedan mesec i laboratorijski evidentirane pancitopenije, a zbog izostajanja terapijskog odgovora na ordiniranu antibiotsku i antipiretsku terapiju. Pri pregledu, pacijentkinja je bila febrilna do 37,0 C, adinamična, izrazito astenične konstitucije (telesna težina oko 45 kg), blede boje kože i vidljivih sluzokoža. Palpabilna aksilarna limfadenopatija, sa limfnim nodusima veličine do 1,5 cm, koji su bili bezbolni na palpaciju. Srčana akcija je bila ritmična, sa tihim tonovima i sistolnim šumom na iktusu 2/6. Žalila se na opštu slabost i malaksalost, kao i bolove u zglobovima. U laboratorijskim nalazima: sedimentacija 95/; leukociti 1,79 x10<sup>9</sup>; eritrociti 3,00 x10<sup>12</sup>; hemoglobin 80,0 g/l; hematokrit 23,5%; trombociti 118,0 x10<sup>9</sup> uz granulocitozu i limfopeniju (rađeno na aparatu Advia 120). Od biohemijskih parametara: laktat dehidrogenaza 372,0 U/l; TIBC 34,7 imol/l; UIBC 31,3 imol/l; sat.Fe 9,9%; ALT 67,0 U/l; AST 79,0 U/l. C reaktivni protein 15,31 mg/l. Ostali biohemijski parametri bili su u referentnim granicama (rađeno na aparatu dimension XL max). Elektroforezom proteina: IgG 18,96 g/l; IgE 559,7 g/l; IgM 2,82 g/l. Komponente komplimenta C3 i C4 bile su snižene (rađeno na aparatu Dimension XL max). Tumorski markeri: Ca 125, CA 15-3, CA 19-9, CA 12-4 i CEA bili su u referentnim granicama. Nalaz u urinu: proteinurija, 20-25 leukocita, 35-40 bledih eritrocita, 15-20 svežih eritrocita. U krvnom razmazu viđeni su slepljeni eritrociti „Rouleaux” fenomen, neutrofili i ostale ćelije uredne morfologije i odnosa. DAT +: C3d+, IgG negativan. IAT : u serumu prisutna antitela IgM klase neutvrđene specifičnosti u titru 64 (urađeno u stanici za transfuziju krvi Vojne bolnice u Nišu). Radiografija srca i pluća pokazala je uredan nalaz. Ultrazvučni nalaz abdomena bio je uredan. Ehokardiografski pregled pokazivao je mitralnu regurgitaciju i perikardni izliv. Ordinirana je rehidrataciona

infuziona terapija uz polivitaminsku terapiju i terapiju kortikosteroidima u dozi od 80 mg (40mg na 12 sati) <sup>(5)</sup> Trećeg dana od prijema pacijentkinja je bila afebrilna, sa diskretno poboljšanim hematološkim parametrima i u boljem opštem stanju: leukociti 4,00 x10<sup>9</sup>; eritrociti 3,00 x10<sup>12</sup>; hemoglobin 83,0 g/l; hematokrit 23,3% i trombociti 138,0 x10<sup>9</sup>. Određivanje količine proteina u urinu urađeno je probom po biuretu gde su vrednosti bile sledeće: u prvom uzorku proteinurija je bila 0,88g/24 časa; u drugom uzorku 1g/24 časa i u trećem uzorku 0,96g/24 časa. Zbog polimorfnosti tegoba, kao i kliničkog nalaza i rezultata dobijenih u dijagnostičkom skriningu, diferencijalnodijagnostički, razmatrano je postojanje sistemske bolesti vezivnog tkiva ili Evansovog sindroma, pa su urađene i serološke analize <sup>(2,4,6,7)</sup>. Od seroloških analiza: ANA i anti ds DNK bili su pozitivni (Elisa test). HbSAG, Anti HCV i anti HIV bili su negativni. Uvidom u dobijene rezultate, posebno nakon serološkog ispitivanja uz pozitivne ANA i anti ds DNK i na osnovu kliničkog stanja pacijentkinje, postojali su kriterijumi za dijagnozu sistemskog eritemskog lupusa. Petog dana hospitalizacije uz suportivnu terapiju, doza kortikosteroida je korigovana na 60mg dnevno uz poboljšano opšte stanje i potpuni gubitak febrilnosti. Petnaestog dana hospitalizacije, anemijski sindrom kod pacijentkinje se održava, ali bez progresije, dok su leukopenija i trombocitopenija korigovane: leukociti 6,62 x10<sup>12</sup>; eritrociti 2,98 x10<sup>12</sup>; hemoglobin 79,0 g/l ; hematokrit 23,5%, trombociti 180,0 x10<sup>12</sup>. U biohemizmu su se parametri održavali u referentnim granicama, osim vrednosti jetrenih transaminaza koje su bile povišene, pa su u terapiju uključeni i hepatoprotektivi. Direktni Combsov test: negativan: Indirektan Combsov test: + <sup>(4,8)</sup>. Dalje ispitivanje i lečenje bilo je usmereno na nefrološko sagledavanje i korigovanje terapije prema postojećem kliničkom stanju.

### DISKUSIJA

Na osnovu pregleda i rezultata, sa kojima je pacijentkinja upućena na internistički pregled u startu je bilo više dijagnostičkih dilema. Opšte stanje pacijentkinje kao i hematološki ispadi koji su bili najuočljiviji uz prisutnu aksilarnu adenopatiju, najviše su ukazivali na hematološko oboljenje, obzirom da je infektivna etiologija bila isključena. Kako kožna simptomatologija nije bila prisutna, a na radiografiji pluća nije bilo evidentirano prisustvo pleuralnih izliva, preliminarno, dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa, nije bila razmatrana kao mogući etiološki faktor teškog opšteg stanja pacijentkinje. Ali, dobar terapijski odgovor na kortikosteroidnu terapiju i poboljšanje opšteg stanja, bili su indikatori za sumnju na postojanje sistemske bolesti vezivnog tkiva.

Hematološki ispadi, posebno autoimuna hemolitička anemija kao dominantan znak u ispoljavanju SLE, poznati su u praksi i literaturi, što je opisano u radovima autora širom sveta, ali ne spadaju u najčešće simptome kojima se sistemski eritemski lupus ispoljava i dijagnostikuje, posebno autoimuna hemolitička anemija sa hladnim aglutininima koja je dijagnostikovana kod pacijentkinje u ovom prikazu (4,8,9).

## ZAKLJUČAK

Pacijenti sa prolongiranim febrilnim stanjem i hematološkim ispadima, zahtevaju pažljivo i detaljno dijagnostičko ispitivanje. Dugotrajno ordiniranje antibiotske terapije bez terapijskog odgovora znak je da infektivni agensi, sa velikom verovatnoćom, nisu uzrok takvog stanja, te je stoga neophodno tražiti druge etiološke faktore koji mogu prouzrokovati takvu simptomatologiju.

## Abstract

**Introduction.** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a connective tissue disease of unknown etiology, in which cells and tissues, damaged by pathological autoantibodies and immune complexes. Hematologic manifestations are: anemia, usually normocytic and less hemolytic. There is also leukopenia and lymphopenia, rarely thrombocytopenia. Immunological analysis: the positive ANA and anti ds DNA antibodies.

**Case report.** The case of a 33 year old patient. The patient was referred by a specialist of infectious diseases to examination because of prolonged fever of unknown origin and because of pancytopenia, too. Due to the absence of response to antibiotic and antipyretic therapy, it was suspected of the existence of hematological diseases. On admission: general weakness and fatigue, joint pain. Laboratory findings: ESR 95 /; leukocytes  $1.79 \times 10^9$ , erythrocytes  $3,00 \times 10^{12}$ , hemoglobin 80.0 g / l, hematocrit 23.5%; thrombocytes  $118.0 \times 10^9$ , granulocytosis and lymphopenia. Complement fractions C3 and C4: reduced. DAT +: + C3d, IgG negative. IAT: presence of serum IgM class antibodies. Echocardiography showed mitral regurgitation and pericardial effusion. Because of the presence autoimmune hemolytic anemia (AIHA), the patient was prescribed corticosteroid therapy at a dose 80 mg daily, rehydration and polyvitamins – infusion therapy with which he achieved afebrility. Only after the arrival of immunological analysis where the ANA and anti ds DNA were positive, the criteria for the diagnosis of SLE were fulfilled.

**Conclusion.** Hematologic manifestations, particularly AIHA, as the dominant character in the expression of SLE, are known, but not among the most common symptoms that are manifested and diagnosed SLE. Application of antibiotic therapy, no therapeutic response, with high probability, exclude the nature of infectious diseases. The presence of hematological diseases, malignant diseases and systemic diseases of connective tissue should be taken into consideration by using differential diagnosis.

## LITERATURA

- Harrison: Principi interne medicine. In: Bevra H, Bruketa D.(ed) : Sistemski lupus eritematosus, 13.izdanje, Split, d.o.o Placebo, 1997, str. 1438-1442.
- Kokori I, Ioannidis P, Voulgarelis M, Tzioufas G, Moutsopoulos M. Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus Am J Med. 2000;108(3):198-204.
- Staropoli F, Van Cott M, Makar S. Membrane autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a case of autoimmune hemolytic anemia, antiphospholipid antibodies, and transient acquired activated protein C resistance. Transfusion. 2008;48(11):2435-2441.
- Kraus A, Fernández-Domínguez L. Hematologic abnormalities in systemic lupus erythematosus. Rev Invest Clin. 1989;41(1):93-96.
- Gomard-Mennesson E, Ruyard M, Koenig M, Woods A, Magy N, Ninet J, Rousset H, Salles G, Broussolle C, Sève P. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. Lupus. 2006;15(4):223-231.
- Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas D, Tzioufas G. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. Ann Rheum Dis. 2006;65(2):144-148.
- Martino R, Muñoz-Díaz E, Arilla M, Ibáñez M, Altés A, Guanyabens C, et al. Combined autoimmune cytopenias. Haematologica. 1995;80(4):305-310.
- Srinivasan N, Oswal A, Garg S, Nahar J, Gosmonova A, Nahar R. Cold agglutinin induced hemolysis in a newly diagnosed systemic lupus erythematosus. Am J Med Sci. 2010;339(3):270-273.
- Domiciano S, Shinjo K. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia. Clin Rheumatol. 2010;29(12):1427-1431.