

# Sistemik lupus eritematozusta hematolojik tutulum tedavisi

## Treatment of hematologic involvement in systemic lupus erythematosus

© Cansu Akleylek<sup>1</sup>, © Berna Yurttaş<sup>2</sup>, © Neslihan Yılmaz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bağımsız Araştırmacı, Türkiye

<sup>2</sup>Tekirdağ İsmail Fehmi Cumaloğlu Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

<sup>3</sup>Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Sistemik lupus eritematozus (SLE), alevlenme ve remisyonlarla seyreden, klinik prezentasyonu ve seyri açısından belirgin farklılıklar gösterebilen heterojen bir otoimmün hastalıktır. SLE'de hematolojik tutulum; anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi, her üç hematopoetik serinin değişen derecelerde etkilenebildiği geniş bir spektrumda izlenebilir. Bu bulgular, hastalığın herhangi bir evresinde ortaya çıkabileceği gibi, bazı olgularda ilk tutulum paterni olarak da saptanabilmektedir. Bu derlemede, SLE'ye bağlı otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni, lökopeni, trombotik mikroanjyopatiler (TMA) ve hemofagositik sendrom (HS) tedavisine ilişkin mevcut kanıtlar değerlendirilmiştir. Mevcut verilerin ağırlıklı olarak gözlemsel çalışmalar, olgu raporları ve uzman görüşlerine dayandığı; hematolojik tutulumlara özgü randomize kontrollü çalışmalara ise rastlanmadığı görülmektedir. Tedavi yaklaşımı hematolojik tutulumun tipine ve şiddetine göre değişmekle birlikte, glukokortikoidler çoğu tabloda temel tedavi basamağını oluşturmaktadır. Otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopenide direnç veya relaps tablolarında, immünoşüpresif ajanların ve intravenöz immüno globulinlerin kullanılabileceği bildirilmekle birlikte, bu ajanların erken dönemde steroid azaltıcı olarak kullanımlarına ilişkin veriler sınırlıdır. Diğer taraftan, HS'nin akut tedavisinde yüksek doz kortikosteroidler ile birlikte immünoşüpresif ajan kullanımının; TMA'da ise plazma değişimi tedavisinin klinik sonuçları iyileştirebileceği bildirilmektedir. Ancak tüm bu tutulumlarda kanıtlar sınırlı olup kapsamlı öneriler için hematolojik paterne özgü prospektif ve kontrollü çalışmalara duyulan gereksinim devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik lupus eritematozus, hematolojik tutulum, otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni, lenfopeni, hemofagositik sendrom, trombotik mikroanjyopati

### Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous autoimmune disease characterized by a relapsing-remitting course and marked variability in clinical presentation and disease course. Hematologic involvement in SLE presents with a broad spectrum, including anemia, leukopenia, and thrombocytopenia, reflecting varying degrees of involvement of all three hematopoietic cell lines. These manifestations may occur at any stage of the disease and, in some cases, may represent the initial pattern of organ involvement. In this review, evidence regarding the treatment of SLE-associated autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia, leukopenia, thrombotic microangiopathies (TMA), and hemophagocytic syndrome (HS) was evaluated. The available evidence is largely derived from observational studies, case reports, and expert opinion, with no randomized controlled trials specifically addressing hematological manifestations identified. Although treatment strategies vary according to the type and severity of hematological involvement, glucocorticoids constitute the cornerstone of therapy in most clinical scenarios. In cases of refractory or relapsing autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia, the use of immunosuppressive agents and intravenous immunoglobulins has been reported; however, evidence supporting their early steroid-sparing use remains limited. Conversely, the combination of high-dose corticosteroids and immunosuppressive agents in the acute management of HS, as well as plasma exchange therapy in TMA, has been reported to improve clinical outcomes. Nevertheless, evidence across all hematological manifestations remains limited, underscoring the ongoing need for prospective, controlled studies tailored to specific hematological patterns to establish comprehensive treatment recommendations.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, autoimmune hemolytic anemia, thrombocytopenia, lymphopenia, leucopenia, neutropenia, hemaphagocytic syndrome, thrombotic microangiopathy

**İletişim / Correspondence:** Dr. Berna Yurttaş,

Tekirdağ İsmail Fehmi Cumaloğlu Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

**E-posta:** bernayurttasmd@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6096-0340

**Geliş Tarihi / Received:** 24.02.2026 **Kabul Tarihi / Accepted:** 25.09.2026 **Epub:** 28.09.2026

**Atıf / Cite this article as:** Akleylek C, Yurttaş B, Yılmaz N. Treatment of hematologic involvement in systemic lupus erythematosus. J Turk Soc Rheumatol.

[Epub Ahead of Print]



## Giriş

Sistemik lupus eritematozus (SLE) seyrinde hematolojik tutulum, farklı alt tipleri kapsayan geniş bir spektruma sahiptir. Tedavi yaklaşımı hematolojik tutulumun paternine ve şiddetine göre değişmekle birlikte, glukokortikoidler sıklıkla temel tedavi basamağını oluşturmaktadır. İmmünoşüpresif ve biyolojik ajanların, özellikle otoimmün hemolitik anemi (OİHA) ve immün trombositopeni tedavisinde olumlu etkileri bildirilmiş olsa da, bu tedavilerin zamanlaması ve süresine ilişkin veriler yetersizdir. Hematolojik tutulumlara özgü kapsamlı tedavi yaklaşımlarının ortaya konulabilmesi için prospektif ve kontrollü çalışmalara olan gereksinim devam etmektedir.

SLE, hastalığın ilk bulgusu olarak ya da seyri sırasında ortaya çıkabilen hematolojik tutulumlarla sık birliktelik gösterir. Lökopeni/lenfopeni, OİHA ve trombositopeni gibi sınıflama kriterlerinde de yer alan bulgular en sık izlenen hematolojik manifestasyonlar arasındadır.<sup>[1]</sup> Buna karşın, pansitopeni, hemofagositik sendrom (HS) ve trombotik mikroangiopatiler (TMA) gibi daha nadir ancak klinik açıdan önemli tablolar da görülebilmektedir.

Hematolojik tutulumlar sık karşılaşılan bir sorun olmakla birlikte, çoğu zaman diğer sistem tutulumları ile beraber seyretmeleri ve klinik prezentasyonlarının değişkenliği nedeniyle, literatürde yalnızca hematolojik tutulum odaklanan, prospektif olarak tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara (RKÇ) rastlanmamaktadır. Mevcut literatür büyük ölçüde gözlemsel çalışmalar, retrospektif kohort analizleri, olgu serileri ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Bu durum, tedavi yaklaşımlarının çoğu zaman kortikosteroidler, immünoşüpresif ajanlar ve biyolojik tedaviler arasında bireysel hasta özelliklerine göre şekillenmesine yol açmakta; yüksek kanıt düzeyine sahip, standardize tedavi algoritmalarının eksikliği ise klinik uygulamada heterojenliğe neden olmaktadır.

Bu derlemede, SLE ile ilişkili hematolojik tutulumların tedavisine yönelik mevcut literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Lökopeni, OİHA, trombositopeni ve daha nadir görülen hematolojik manifestasyonlarda kullanılan tedavi yaklaşımları mevcut yayınlar doğrultusunda değerlendirilmiştir. Bu derlemenin, hematolojik tutulumların yönetiminde kullanılan güncel tedavi seçeneklerine ilişkin genel bir bakış sunması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

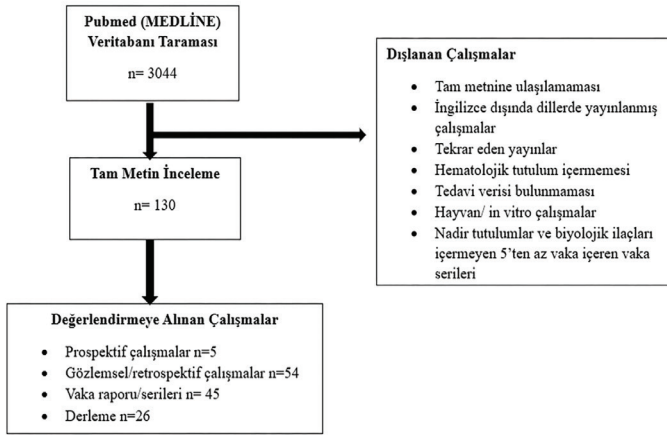
Bu derlemede, SLE hastalarında hematolojik tutulum tedavisi ile ilgili literatür taraması, PubMed veri tabanından “SLE” OR “lupus” AND “cytopenia” OR “hemolytic anemia” OR “immune anemia” OR “leukopenia” OR “lymphopenia” OR “neutropenia” OR “hemophagocytic syndrome” OR “thrombotic microangiopathy” OR “thrombotic thrombocytopenic purpura”

OR “thrombocytopenia” AND “therapy” OR “Treatment” OR “glucocorticoid” OR “hydroxychloroquine” OR “antimalarial” OR “methotrexate” OR “leflunomide” OR “calcineurin” OR “cyclosporine” OR “ciclosporin” OR “tacrolimus” OR “voclosporin” OR “azathioprine” OR “mycophenolate” OR “Mycophenolic” OR “cyclophosphamide” OR “rituximab” OR “belimumab” OR “abatacept” OR “biologic” OR “intravenous immunoglobulin” OR “plasma exchange” OR “anifrolumab” OR “obinutuzumab” OR “ofatumumab” OR “ocrelizumab” OR “secukinumab” OR “ustekinumab” OR “tofacitinib” OR “baricitinib” OR “upadacitinib” OR “deucravacitinib” OR “proteasome inhibitors” OR “bortezomib” OR “iberdomide” OR “litifilimab” OR “interleukin 2” OR “daratumumab” OR “CAR-T cell” OR “romiplostim” OR “eltrombopag” OR “splenectomy” OR “eculizumab” anahtar kelimeleri seçilerek, Aralık 2024 tarihinde gerçekleştirilmiş olup tarama tarihine kadar yayınlanmış olan İngilizce dilindeki araştırmalar incelenerek yapılmıştır. Tekrar eden yayınlar, hayvan deneyleri, nadir tutulumlar veya biyolojik ilaçları içermeyen 5'ten az olgu içeren olgu bildirileri, tedavi verisi ve hematolojik tutulum içermeyen ve tam metnine ulaşamayan yayınlar dışlanmıştır. Başlıklar ve özetler referanslama ve tarama amacıyla Rayyan yazılımına aktarılmış (<https://rayyan.ai>), daha sonra incelemeye alınmıştır. Yayınların tam metinleri iki bağımsız araştırmacı (C.A. ve B.Y.) tarafından değerlendirilmiş ve uyumsuzluklar kıdemli bir yazar (N.Y.) tarafından çözülmüştür. Hematolojik tutulumu olan SLE hastalarının sayısı, aldıkları tedavi, tedavi sonuçları, belirtilmişse mortalite oranları not edilmiştir. Klinik ve metodolojik heterojenite nedeniyle meta-analiz yapılamamıştır.

Toplam 3044 makale incelenmiş; 146'sı tekrar eden yayın olması, 2768 makale ise uygun bulunmaması nedeniyle dışlanmış ve 130 yayın değerlendirmeye alınmıştır (Şekil 1). Bunun yanı sıra, konu ile ilişkili uluslararası kılavuzlar da derlemenin hazırlanması sırasında gözden geçirilmiştir.

## Sonuçlar

**1. Otoimmün hemolitik anemi:** SLE hastalarında çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilen anemi, en sık hematolojik bulgular arasında yer almakta olup, bunlar içinde yaklaşık %5-10 oranında görülen OİHA lupus sınıflama kriterleri kapsamında değerlendirilmektedir. OİHA tanımı için kılavuzlarda; retikülositoz, düşük haptoglobin düzeyi, artmış indirekt bilirubin, yüksek laktat dehidrogenaz ile birlikte pozitif direkt Coombs (antiglobulin) testi gibi hemoliz bulgularının varlığı esas alınmaktadır.<sup>[1]</sup> Klinik olarak, ılımlı seyirli olgulardan kısa sürede derinleşerek şiddetli anemiye ilerleyebilen tablolara kadar geniş ve değişken bir spektrum izlenebilmektedir. Lupusa bağlı OİHA, antifosfolipid antikor varlığı ve eşlik eden trombositopeni ile birlikte görülebileceği gibi, renal ve nörolojik tutulum gibi diğer organ bulgularıyla da ilişkili olabilir.



**Şekil 1.** Hematolojik tutulum tedavisine ilişkin literatürün taranması ve değerlendirmeye alınan çalışmaların seçimi

Literatürdeki retrospektif çalışma ve olgu serileri incelendiğinde, tedavi gerektiren ciddi otoimmün hemolitik anemi tanımı için; pozitif direkt Coombs testi ve artmış retikülosit sayısı ile birlikte hemoglobin (Hb) düzeyinin <8 g/dl olması veya son ölçüme göre Hb düzeyinde 3 g/dL üzeri düşüş kriterleri kullanılmaktadır.<sup>[2-5]</sup> Tedavi yanıt kriterleri açısından ise; tam yanıt/remisyon, Hb'nin cinsiyete göre normal aralıkta olması ( $\geq 11-12$  g/dL) ve hemoliz bulgularının ortadan kalkması olarak tanımlanırken, kısmi yanıt, Hb >10 g/dL olması veya tedavi sonrası Hb'de  $\geq 2$  g/dL artış sağlanması şeklinde kabul edilmektedir (Tablo 1).<sup>[3,6-9]</sup>

SLE'nin genellikle multisistemik tutulum ile seyretmesi nedeniyle, lupus ilişkili OİHA tedavisini hedefleyen literatür verileri, sınırlı sayıda prospektif kohort, retrospektif çalışma ve olgu serilerinden oluşmaktadır. Mevcut veriler doğrultusunda, kortikosteroidler [orta veya yüksek doz- 1-2 mg/kg/gün metil prednizolon (MP)] ciddi OİHA'nın birinci basamak tedavisinde ilk tercih edilen ajan olup erken dönemde %90-95'lere varan iyi yanıt oranları bildirilmiştir.<sup>[2,3,10-15]</sup> Ancak steroid tedavisinin optimal dozu, kullanım süresi ve doz azaltılma rejimine ilişkin net bir öneri bulunmamaktadır. Küçük ölçekli bir çalışmada orta (1 mg/kg/gün MP) ve yüksek doz steroid (>1,5 mg/kg/gün MP) karşılaştırılmış ve gruplar arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.<sup>[2]</sup> Öte yandan, steroide iyi yanıtı hastalarda doz azaltılması veya kesilmesi esnasında

%70'lere varan relaps oranları bildirilmektedir.<sup>[2,3]</sup> Relaps riskini azaltmak amacıyla başlangıçta steroid azaltıcı immünosüpresif ajan eklenmesi ise halen tartışmalı bir konudur. Küçük ölçekli retrospektif bir çalışmada, şiddetli olgularda erken dönemde akut tedaviyi takiben immünosüpresif ajanların [rituksimab (RTX), siklofosamid (CYC), azatiyoprin (AZA), mikofenolat mofetil (MMF)] kullanılmasının relaps sıklığını anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir.<sup>[3]</sup> Benzer şekilde danazol, steroid azaltıcı bir başka seçenek olarak küçük bir hasta serisinde değerlendirilmiş ve çoğunluğunu SLE ilişkili sekonder OİHA hastalarının oluşturduğu olgularda yaklaşık %60 oranında iyi yanıt (hematokrit  $\geq 30$  ve glukokortikoid tedavisinin kesilmesi veya minimal doza indirilebilmesi) bildirilmiştir.<sup>[16]</sup> Ancak ilk basamakta steroide ek immünosüpresif ajan kullanımının gerekliliğine ilişkin kanıtlar halen yetersizdir.

Steroid tedavisine yanıtı olmayan (üçüncü hafta sonunda 1-1,5 mg/kg/gün MP tedavisine rağmen yanıt alınamayan), doz azaltılamayan (4-8 hafta içinde MP dozunun 10 mg/gün'ün altına düşürülemeyen) veya relaps gelişen hastalarda ikinci basamak tedaviye geçilmesi önerilmektedir.<sup>[11,17-19]</sup> İkinci basamak tedavide olgu serileri ve gözlemsel çalışmaların RTX üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Bu küçük ölçekli çalışmalarda RTX, romatoid artrit kılavuzlarına uygun olarak 14 gün ara ile 1000 mg  $\times$  2 infüzyon veya lenfoma protokolüne göre haftada bir 375 mg/m<sup>2</sup>  $\times$  4 infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Mevcut verilerde SLE ilişkili dirençli OİHA'da, RTX sonrası 6-12. ayda tam veya kısmi yanıt oranları %75-85 arasında bildirilmiştir.<sup>[6-9,12-15,20]</sup> Ancak RTX tedavisinin izlem süresince hangi sıklıkta tekrarlanması gerektiğine ilişkin net bir bilgi bulunmamaktadır. Dirençli hastalarda, AZA<sup>[2]</sup>, MMF<sup>[2,21-24]</sup>, CYC<sup>[2]</sup> ve intravenöz immünoglobulin (iViG)<sup>[25-27]</sup> kullanımı ile ilgili olgu bildirimleri düzeyinde az sayıda olumlu veri mevcuttur.<sup>[12-15]</sup> Sınırlı sayıda gözlemsel çalışmada splenektominin dirençli olgularda etkinliği incelenmiş; yanıt oranlarının düşük olduğu, buna karşın postoperatif komplikasyonlar ve enfeksiyon riskinin yüksek seyrettiği bildirilmiştir.<sup>[28-31]</sup> Bu nedenle splenektomi ancak medikal tedavilerin yetersiz olduğu hastalarda bir seçenek olarak değerlendirilebilir.<sup>[13]</sup>

Hayatı tehdit eden ciddi hemoliz durumlarında, derin anemiye bağlı dekompanseasyonun klinik bulgularının varlığında, standart ajanlara ek kurtarıcı tedavi seçenekleri arasında kan transfüzyonu<sup>[18,19]</sup>, iViG<sup>[2,32]</sup> ve plazmaferez düşünülebilir.<sup>[12,13]</sup>

**2. Lökosit değişiklikleri:** SLE hastalarında lökosit değişiklikleri en sık görülen bulgular arasındadır. Lökopeni <4000/mm<sup>3</sup>, lenfopeni <1000/mm<sup>3</sup> olarak tanımlanırken, nötropeni ise 1500-1000/mm<sup>3</sup> arası ılımlı, <1000/mm<sup>3</sup> orta, <500/mm<sup>3</sup> şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır.<sup>[1,33-36]</sup> Lökopeni, SLE hastalarının önemli bir bölümünde görülmekte olup çalışmalarda yaklaşık %22-60 oranında bildirilmiştir. Lenfopeni (%20-80) ve nötropeni sıklığı ise değişken olup, şiddetli nötropeni daha nadir (<%5-

| Tablo 1. Lupus ilişkili otoimmün hemolitik anemide tedavi yanıt kriterleri |                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yanıt kategorisi                                                           | Tanım                                                                                                                    |
| Tam yanıt                                                                  | Hb düzeyinin cinsiyete göre normal aralıkta olması ( $\geq 11-12$ g/dL) ve hemoliz bulgularının tamamen ortadan kalkması |
| Kısmi yanıt                                                                | Hb düzeyinin >10 g/dL olması veya tedavi sonrasında Hb düzeyinde $\geq 2$ g/dL artış sağlanması                          |
| Hb: Hemoglobin                                                             |                                                                                                                          |

10) görülmektedir. Lökopeni ve özellikle lenfopeninin yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>[11,35-38]</sup>

Lupusta lökosit değişikliklerinin tedavisine yönelik olarak tasarlanmış kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, farklı nedenlerle steroid ve/veya immünoşüpresif tedavi verilen olgularda, klinik remisyon ile birlikte lenfosit sayılarında da artış gözlemlendiği bildirilmektedir.<sup>[36-40]</sup> Diğer taraftan SLE'de görülen lökosit değişiklikleri her zaman hastalık aktivitesinin bir göstergesi olmayıp enfeksiyonlar veya kullanılan ilaçlarla da ilişkili olabilmektedir.<sup>[5,33]</sup> Bu nedenle sitopeni gelişen hastalarda klinik özellikler, eşlik eden laboratuvar bulguları ve kullanılan tedaviler birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle diğer hastalık aktivitesi bulgularının varlığı ile serolojik aktivite göstergelerindeki değişiklikler lupus ilişkili hematolojik tutulumu destekleyebilirken, sitopeninin yeni başlanan veya doz değişikliği yapılan tedavilerle zamansal ilişki göstermesi ilaç ilişkili etiyolojileri düşündürmektedir.

Lupus ilişkili immün lenfopeni ve lökopeninin tedavisine yönelik spesifik öneriler bulunmamaktadır. Hidroksiklorokin, SLE tedavisinin temel bileşenlerinden biri olmakla birlikte, lökopeni veya lenfopeniye yönelik özgül bir tedavi olarak değerlendirilmemektedir. Ancak hastalık aktivitesinin kontrolüne katkısı göz önüne alındığında, aktivite ile ilişkili sitopeniler üzerinde yararlı etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

Retrospektif ve gözlemsel çalışmalar, lenfopeni ve orta/şiddetli nötropeninin enfeksiyon gelişmesi açısından bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmektedir.<sup>[11,34,35,38,41,42]</sup> Ancak lenfopenik hastalarda *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi ve varicella zoster profilaksisine yönelik önerilere ilişkin veriler yetersizdir. Lupus ilişkili nötropenide granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavisinin etkinliğini değerlendiren sınırlı sayıda olgu bildirisi bulunmaktadır. Bu çalışmalarda G-CSF'in başlıca endikasyonu, şiddetli nötropeniye eşlik eden refrakter enfeksiyon varlığı olup; olguların tamamına yakınında nötropenide düzelme ve enfeksiyon tablosunda gerileme gözlenmiştir. Ancak tedavi kesilmesi sonrası yüksek relaps oranları bildirilmiştir.<sup>[38,43,44]</sup> Öte yandan G-CSF tedavisinin nadiren lupus alevlenmesine de yol açtığı rapor edilmiştir.<sup>[45]</sup>

**3. İmmün trombositopeni:** SLE hastalarında trombositopeni, sık görülen bir hematolojik bulgu olup çoğunlukla immün nedenler ile ilişkilidir. SLE'ye bağlı immün trombositopeni hastaların yaklaşık %7-30'unda bildirilmekte, bazı olgularda SLE tanısından yıllar önce ortaya çıkabilmektedir. Klinik seyir hafif tablolardan ciddi trombositopeniye kadar değişiklik göstermekle birlikte, trombositopeninin varlığı; yüksek hastalık aktivitesi, hipokomplementemi, antifosfolipid antikor pozitifliği, diğer sitopeniler ve renal tutulum ile beraber izlenebilmekte ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir.<sup>[36,40]</sup>

Literatürde yer alan retrospektif çalışmalar ve olgu serileri incelendiğinde, tedavi gerektiren ciddi trombositopeni; trombosit

sayısının 30.000/mm<sup>3</sup> altında saptanması veya hayatı tehdit edecek kanama varlığında 100.000/mm<sup>3</sup> altında olması şeklinde tanımlanmaktadır.<sup>[15,46-49]</sup> Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ise; tam yanıt, trombosit sayısının >100.000/mm<sup>3</sup>'e yükselmesi; parsiyel yanıt, bazal trombosit sayısının en az 2 katı ve >30.000/mm<sup>3</sup> olması ve kanama olmaması, yanıtsızlık ise <30000/mm<sup>3</sup> kalması veya kanama varlığı şeklinde kabul edilmektedir (Tablo 2).<sup>[46,48-50]</sup>

SLE ilişkili ciddi immün trombositopeninin tedavisine yönelik RKÇ bulunmamakta olup, mevcut literatür verileri retrospektif gözlemsel çalışmalar ve olgu serileriyle sınırlıdır. Mevcut verilere göre otoimmün akut trombositopeninin tedavisinde ilk basamak yaklaşım kortikosteroidlerdir. Steroid tedavisinde yüksek doz MP (3 gün 1 gram/gün), deksametazon (40 mg/gün) veya prednizolon (1 mg/kg/gün MP eşdeğer dozda) tercih edilebilir. Steroide alternatif olarak İVİG de akut tedavide kullanılabilir. Her iki tedavi seçeneğiyle de %85-90'lara varan yanıt oranları bildirilmiştir.<sup>[3,46,48,51]</sup> Bununla birlikte, steroid ve İVİG tedavisinin kesilmesini takiben relaps oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan, kortikosteroid azaltıcı ajan olarak MMF, AZA, hidroksiklorokin, CYC, RTX kullanımının relapsı azalttığını gösteren küçük ölçekli retrospektif çalışmalar mevcuttur.<sup>[3,6,46,48,51-53]</sup>

Bu nedenle, özellikle relaps riski yüksek, eşlik eden organ tutulumu bulunan veya uzun süreli glukokortikoid kullanımının sakıncalı olduğu hastalarda, birinci basamak tedavide kortikosteroidlerle birlikte steroid azaltıcı bir ajan kullanımı düşünülebilir. Öncelikli tercih edilecek immünoşüpresif ajanla ilgili RKÇ bulunmamakla birlikte, tedavi seçimi hastanın ek organ tutulumları dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.<sup>[48]</sup>

Refrakter olgularda RTX<sup>[6-9,20,54-57]</sup>, siklosporin A<sup>[54,58]</sup>, CYC<sup>[59]</sup>, Danazol<sup>[60,61]</sup> ile ilgili küçük olgu serilerine ait olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Yapılan bir karşılaştırmada RTX tedavisinin siklosporin A'ya kıyasla daha yüksek remisyon oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiş olup, 6. ay remisyon oranları RTX için %81,8, siklosporin A için %53,5 olarak raporlanmıştır.<sup>[54]</sup> Dirençli olgularda bir diğer seçenek trombopoetin (TPO) reseptör agonistleri (eltrombopag, romiplostim) olup, olgu serileri ve retrospektif çalışmalarda veriler daha çok eltrombopag üzerine yoğunlaşmasına rağmen her iki ilacın da steroid azaltıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>[47,48,62-67]</sup> Ancak TPO reseptör agonistleri, özellikle tromboz açısından yüksek riskli hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.<sup>[68]</sup> Splenektomi, dirençli

**Tablo 2. Lupus ilişkili immün trombositopenide tedavi yanıt kriterleri**

| Yanıt kategorisi | Tanım                                                                                       |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tam yanıt        | Trombosit sayısı >100.000/mm <sup>3</sup>                                                   |
| Kısmi yanıt      | Bazal trombosit sayısının en az 2 katı ve >30.000/mm <sup>3</sup> olması ve kanama olmaması |

hastalıkta bir diğer tedavi seçeneği olup, gözlemsel çalışmalarda enfeksiyon ve postoperatif komplikasyon risklerine ilişkin çelişkili sonuçlar bildirilmesine rağmen, steroid azaltıcı olumlu etkisi gösterilmiştir. Bununla birlikte, nüksün önlenmesi amacıyla postoperatif dönemde ek immünoşüpresif tedavi gereksinimi ortaya çıkabilmektedir.<sup>[48,28,29,69-75]</sup>

**4. Hemofagositik sendrom:** Hemofagositik sendrom, SLE'de nadir görülmekle birlikte yaşamı tehdit edebilen ciddi bir hematolojik manifestasyondur ve erken tanı ile tedavi hayati önem taşır. Klinik olarak inatçı yüksek ateş, pansitopeni, hepatosplenomegali ve lenfadenopatiye eşlik eden belirgin hiperferritinemi, hipertrigliseridemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ile prezente olabilir. Tanısal değerlendirmede sıklıkla HLH-2004 kriterleri kullanılmakta olup, erişkin hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularını birlikte değerlendiren HScore da HS olasılığının belirlenmesinde kullanılabilir. Patogenezinde, kontrolsüz T-hücre ve makrofaj aktivasyonuna bağlı gelişen sitokin fırtınasının temel rol oynadığı düşünülmektedir. Sıklıkla yüksek hastalık aktivitesi ve eşlik eden enfeksiyonlarla birlikte ortaya çıktığı bildirilmektedir.

SLE ile ilişkili HS yönetimine ilişkin veriler ağırlıklı olarak retrospektif gözlemsel çalışmalar ve olgu serilerine dayanmaktadır. Çalışmalarda, birinci basamak tedavi olarak olguların büyük çoğunluğunda yüksek doz (0,5-2 mg/kg/gün metilprednizolon) veya İV pulse MP (>250 mg/gün) kullanıldığı bildirilmektedir.<sup>[76-79]</sup> Steroid monoterapisi ile hastaların yarısından fazlasında klinik ve laboratuvar parametrelerde anlamlı yanıt elde edilmektedir.<sup>[76-82]</sup> Buna karşın, şiddetli başlangıç gösteren olgularda akut tedavide steroidlere ek olarak CYC, siklosporin A, etoposid, İVİG ve az sayıda olguda RTX kullanımının tedavi yanıtını artırabileceği bildirilmektedir.<sup>[76,79,82]</sup> Ancak birinci basamakta glukokortikoidlerin diğer immünoşüpresif ajanlarla kombinasyonu konusunda net ve standartlaştırılmış bir öneri bulunmamaktadır. Öte yandan, sınırlı sayıda olgu bildiriminde başlangıç tedavisinde İVİG monoterapisinin yetersiz etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir.<sup>[80-82]</sup>

Steroide dirençli olgularda tedaviye eklenebilecek seçenekler arasında; CYC, siklosporin, takrolimus, RTX, etoposid ve İVİG yer almakta olup, gözlemsel çalışmalar ve olgu serilerinde bu ajanlarla değişken oranlarda tedavi yanıtları bildirilmiştir.<sup>[77,79-82]</sup> Etanercept<sup>†</sup><sup>[82,83]</sup> ve anakinra<sup>[84,85]</sup> gibi biyolojik ajanlara ilişkin veriler ise sınırlı olup, etkinlik ve güvenilirlikleri konusunda kesin bir yargıya varmak için mevcut kanıt düzeyi yetersizdir.

**5. Trombotik mikroanjiyopati:** Trombotik mikroanjiyopati, mikrovasküler trombüs oluşumu ile karakterize; mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve başta böbrek ile santral sinir sistemi olmak üzere çeşitli organlarda değişen derecelerde uç organ hasarı ile seyreden heterojen bir klinikopatolojik sendromdur. SLE'de nadir görülmekle birlikte yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olması nedeniyle klinik

açıdan büyük önem taşımaktadır. SLE ile ilişkili TMA; trombotik trombositopenik purpura (TTP), atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS), antifosfolipid sendromu ilişkili mikroanjiyopati ve daha nadir olarak ilaç ya da enfeksiyon ilişkili formları içeren geniş bir klinik spektrumda değerlendirilmektedir.<sup>[36,40]</sup> SLE ilişkili TMA olgularında ADAMTS13 aktivitesinin değerlendirilmesi, TTP fenotipinin diğer TMA alt tiplerinden ayırımında önemli bir yer tutmaktadır. Ciddi ADAMTS13 eksikliği (<%10) TTP tanısını güçlü şekilde desteklemekle birlikte, SLE ilişkili TMA serilerinin önemli bir kısmında ADAMTS13 aktivitesine ilişkin verilerin bulunmaması, olguların sınıflandırılmasında heterojenliğe yol açmakta ve farklı TMA alt tiplerinin aynı başlık altında değerlendirilmiş olabileceğini düşündürmektedir.

SLE'de TMA ilişkili tutulumların değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde, verilerin büyük ölçüde retrospektif gözlemsel çalışmalar ve olgu bildirimleri ile sınırlı olduğu görülmektedir. Mevcut çalışmalarda, akut dönemde yüksek doz glukokortikoidlerin (İV pulse steroidler dahil) plazma değişimi ile kombine kullanımının yaygın olduğu ve bu yaklaşımın yüksek yanıt oranları (yaklaşık %90) ile ilişkili bulunduğu bildirilmektedir.<sup>[86-93]</sup> Ayrıca erken dönemde başlanan plazma değişiminin tedavi yanıtını artırdığı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.<sup>[87,91-93]</sup>

Otoimmün mekanizmaların (anti-endotel ve anti-ADAMTS13 antikorları gibi), özellikle TTP formu başta olmak üzere SLE ilişkili TMA patogenezinde rol oynadığı düşüncesinden hareketle, bazı gözlemsel çalışmalarda akut tedaviye immünoşüpresif ajanlar (CYC, vinkristin, MMF) ve/veya İVİG eklenmiş ve daha yüksek remisyon oranları rapor edilmiştir.<sup>[86,89]</sup> Benzer şekilde, erken dönemde RTX eklenmesinin mortaliteyi azaltabileceği bildirilmiştir.<sup>[87,94]</sup> Ancak mevcut çalışmaların sınırlı ve heterojen yapısı nedeniyle, steroid ve plazma değişimi kombinasyonuna erken dönemde immünoşüpresif tedavi veya RTX eklenmesine ilişkin net ve standart bir öneri bulunmamaktadır.

Standart tedavilere dirençli veya relaps gösteren olgularda bildirilen gözlemsel çalışma ve olgu serilerinde; CYC<sup>[89,90,95-97]</sup>, MMF ve vinkristin<sup>[89,93,97,98]</sup>, RTX<sup>[89,91,93,94]</sup>, İVİG ve siklosporin A<sup>[89,91,93,99]</sup> ile olumlu yanıtlar elde edildiği belirtilmektedir. Belimumab ile ilgili sınırlı sayıda olgu bildiriminde, başlangıç tedavisine yanıt alınan olgularda steroid doz azaltımına katkı sağladığı<sup>[88,100]</sup>, dirençli bazı hastalarda ise diğer tedavilere eklenmesiyle klinik iyileşme görüldüğü bildirilmiştir.<sup>[100,101]</sup> Caplacizumab, von Willebrand faktörünü (vWF) hedefleyen monoklonal bir antikor olup, trombosit-vWF etkileşimini inhibe ederek mikrotrombüs oluşumunu engeller. TTP tedavisinde trombosit yanıtını hızlandırdığı ve nüks oranlarını azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte, SLE ilişkili TMA'daki kullanımına ilişkin veriler halen sınırlıdır.<sup>[102]</sup>

Kompleman hedefli tedaviler, yeni ajanlar arasında umut vadeden seçenekler olarak değerlendirilmektedir. Primer aHÜS patogenezinde temel rol oynadığı bilinen “kompleman

disregülasyonu”nun, SLE ilişkili TMA gelişiminde de rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu doğrultuda, olgu serilerinde anti-C5 monoklonal antikor olan ekulizumab; steroid ve plazma değişimi tedavilerine dirençli, çoğunlukla ADAMTS13 aktivitesi normal olan olgularda alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır.<sup>[103-107]</sup> Sınırlı sayıdaki bu bildirimlerde, standart tedavilere dirençli SLE ilişkili TMA olgularında ekulizumab ile hem hematolojik hem de renal parametrelerde anlamlı iyileşme sağlandığına dair olumlu sonuçlar rapor edilmiştir. Bununla birlikte, tedavinin optimal başlama zamanı, süresi ve hangi hasta grubunda en fazla yarar sağlayacağına ilişkin veriler halen yetersizdir.<sup>[106,107]</sup>

## Tartışma

SLE'nin hematolojik tutulumu; OİHA, immün trombositopeni, lökopeni/lenfopeni, nötropeni, HS ve TMA gibi geniş ve heterojen bir klinik spektrumu kapsamakta olup, hastalık aktivitesi ve prognoz ile yakından ilişkilidir.<sup>[4,11,40]</sup> Hematolojik bulguların önemli bir kısmı hafif seyredilebilmekle birlikte, derin sitopeniler, TMA ve HS gibi tablolar yaşamı tehdit edici özellikler gösterebilmektedir.

Klinik uygulamada tedavi seçimi, hematolojik tutulumun tipi ve şiddetinin yanı sıra eşlik eden organ tutulumları, hastalık aktivitesi ve enfeksiyon riski gibi faktörler göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Hafif lökopeni ve lenfopeni çoğu zaman yakın izlem ile yönetilebilirken, ciddi OİHA ve trombositopeni, TMA ve HS gibi tablolar hızlı tanı ve immünoşüpresif tedavi gerektirebilmektedir. Son yıllarda RTX ve diğer hedefe yönelik tedavilere ilişkin deneyim artmakla birlikte, bu ajanların hematolojik tutulumlardaki yerini netleştirecek kontrollü çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.<sup>[6,8,9,54-57]</sup>

Bu derlemede değerlendirilen çalışmaların büyük çoğunluğunu retrospektif gözlemsel çalışmalar ve olgu serileri oluşturmaktadır. Özellikle OİHA ve immün trombositopeni için glukokortikoidler, RTX ve çeşitli immünoşüpresif ajanlara ilişkin veriler bulunmakla birlikte, doğrudan karşılaştırmalı çalışmalar oldukça sınırlıdır. Hemofagositik sendrom ve trombotik mikroangiopati gibi nadir tutulumlarda ise mevcut kanıtlar büyük ölçüde olgu serilerine dayanmaktadır. Bu nedenle tedavi etkinliğine ilişkin sonuçlar yorumlanırken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca çalışmalar arasındaki hasta popülasyonları, tedavi protokolleri ve yanıt kriterlerindeki heterojenlik, farklı tedavi yaklaşımlarının doğrudan karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.

Sonuç olarak, SLE'ye bağlı hematolojik tutulumların yönetiminde tutulum paternine göre değişen dozlarda glukokortikoidler temel basamağı oluşturmakta ve klinik tabloya göre immünoşüpresif tedaviler kullanılmaktadır. Hematolojik tutulumlara özgü prospektif ve kontrollü çalışmaların artması, gelecekte daha standart tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

## Dipnotlar

### Yazarlık Katkıları

Konsept: C.A., B.Y., N.Y., Dizayn: C.A., B.Y., N.Y., Veri Toplama veya İşleme: C.A., B.Y., N.Y., Analiz veya Yorumlama: C.A., B.Y., N.Y., Literatür Arama: C.A., B.Y., N.Y., Yazan: C.A., B.Y., N.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1400-12.
2. Gomard-Mennesson E, Ruivard M, Koenig M, et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus*. 2006;15:223-31.
3. Moysidou GS, Garantziotis P, Nikolopoulos D, Katsimbri P, Fanouriakis A, Boumpas DT. Relapses are common in severe hematologic systemic lupus erythematosus and may be prevented by early institution of immunosuppressive agents: a real-life single-center study. *Lupus*. 2023;32:225-30.
4. Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:230-4.
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:736-45.
6. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitine F, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: a multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol*. 2018;93:424-9.
7. Lindholm C, Börjesson-Asp K, Zendjanchi K, Sundqvist AC, Tarkowski A, Bokarewa M. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35:826-33.
8. Pinto LF, Velásquez CJ, Prieto C, Mestra L, Forero E, Márquez JD. Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:1219-26.
9. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al.; Club Rhumatismes et Inflammation. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2458-66.
10. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - old and new. *Autoimmun Rev*. 2013;12:784-91.
11. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015;2:e000078.
12. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the first international consensus meeting. *Blood Rev*. 2020;41:100648.
13. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A; British Society for Haematology Guidelines. Guidelines on the management

- of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;177:208-20.
14. Li M, Zhao Y, Zhang Z, et al.; Chinese Rheumatology Association, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group. 2020 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Immunol Res*. 2020;1:5-23.
  15. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersson J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:15-29.
  16. Ahn YS. Efficacy of danazol in hematologic disorders. *Acta Haematol*. 1990;84:122-9.
  17. Karpouzas GA. Hematological and lymphoid abnormalities in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 426-37.
  18. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*. 2014;99:1547-54.
  19. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2021;137:1283-94. Erratum in: *Blood*. 2023;141:438-39.
  20. Fernández-Nebro A, de la Fuente JL, Carreño L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus*. 2012;21:1063-76.
  21. Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2007;36:329-37.
  22. Alba P, Karim MY, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune haemolytic anaemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2003;12:633-5.
  23. Mak A, Mok CC. Mycophenolate mofetil for refractory haemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14:856-8.
  24. Pisoni CN, Sanchez FJ, Karim Y, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol*. 2005;32:1047-52.
  25. Nieto-Aristizábal I, Martínez T, Urbano MA, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: a single-center experience with 63 patients. *Lupus*. 2019;28:1566-70.
  26. Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin--clinical and serologic response. *Lupus*. 1999;8:705-12.
  27. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;29:219-28.
  28. Sarles HE, Levin WC. The role of splenectomy in the management of acquired autoimmune hemolytic anemia complicating systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1959;26:547-54.
  29. Coon WW. Splenectomy for cytopenias associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Surg*. 1988;155:391-4.
  30. Rivero SJ, Alger M, Alarcón-Segovia D. Splenectomy for hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. A controlled appraisal. *Arch Intern Med*. 1979;139:773-6.
  31. Akpek G, McAneny D, Weintraub L. Comparative response to splenectomy in Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia with or without associated disease. *Am J Hematol*. 1999;61:98-102.
  32. Roldan R, Roman J, Lopez D, Gonzalez J, Sanchez C, Martinez F. Treatment of hemolytic anemia and severe thrombocytopenia with high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulins in SLE. *Scand J Rheumatol*. 1994;23:218-9.
  33. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677-86.
  34. Saleh M, Sjöwall J, Bendtsen M, Sjöwall C. The prevalence of neutropenia and association with infections in patients with systemic lupus erythematosus: a Swedish single-center study conducted over 14 years. *Rheumatol Int*. 2024;44:839-49.
  35. Martínez-Baños D, Crispín JC, Lazo-Langner A, Sánchez-Guerrero J. Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:994-8.
  36. Levine AB, Erkan D. Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:291-9.
  37. Rivero SJ, Díaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance. *Arthritis Rheum*. 1978;21:295-305.
  38. Carli L, Tani C, Vagnani S, Signorini V, Mosca M. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact--a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:190-4.
  39. Lertchaisataporn K, Kasitanon N, Wangkaew S, Pantana S, Sukitawut W, Louthrenoo W. An evaluation of the association of leukopenia and severe infection in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2013;19:115-20.
  40. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016;74:139-60.
  41. Merayo-Chalico J, Gómez-Martín D, Piñeirúa-Menéndez A, Santana-De Anda K, Alcocer-Varela J. Lymphopenia as risk factor for development of severe infections in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *QJM*. 2013;106:451-7.
  42. Ng WL, Chu CM, Wu AK, Cheng VC, Yuen KY. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM*. 2006;99:37-47.
  43. Hellmich B, Schnabel A, Gross WL. Treatment of severe neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;29:82-99.
  44. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:208-14.
  45. Euler HH, Harten P, Zeuner RA, Schwab UM. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with systemic lupus erythematosus associated neutropenia and refractory infections. *J Rheumatol*. 1997;24:2153-7.
  46. Li HJ, Zheng YQ, Chen L, Lin SP, Zheng XX. Risk factors of significant relapse and appropriate maintenance therapy strategy in SLE-associated immune thrombocytopenia. *Ther Adv Chronic Dis*. 2023;14:20406223231160688.
  47. Jiang X, Shu X, Ge Y. Effectiveness and safety of eltrombopag in connective tissue disease patients with refractory immune thrombocytopenia: a retrospective study. *Rheumatol Adv Pract*. 2024;8:rkae029.
  48. Roussotte M, Gerfaud-Valentin M, Hot A, et al. Immune thrombocytopenia with clinical significance in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study of 90 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61:3627-39.
  49. Li Y, Feng X. Efficacy and safety of tacrolimus in systemic lupus erythematosus patients with refractory thrombocytopenia: a retrospective study. *Lupus*. 2018;27:60-5.
  50. Wu Q, Zhao MX, Huang XS, Lin CS, Xu Q. The use of belimumab on patients with both systemic lupus erythematosus and immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Lupus*. 2024;33:608-14.

51. Barron N, Arenas-Osuna J, Medina G, et al. Splenectomy in systemic lupus erythematosus and autoimmune hematologic disease: a comparative analysis. *Clin Rheumatol*. 2018;37:943-8.
52. Cimé-Aké E, Barrera-Vargas A, Demichelis-Gómez R, Ramírez-Alemón M, Rull-Gabayet M. Description of therapeutic strategies in severe systemic lupus erythematosus-associated immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study of response and relapse. *Clin Rheumatol*. 2024;43:2521-32.
53. Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, et al. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies. *Am J Hematol*. 2014;89:194-8.
54. Sun F, Chen J, Wu W, et al. Rituximab or cyclosporin in refractory immune thrombocytopenia secondary to connective tissue diseases: a real-world observational retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2020;39:3099-104.
55. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus*. 2010;19:213-9.
56. Chen H, Zheng W, Su J, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus--a prospective pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1640-4.
57. Sans-Pola C, Danés I, Bosch JÀ, Marrero-Álvarez P, Cortés J, Agustí A. Off-label use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity: a retrospective study and literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1159794.
58. Quartuccio L, Sacco S, Franzolini N, Perin A, Ferraccioli G, De Vita S. Efficacy of cyclosporin-a in the long-term management of thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:76-9.
59. Boumpas DT, Barez S, Klippel JH, Balow JE. Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1990;112:674-7.
60. West SG, Johnson SC. Danazol for the treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1988;108:703-6.
61. Cervera H, Jara LJ, Pizarro S, et al. Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans' syndrome. *J Rheumatol*. 1995;22:1867-71.
62. Gudbrandsdottir S, Frederiksen H, Hasselbalch H. Thrombopoietin-receptor agonists in haematological disorders: the Danish experience. *Platelets*. 2012;23:423-9.
63. Lusa A, Carlson A. Safety and efficacy of thrombopoietin mimetics for refractory immune thrombocytopenia purpura in patients with systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome: a case series. *Lupus*. 2018;27:1723-8.
64. Shobha V, Sanil S, Roongta R. Eltrombopag: efficacy and safety in steroid refractory lupus-associated immune thrombocytopenia. *J Clin Rheumatol*. 2020;26:274-8.
65. Li W, Wang D, Ma L, et al. Eltrombopag in severe immune thrombocytopenia secondary to connective tissue disease: a report of 17 patients and literature review. *Clin Rheumatol*. 2023;42:1451-7.
66. Patwardhan P, Landsteiner A, Lal LS, et al. Eltrombopag treatment of patients with secondary immune thrombocytopenia: retrospective EHR analysis. *Ann Hematol*. 2022;101:11-9.
67. Maroun MC, Ososki R, Andersen JC, Dhar JP. Eltrombopag as steroid sparing therapy for immune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:746-50.
68. Catalá-López F, Corrales I, de la Fuente-Honrubia C, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:511-9.
69. Gruenberg JC, VanSlyck EJ, Abraham JP. Splenectomy in systemic lupus erythematosus. *Am Surg*. 1986;52:366-70.
70. Li R, Liu G, Wang K, et al. Splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus in 11 Chinese patients. *Rheumatol Int*. 2011;31:9-15.
71. Zhou J, Wu Z, Zhou Z, et al. Efficacy and safety of laparoscopic splenectomy in thrombocytopenia secondary to systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1131-8.
72. Arnal C, Piette JC, Léone J, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol*. 2002;29:75-83.
73. Homan WP, Dineen P. The role of splenectomy in the treatment of thrombocytopenic purpura due to systemic lupus erythematosus. *Ann Surg*. 1978;187:52-6.
74. Hall S, McCormick JL Jr, Greipp PR, Michet CJ Jr, McKenna CH. Splenectomy does not cure the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1985;102:325-8.
75. You YN, Tefferi A, Nagorney DM. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg*. 2004;240:286-92.
76. Liu AC, Yang Y, Li MT, et al. Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus: a multicenter, case-control study in China. *Clin Rheumatol*. 2018;37:93-100.
77. Wafa A, Hicham H, Naoufal R, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: a study of 20 Moroccan adult patients. *Clin Rheumatol*. 2022;41:2021-33.
78. Wang J, Rong W, Yan H. Eighty-six cases of clinical characteristics and outcomes of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A meta-analysis study. *Immun Inflamm Dis*. 2024;12:e1364.
79. Gavand PE, Serio I, Arnaud L, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: a study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun Rev*. 2017;16:743-9.
80. Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:169-82.
81. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1686-91.
82. Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2297-307.
83. Takahashi N, Naniwa T, Banno S. Successful use of etanercept in the treatment of acute lupus hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol*. 2008;18:72-5.
84. Egües Dubuc CA, Uriarte Ecenarro M, Meneses Villalba C, Aldasoro Cáceres V, Hernando Rubio I, Belzunegui Otano J. Hemophagocytic syndrome as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2014;10:321-4.
85. Tayer-Shifman OE, Ben-Chetrit E. Refractory macrophage activation syndrome in a patient with SLE and APLA syndrome - successful use of

- PET- CT and Anakinra in its diagnosis and treatment. *Mod Rheumatol*. 2015;25:954-7.
86. Yue C, Su J, Fan X, et al. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with and without systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:225.
87. Sun F, Wang X, Wu W, et al. TMA secondary to SLE: rituximab improves overall but not renal survival. *Clin Rheumatol*. 2018;37:213-8.
88. Liu J, Yan M, Wen R, Li J. Sequential treatment of rituximab and belimumab in thrombotic thrombocytopenia purpura associated with systemic lupus erythematosus: a respective case series and literature review. *Int J Rheum Dis*. 2023;26:960-4.
89. Jiang H, An X, Li Y, et al. Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a literature review of 105 cases from 1999 to 2011. *Clin Rheumatol*. 2014;33:419-27.
90. Aleem A, Al-Sugair S. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. *Acta Haematol*. 2006;115:68-73.
91. Chen MH, Chen MH, Chen WS, et al. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: a cohort study in North Taiwan. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:768-75.
92. Kwok SK, Ju JH, Cho CS, Kim HY, Park SH. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single centre study. *Lupus*. 2009;18:16-21.
93. Letchumanan P, Ng HJ, Lee LH, Thumboo J. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:399-403.
94. Mutoh T, Ohashi K, Nagai T, Sugiura A, Kudo M, Fujii H. Upfront rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: a case-based review. *Rheumatol Int*. 2023;43:373-81.
95. Fox DA, Faix JD, Coblyn J, Fraser P, Smith B, Weinblatt ME. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1986;45:319-22.
96. Starck M, Abedinpour F, Dendorfer U, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura as the presenting symptom of systemic lupus erythematosus. Successful treatment with plasma exchange and immunosuppression--report of two cases. *Eur J Haematol*. 2005;75:436-40.
97. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: disease activity and the use of cytotoxic drugs. *Lupus*. 2002;11:443-50.
98. George P, Das J, Pawar B, Kakkar N. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus: successful management of a rare presentation. *Indian J Crit Care Med*. 2008;12:128-31.
99. Enami T, Suzuki T, Ito S, et al. Successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with cyclosporine and corticosteroids in a patient with systemic lupus erythematosus and antibodies to ADAMTS13. *Intern Med*. 2007;46:1033-7.
100. Tong JJ, Xiao H, Xu SQ. A case report of systemic lupus erythematosus presented as thrombotic thrombocytopenic purpura and successfully treated with plasmapheresis and belimumab. *Ther Apher Dial*. 2022;26:856-7.
101. Liang SJ, Zheng QY, Li MS, Lv MY, Chen WT, Yang Y. Response to belimumab in thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a case-based review. *Clin Rheumatol*. 2022;41:2561-9.
102. Pramanik D, Bhardwaj D, Karmani VK, Raval GG, Kutlar A. Successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) with caplacizumab: a case report. *Cureus*. 2023;15:e42423.
103. Caverio T, Rabasco C, López A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:466-74.
104. Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:74-83.
105. de Holanda MI, Pôrto LC, Wagner T, Christiani LF, Palma LMP. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol*. 2017;36:2859-67.
106. Bermea RS, Sharma N, Cohen K, Liarski VM. Use of Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome, complicating systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2016;22:320-3.
107. Smith J, Hans V, Yacyshyn E, Rouhi A, Oliver M. Systemic lupus erythematosus presenting with atypical hemolytic uremic syndrome: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2024;44:2213-25.