

Erişkin Still Hastalığı Teşhisiyle İzlenen Hastada Makrofaj Aktivasyon Sendromu Gelişimi

Occurrence Macrophage Activation Syndrome At the patient following Adult Still Disease

Ismail Boyraz, Selma Yazıcı, Bunyamin Koc, Ahmet Yıldız, Umut Güven

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabitasyon Anbilim Dalı, Bolu

Yazışma adresi: İsmail Boyraz, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabitasyon Anbilim Dalı, Bolu, Tel 0 5054691728 Fax: 0 374 2629190

E-mail:boyraz@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 25.06.2014

Kabul tarihi / Accepted: 23.08.2014

Öz

Still hastalığı sistemik başlangıçlı juvenil idiyomatik artrit (SOJIA) analogu olan sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) SOJIA'da görülen mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. 2 yıldır Still hastalığı teşhisi ile izlenen 20 yaşındaki bayan hasta methotrexate 15 mg/hafta, Plaquenil 200 mg, folbiol tb almaktaydı. Hasta alt ekstremitede yaygın cilt kızarıkları ve artralji şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Tetkiklerinde akut faz reaktanlarında yükselme vardı ve hastada Still aktivasyonu düşünülerek Salazopyrin tb eklendi. 1 hafta sonra 3-4 gündür devam eden boğaz ağrısı ve yutma güçlüğü şikayetiyle tekrar kliniğimize başvurdu. Hastanın takibinde genel durumunda ve laboratuvar değerlerinde bozulma görüldü. Hastanın sonraki muayenesinde yaygın lenfadenopati, splenomegali saptandı, oral alımı kesilmişti. Bulantı, kusma ve ateşi devam ediyordu. Hastada Makrofaj Aktivasyon Sendromu düşünülerek hematoloji konsültasyonu istendi ve yatışından 1 hafta sonra teşhis amaçlı yapılan kemik iliği biyopsisi ile Hemofagositik sendrom teşhisi konuldu. Hastaya pulse steroid (1 gr/gün), İVİG ve Siklosporin 100 mg 2*1 tedavisi düzenlendi.

Anahtar Kelimeler: Artrit, Juvenil, Makrofaj aktivasyon Sendromu

Absract:

Still Disease is systemic inflammatory disease as a kind of Systemic Juvenil Rheumatoid Arthritis. Macrophage Activation Syndrome is a reason of mortality and morbidity at SOJIA. The 20 years old patient followed with the diagnosis of Still Disease for two years had been taking Methotrexate 15 mg/week, Plaquenil 200 mg/day. The patient turned to our clinic with complaints of common skin redness and arthralgia. In her test results, acute phase reactants were too high and when it was thought as illness activation, salazopyrine was added to the patient's treatment. The patient came to our clinic one week later with the complaints of throat pain lasting for 3-4 days and difficulty in swallowing. At the follow of the patient, deterioration of the patient's general condition and laboratory measures was found. We found during patient's physical examination common LAP and splenomegaly. Oral intake had stopped. Nausea, vomiting and temperature was going on. We wanted to consult to hematology department as to whether MAC syndrome diagnose was correct. Within a week of admitting the patient, bone marrow biopsy was made to correct MAC diagnosis and it proved to be true. The medical treatment was arranged as pulse steroid (1 gr/day), IVIG and Cyclosporin 100 mg 2*1.

Key Words: Arthritis, Juvenil, Macrophage Activation Syndrome.

Giriş

Still hastalığı sistemik başlangıçlı juvenil idiopatik artrit (SOJİA) analogu olan sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. SOJİA tüm juvenil idiopatik artritlerin (JİA) % 10-20'sini oluşturmaktadır. JİA'da görülen mortalitenin üçte ikisi SOJİA'da meydana gelmektedir. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) SOJİA'da görülen mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. SOJİA'da klinik görünüm ateş, geçici raş, karaciğer enzimlerinde yükselme, artrit, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve serozit tutulumu olabilir. Hastalığın erken safhalarında teşhis koymak zorken, hastalarda tanımlanan klinik tutulumlar daha komplike gidişat gösterebilir. Atipik vakaların sayısı tipik vakalardan fazla olabilmektedir. Hastalığın teşhisi klinik şikayetlere göre konulup, ayırıcı tanıda malignite, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon dikkate alınmalıdır (1). Hastalığın spesifik semptomlarının olmaması, spesifik laboratuvar markerlarının bulunmayışı teşhisi geciktirebilir ve yerleşmiş hastalığı olanlarda aktivite marker olmayışı hastalığın tedavisinin takibini sıkıntılı hale getirmektedir (2-5). Hastaların yaklaşık üçte biri solunum ve hepatik yetmezlik, dissemine intravasküler koagülasyon, perikardit, kardiyak tamponad gibi komplikasyonların olduğu kronik hastalığa ilerlemektedir (6,7). Sistemik semptomlar klinik tabloya hakimse immünsupressif ilaçlarla beraber sistemik kortikosteroidler kullanılır (8). Dirençli vakalarda ise biyolojik ajanlar tercih edilebilir (9).

MAS sekonder hemofagositik sendrom (HPS) olarak tanımlanır ve insidansı % 6.7-13 arasında değişmektedir. MAS'ın insidansı aslında sanıldığından daha fazladır çünkü hafif MAS vakalarını teşhis etmek zordur, ağır vakaları ise aktif sistemik hastalıktan ayırt etmek zordur. Kemik iliğinde aktive makrofaj varlığı, NK hücre

disfonksiyonu, koagülopati gibi MAS'ta görülen laboratuvar bulgularının bazıları, MAS'ın klinik özelliklerinin görülmediği SOJİA'lı hastalarda görülebilmektedir. sCD25 ve sCD163 seviyeleri yeni başlangıçlı SOJİA'lı hastaların küçük bir kısmında artmış olabilir ve bunun subklinik MAS gelişimi için potansiyel markerlar olabileceği ileri sürülmektedir (10). SOJİA'lı hastada MAS'ı sistemik hastalıktan ayıran klinik özellikler sürekli ateş, peteşial veya purpurik tarzda beyazlaşmayan raş, hemoraji, ensefalopatidir. Laboratuvar olarak ise beyaz küre, nötrofil, platelet, hemoglobin, sedimentasyon, fibrinojen seviyelerinde düşme, AST, ALT, bilirubin, ferritin, D-dimer, sCD25, sCD163 seviyelerinde bir anda yükselme, PT, PTT değerlerinde artıştır. Teşhis için iki veya daha fazla klinik yada laboratuvar bulgusunun olması gerekir. Şüphelenilen vakalarda kemik iliğinde hemofagositozun gösterilmesi gerekir (11). Tedavi destekleyici tedavi olup, başta sistemik steroidler tercih edilir. Hastaların yaklaşık yarısı sadece steroidle tedavi edilebilmektedir. İkinci basamakta ise siklosporin A, etoposid ve iv immünglobulin tercih edilebilir (11).

Olgu

2 yıldır Still hastalığı teşhisi ile izlenen 20 yaşındaki bayan hasta methotrexate 15 mg/hafta, Plaquenil 200 mg, folbiol tb almaktaydı. Hasta alt ekstremitelerde yaygın cilt kızarıkları ve artralji şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Tetkiklerinde akut faz reaktanlarında yükselme vardı ve hastada Still aktivasyonu düşünülerek Salazopyrin tb eklendi. 1 hafta sonra 3-4 gündür devam eden boğaz ağrısı ve yutma güçlüğü şikayetiyle tekrar kliniğimize başvurdu. Kan tetkiklerinde sedimentasyon 32 mm/s, Crp 320 mg/L↑, Ferritin 2000 ng/ml↑, Ast/Alt 64/31 IU/L, total bilirubin 0,93 mg/dL, LDH 1341 U/L, Trigliserid 217 mg/dL, LDL 100,4 md/dl, HDL 20,2 mg/dl, Wbc 10.600 /mm³, nötrofil 9590 /mm³, Hgb 10,8 g/dL, platelet 136.000 /mm³ idi ve hasta hospitalize edildi. Aynı gün 1 kez pembe renkli

tükürükle karışık ağızdan kan gelmesi ve kusması oldu. Yapılan acil endoskopide akut gastrit saptandı. Hastanın 1 gündür devam eden gittikçe şiddetlenen baş ağrısı olunca beyin diffüzyon MR çekildi ve MR T2A sekansta sağ frontal lobta nonspesifik milimetrik hiperintens sinyal görüldü. Tüm serolojik testleri negatif idi ve kan, idrar kültürlerinde üreme yoktu. Kulak burun boğaz ve göğüs hastalıklarına ateş (38.5°C), bulantı, boğaz ağrısı ve nefes darlığı açısından danışılan hastada üst solunum yolu enfeksiyon teşhisi konularak antibiyotik tedavisi (sefuroksim aksetil) başlandı ve 5 gün devam etti. Hastanın sonraki muayenesinde yaygın LAP, splenomegali saptandı, oral alımı kesilmişti. Bulantı, kusma ve ateşi devam ediyordu. Yapılan kan tetkiklerinde sedimantasyon 17 mm/s, Crp 38 mg/L, Ferritin 2463 ng/ml, Ast/Alt 90/111 IU/L, Total bilirubin 0,95 mg/dL, LDH 2333 U/L, Trigliserid 174 mg/dL, LDL 172 mg/dl, HDL 30,3 mg/dl, Wbc 31207 /mm³, nötrofil 2280 /mm³, Hgb 9,9 g/dL, Platelet 237.000 /mm³, Protrombin zamanı 14,8 sn, Protrombin aktivitesi 71 sn saptandı. Hastada MAS düşünülerek hematoloji konsültasyonu istendi ve yatışından 1 hafta sonra teşhis amaçlı yapılan kemik iliği biyopsisi ile Hemofagositik sendrom teşhisi konuldu. Hastaya pulse steroid (1 gr/gün), İVİG ve Siklosporin 100 mg 2*1 tedavisi düzenlendi. Wbc 0,70 /mm³ ve nötrofil değeri 0,02 /mm³ ye düşmesi üzerine ilave olarak etoposid eklendi. Hastanın genel durumu ve şikayetleri zamanla hızlı bir şekilde düzelme gösterdi.

Tartışma

MAS mortalite riski olan bir komplikasyondur. Medikal tedaviyle bu komplikasyon hızla tedavi edilebilir. MAS'ın çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları SOJİ aktivasyonu veya sepsisle karışabilmektedir. Ensefalopati, hemoraji, raş, ateş, pansitopeni, koagülasyon anomalileri, KC

enzim seviyelerinde yükselme, TG yüksekliği, ferritin yüksekliği gibi özel bulgular ayırıcı tanıya yardımcı olmaktadır. Kemik iliği biyopsisinde hemofagositik histiositlerin görülmesi tanıyı doğrulamaktadır (12).

Retiküloendotelyal sistemdeki makrofajların aşırı proliferasyon ve aktivasyonu sonucu sitokin fırtınası denilen ve enflamasyona yol açan bir tablo oluşur. Natürel killer ve sitotoksik T hücrelerinin fonksiyonlarında kayıp yada azalma oluşur. MAS genetik veya primer ve sekonder veya reaktif olarak 2 grupta sınıflandırılabilir. Enfeksiyonla tetiklenen ve herhangi bir yaşta açığa çıkabilen bu sendrom her iki tipinde de mortaliteye yol açabilmektedir. Primer tip, X'e bağlı otozomal resesif geçiş göstermekte olup, ailesel yada immün sistem yetmezliği olanlarda görülebilir. Sekonder tip, HPS çoğu zaman immün defekti olmayan hastalarda çoğunlukla enfeksiyonu takiben açığa çıkmaktadır. Aynı zamanda otoimmün hastalıklar, gebelik, malignensi ve çeşitli ilaçlarda tetikleyebilir (12).

MAS'ın klinik olarak diğer hastalıklardan ayırımında ateş ve hepatomegalinin spesifitesinin çok yüksek olduğu ama sensitivitesinin çok iyi olmadığı, laboratuvar olarak ise rölatif platelet sayısındaki düşüşün önemli olduğu Ravelli ve ark'ları tarafından gösterilmiştir. Hiperferritineminin laboratuvar bulgusu olarak çok önemli olduğu bazı çalışmalarda ifade edilmiştir (13). Klinik bulgular geç saptanabildiğinden erken teşhiste laboratuvar anormallikler daha önemli olabilir. Kemik iliği aspirasyonu başlangıç evresinde hemofagositozu gösteremeyebilir.

Bir çalışmada 198 SOJİ hastasından 7 tanesinde MAS komplikasyonu geliştiği bildirilmiştir (14). Aikewa 10 yaşında sistemik JRA tanısıyla izlenen ve etanercept kullanan çocukta ilk kez pnömoni enfeksiyonunu takiben MAS geliştiğini gösterdi (15). Bir vakada EBV virüs ilişkili lenfoması olan hastada MAS gelişmiş ve yapılan medikal tedaviye

rağmen hasta kaybedilmiş (12). Stephan ve ark'ları 12 MAS vakasının 5'inde steroid tedavisiyle düzelme sağlarken, 7 hastada ise ikinci basamak tedavilere ihtiyaç duymuşlardır (16). MAS'taki mortalite oranı 2 pediatrik seride %8-22 arasında bildirilmiştir (16,17). MAS'ta geç teşhis, multiorgan tutulumu,

nötropeni, koagülopati, MSS tutulumu tedaviye cevap açısından kötü prognostik faktörlerdendir (11). MAS fetal bir komplikasyon olup erken teşhis edilip tedaviye başlanmalıdır. Hem teşhis hem tedavide hangi şartlara dikkat edilmesi gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır.

References

1. Efthimiou P, Kadavath S, Mehta B. Life-threatening complications of adult-onset Still's disease. *Clinical Rheumatology* 2014;33(3):305-14.
2. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70(2):118-36.
3. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987;14(6):1139-46.
4. Efthimiou P, Kontzias A, Ward CM, Ogden NS. Adult-onset Still's disease: can recent advances in our understanding of its pathogenesis lead to targeted therapy? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(6):328-35.
5. Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, Kamali S, Karadeniz A, Inanc M et al. Adult-onset Still's disease. *Int J Clin Pract* 2009;63(7):1050-5.
6. Najam F, Fuchs HA. Cardiac tamponade: a life-threatening complication of Still's disease. *J Clin Rheumatol* 2001;7(2):97-101.
7. Biron C, Chambellan A, Agard C, Denis M, Germaud P, Hamidou MA. Acute respiratory failure revealing adult-onset Still's disease: diagnostic value of low glycosylated ferritin level. *Clin Rheumatol* 2006;25(5):766-8.
8. Bagnari V, Colina M, Ciancio G, Govoni M, Trotta F. Adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int* 2010;30(7):855-62.
9. Kontzias A, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs* 2008;68(3):319-37.
10. Reddy VV, Myles A, Cheekatla SS, Singh S, Aggarwal A. Soluble CD25 in serum: a potential marker for subclinical macrophage activation syndrome in patients with active systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum Dis* 2014;17(3):261-7.
11. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19(5):477-81.
12. Szyper-Kravitz M. The hemophagocytic syndrome/macrophage activation syndrome: a final common pathway of a cytokine storm. *Isr Med Assoc J* 2009;11(10):633-4.
13. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, Viola S, Martini A. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005;146(5):598-604.
14. Clovis Artur A. Silva, Carlos Henrique M. Silva, Tereza Cristina M. V. Robazzi, Ana Paola N. Lotito, Alfredo Mendroni Junior, Cristina M. A. Jacob, Maria Helena B. Kiss. Macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(6):517-22.
15. Nadia EA, Carvalho JF, Bonfa E, Lotito AP, Silva CA. Macrophage activation syndrome associated with etanercept in a child with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Isr Med Assoc J* 2009;11:635-36.
16. Stephan JL, Kone-Paut I, Galanbrun C, Mouy R, Bader Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders: a retrospective study 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1285-92.
17. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001;85:421-26.