

Erişkin Still Hastalığı ilişkili Makrofaj Aktivasyon Sendromu; Olgu Sunumu

Macrophage Activation Syndrome Associated with Adult Still's disease: A Case Report

Burcu Aydoğan¹, Mehmet Kılıç², Emel Gönüllü³

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Bölümü, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Sakarya

³ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Romatoloji Bölümü, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Burcu Aydoğan

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği A.D. Adapazarı/Sakarya Turkey

T: +90 555 714 30 64

E-mail: burcuaydogann@outlook.com

Geliş Tarihi / Received : 12.12.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 13.03.2019

Öz

Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS), çeşitli romatizmal hastalıkların ciddi, hayatı tehdit eden bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilmektedir. Sistemik juvenil idiyo-patik artrit ve Erişkin Still hastalığında daha sık olarak görülmektedir. Burada nadir görülen bir hastalık olan Erişkin Still hastalığına eşlik eden ve immünsüpresif tedaviyle remisyona giren, hayatı tehdit eden bir MAS olgusu sunulacaktır. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2019, 9(1):185-189)

Anahtar kelimeler

Erişkin Still Hastalığı; Makrofaj Aktivasyon Sendromu

Abstract

Macrophage Activation Syndrome (MAS) may occur as a serious, life-threatening complication of various rheumatic diseases. It can be seen more often with systemic juvenile idiopathic arthritis and Adult Still's disease. Here, we present a case of MAS which is life-threatening, entered into remission with immunosuppressive treatment and accompanied with Adult Still's disease that is a rare disease. (*Sakarya Med J* 2019, 9(1):185-189)

Key words

Adult Still's disease; Macrophage Activation Syndrome

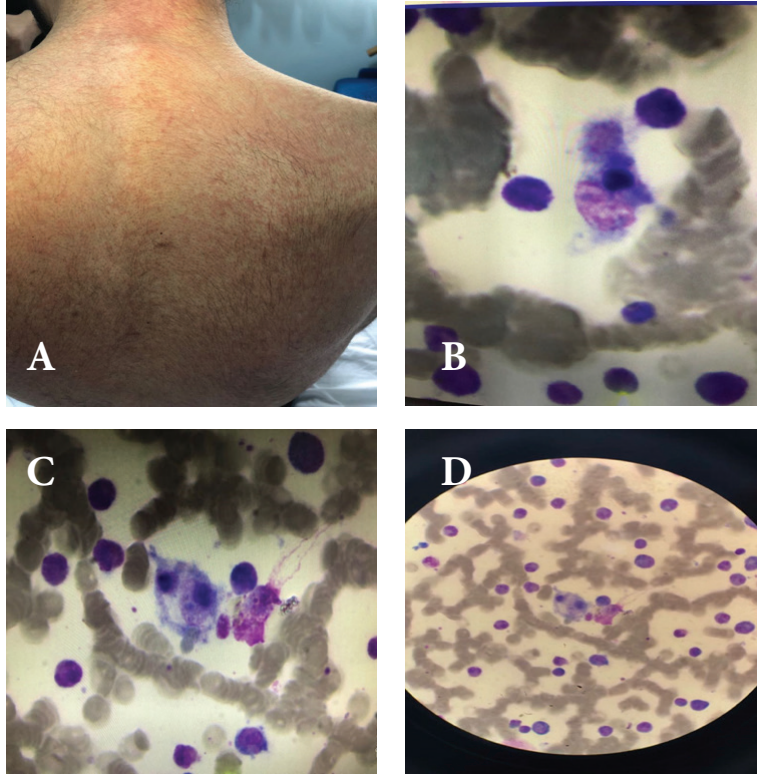
GİRİŞ

Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS), çeşitli romatizmal hastalıkların ciddi, hayatı tehdit eden bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır.¹ Juvenil idyopatik artrit ve erişkin başlangıçlı Still hastalığında daha siktir.¹ Birincil, enfeksiyon ile ilişkili, malignite ilişkili veya otoimmün olabilir.¹ Burada yaygın ateş, vücut ağrısı, boğaz ağrısı şikayetleriyle polikliniğe başvurmuş, ileri inceleme sonrası Erişkin Still hastalığı ve bunun komplikasyonu olarak gelişmiş MAS tanısı alan 17 yaşındaki erkek hastanın klinik, laboratuvar özellikleri, hastalık seyri ve uygulanan tedavisi üzerinde durulacaktır. Erişkin Still hastalığı ile etkilenenlerde MAS oluşumu sağ kalımı önemli düzeyde azaltmaktadır.² Tanı anında yüksek serum ferritin düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı düzeyleri Still hastalığında MAS komplikasyonu geliştirme açısından anlamlıdır.² Bu olgu sunumuyla nadir görülen bir hastalık olan Erişkin Still hastalığı ve hayatı tehdit eden komplikasyonu MAS'a dikkat çekmek amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

On yedi yaşında erkek hastanın üç hafta önce yaygın vücut ağrısı, halsizlik, yürüyememe, boğaz ağrısı, ateş, öksürük, kilo kaybı şikayetleri başlamış. Analjezik, miyorelaksan ve oral gargara verilen ancak şikayetlerinde gerileme olmayan hasta çocuk hastalıkları servisine yatırılmış. Özellikle sabah ve akşam saatlerinde 39°C ye ulaşan ateş ve gövdede ateşle birlikte ortaya çıkan ve ateş sonrası kaybolan maküler purpurik döküntü izlenmiş (Resim A). Boğaz ağrısı olan hastada orofarenks hiperemisi dışında ek patoloji saptanmamış. Enfeksiyon dışlanamadığı için hastaya empirik olarak seftriakson 2x1,5 gr, takibinde sefotaksim 3x2 gr ve vankomisin 2x1 gr 6 gün boyunca uygulanmış. Aynı zamanda hasta hematolojik maligniteler açısından değerlendirilmiş. Sefotaksim ve vankomisin sonrasında meropenem 3x1 gr başlanan hastada her gün 39°C ye varan, antibiyoterapilere yanıt vermeyen ateş (sabah ve akşam saatlerinde), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği, ateşe eşlik eden cilt döküntüleri olması, alınan kültürlerde herhangi bir üre-

me olmaması, yapılan incelemelerde enfeksiyon odağının bulunamaması üzerine enfeksiyon hastalıkları bölümüyle görüşülmüş. Enfeksiyon hastalıkları tarafından Erişkin Still hastalığı olabileceği düşünülen hasta tarafımıza gönderildi. Hastanın tetkikleri incelendiğinde ilk başvurusunda lökosit sayısı=23,900/ μ L, hemoglobin=13 gr/dL, trombosit=217000/ μ L, nötrofil=21100/ μ L, kreatinin=0,89 mg/dL, Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR):87.3 ml/dk, Alanin Aminotransferaz(ALT):45 IU, Aspartat Aminotransferaz(AST):39 IU, ESH:98 mm/saat, CRP:230 mg/L Prokalsitonin(Pct)=34,09 ng/ml, ferritin>2000ng/mL (dilüe edildikten sonraki ferritin değeri=166956,95ng/mL), Trigliserit(TG):231 mg/dL olarak saptandı. Tüm batin bilgisayarlı tomografide hepatomegali (167 mm) ve splenomegali (136 mm) saptandı. Başlangıçta lökositozu olan hastanın takibi sırasında lökosit sayısı normale dönerken anemi ve trombositopeninin geliştiği görüldü. Kültürlerinde üreme olmayan hastada enfeksiyöz patolojiler ve malignite dışlandıktan sonra Erişkin Still hastalığı ve buna bağlı gelişen MAS düşünüldü. Hastanın kemik iliği aspirasyon preparatları değerlendirildiğinde kan elemanlarını fagosite etmiş makrofajlar izlendi (Resim B-D). Aynı gün içindeki tetkiklerde karaciğer enzimlerinde ani artış gözlemlendi (AST:1226, ALT:716). Gastroenteroloji tarafından yapılan ultrasonografide karaciğer parankiminde belirgin özellik saptanmadı. Dalak 160 mm olarak ölçüldü. Aynı zamanda nefes darlığı başlayan, takipneik ve dispneik olarak gözlenen ve oksijen saturasyonu % 85 olarak ölçülen hasta yoğun bakım ünitesine alındı ve hastaya non-invaziv mekanik ventilasyon desteği verildi. Hastaya yoğun bakım ünitesinde 3 gün 1000 mg metil prednisolon pulse steroid tedavisi verildi. Tedavi sonrası üçüncü gün tetkiklerinde ALT:410 IU AST:238 IU saptanarak gerilediği görüldü, Prokalsitonin=4,44 ng/ml, CRP=34,4 mg/L değerlerine geriledi. Pulse steroid sonrası hastada özel tedavi gerektirmeyen ve kendiliğinden düzelen, birkaç gün süren sinüs bradikardisi oldu. Sinüs bradikardisinin nedeni pulse steroid tedavisi olarak düşünüldü. Tedaviye 1 mg/kg/gün metil prednisolon olarak devam edildi. Solunum ve kardiyak fonksiyonları normale dönen, ateşi ve döküntüleri düzelen



A.Erişkin Still Hastalığı tanısı almış hastanın ateşli dönemde oluşan maküler purpurik özellikteki döküntüleri görülmektedir. B-C-D.Makrofaj Aktivasyon Sendromu tanılı hastanın Kemik iliği biyopsisinin mikroskopik incelemesinde kan elemanlarını fagosite etmiş makrofajlar (hemafagositoz) izlenmektedir.

hasta 5. gün servise alındı. İki hafta sonra siklosporin tedavisi eklenerek, poliklinik takibi yapılmak üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Erişkin Still hastalığı ve buna bağlı gelişen Makrofaj Aktivasyon Sendromu çok nadir ancak hayatı tehdit eden bir komplikasyondur.³ Makrofaj Aktivasyon Sendromlu olgular multipl organ yetmezliğine ilerleyebilen, ölümcül seyredebilen, ciddi olgular olması nedeniyle erken tanı ve uygun tedavinin başlanması önemlidir. Tanı anında yüksek serum ferritin düzeyleri ve yüksek ESR düzeyleri Still hastalığının MAS ile birlikteliği açısından anlamlıdır.² Erişkin Still hastalığının tanısında Yamaguchi kriterlerinin sensitivitesi %96,2 ve spesifitesi %92,1 dir. Daha sonra tanımlanan Fautrel sınıflama kriterlerinin ise sensitivitesi

% 80,6 ve spesifitesi %98,5'dir.⁴ Sunulan olgu, Erişkin Still hastalığı için Yamaguchi ve Fautrel kriterlerini karşılamaktadır, pulse steroid tedavisine dramatik yanıt vermiştir. Boğaz ağrısı, yaygın kas ağrıları öyküsü, her gün sabah ve akşam saatlerinde tekrarlayıp 39°C' yi bulan ateş ve eşlik eden maküler pupurik tarzda döküntü, splenomegali, ferritin değerlerinde anomal yüksek sonuçlar, ileri araştırmalarla sedim, crp, prokalsitonin yüksekliğini açıklayacak enfeksiyon bulgusunun saptanamaması, antibiyoterapilere yanıt vermeyen klinik ve laboratuvar bulguları, başlangıçta lökositoz olup ardından lökosit, hemoglobin ve trombosit değerlerinde giderek düşme, anemi ve trombositopeniye ilerleme, karaciğer enzim anormallikleri, kemik iliğinde kan elemanlarını fagosite etmiş makrofajların saptanması gibi bulgular bizi Makrofaj Aktivasyon Sendromu ile komplike Erişkin Still hastalığına yönlendiren bulgular

olmuştur.

Prokalsitonin (Pct) değerlerinin enfeksiyon tablolarında yükselmesi beklenir ancak bizim hastamızda enfeksiyon odağı olmamasına rağmen ciddi yüksek değerlerde saptandı ve pulse steroid tedavisiyle geriledi. Erişkin Still hastalığı olan hastaların, özellikle febril ataklar sırasında enfeksiyon bulunmadığında yüksek Pct seviyelerine sahip oldukları bulunmuştur.⁵ Çalışmalar, Pct salınımında Tümör Nekroz Faktör- α 'nın (TNF- α) rolünü ortaya koymuştur ve Erişkin Still hastalığında artmış TNF- α düzeyleri bulunmuştur⁵; Bu nedenle, febril Erişkin Still hastalığında TNF- α 'nın Pct'nin enfeksiyöz olmayan indüksiyonunda rol oynadığı öne sürülmüştür.⁵ Prokalsitonin serum seviyeleri Erişkin başlangıçlı Still hastalığı sırasında yükselir; bununla birlikte, bu özel durumda, enfeksiyonu olan veya olmayan hastaları ayırt etme yeteneği hala tartışmalıdır.⁶ Chen ve diğerleri ateşli Erişkin Still hastalığı olan hastalarda, bakteriyel enfeksiyonları teşhis etmek için 1.4 ng/ml'lik bir Pct değerini sınır değer olarak önermişlerdir.⁵⁻⁷ Bu olguda Erişkin başlangıçlı Still hastalığında bakteriyel enfeksiyonlar için belirtilen Pct sınır değerinin çok daha üzerinde değerler gözlenmiş ve bakteriyel odak saptanmamıştır. Erişkin başlangıçlı Still hastalığı ve MAS olgularında enfeksiyon olmadığı halde prokalsitoninde şaşırtıcı yüksek değerler ile karşılaşılabilceği akılda tutulmalıdır. Makrofaj Aktivasyon Sendromu olgularında erken tanı için serum AST, CRP ve ferritin yüksekliğinin, ciddi nötropeninin, yüksek ateşin tanınması yanında Pct yüksekliğinin de tanınması önerilmektedir.⁸

Olguda hastanın sinüs taşikardisi mevcutken pulse steroid tedavisi sonrası sinüs bradikardisi gelişmiştir. Sinüs bradikardisi, steroid infüzyonunu takiben nadir görülen bir yan etki olup, nadiren semptomatiktir.⁹ Yüksek doz steroid infüzyonunu takiben bradikardi patofizyolojisini açıklamak için çeşitli hipotezler ortaya konmuştur ancak kesin mekanizma hala bilinmemektedir.⁹ Hem infüzyon hızlarının, hem de altta yatan kalp hastalığı varlığının ortaya çıkma riskini artırdığı düşünülmektedir.¹⁰ Pulse steroid tedavisi

sırasında gelişebilecek bradikardiye karşı dikkatli olunmalıdır. Aktif kalp hastalığı olan yaşlı hastalarda infüzyon sırasında kalp hızı ve tansiyonun izlenmesi gerekir.⁹ Eş zamanlı ilaçların (beta bloker vb.) kullanımı, mesane ve / veya barsak sfinkter bozukluğu gibi otonomik bozukluğun olması ve sigara içme durumu gibi hastaya özgü faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.⁹ Yavaş bir steroid infüzyonu ile ilerlemek ve kardiyak hastalık öyküsü olan ya da geçmişte pulse steroid tedavisini takiben yan etkilere sahip olan seçilmiş hastaları monitörize etmek akıllıca olacaktır.⁹

SONUÇ

Erişkin Still hastalığı ile Makrofaj Aktivasyon Sendromu nadir ancak hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Erken tanınip uygun immünsupresif tedavinin başlanması önemlidir.

Kaynaklar

1. Raj PB1, Harikrishnan BL2, Mampilly R3, Anand R3. Macrophage Activation Syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2017 May ;65(5):91-92
2. Ruscitti P1, Rago C2, Breda L3, Cipriani P4, Liakouli V4, Berardicurti O4, et al. Macrophage activation syndrome in Still's disease: analysis of clinical characteristics and survival in paediatric and adult patients. *Clin Rheumatol*. 2017 Dec;36(12):2839-2845
3. Yazıcı A, Çefle A. Hemofagositik Sendrom ve Bağ Dokusu Hastalıkları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2017; 43 (3): 137-140
4. Fautrel B. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008; 22: 773-92.
5. Shaikh MM1, Hermans LE2, van Laar JM2. Is serum procalcitonin measurement a useful addition to a rheumatologist's repertoire? A review of its diagnostic role in systemic inflammatory diseases and joint infections. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Feb;54(2):231-40.
6. Colafrancesco SI, Priori R, Valesini G. Presentation and diagnosis of adult-onset Still's disease: the implications of current and emerging markers in overcoming the diagnostic challenge. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015 Jun;11(6):749-61
7. Chen DY, Chen YM, Ho WL, Chen HH, Shen GH, Lan JL. Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):1074-5
8. Gavand PE1, Serio I2, Arnaud L3, Costedoat-Chalumeau N4, Carvelli J5, Dossier A6 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 Jul;16(7):743-749
9. Kundu AI, Fitzgibbons TP2. Acute symptomatic sinus bradycardia in a woman treated with pulse dose steroids for multiple sclerosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2015 Sep 24;9:216.
10. Guillén EL1, Ruiz AM, Bugallo JB. Hypotension, bradycardia, and asystole after high-dose intravenous methylprednisolone in a monitored patient. *Am J Kidney Dis*. 1998 Jul;32(2):E4.