

Hemofagositik sendromun eşlik ettiği erişkin Still hastalığı

Hemophagocytic syndrome associated with adult Still's disease

Sibel Üreyen¹, Zeynep Ertürk²

¹Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Romatoloji Bölümü, Sakarya

²Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Sakarya

Özet

Erişkin Still hastalığı (ESH) etiyoloji ve patogenezi bilinmeyen akut başlangıçlı sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Ateşle beraber cilt, kas-iskelet sistemi, nadiren kardiyopulmoner ve retiküloendotelial sistem tutulumu ön plandadır. ESH özellikle birçok kronik hastalık ile birlikte prezente olabilir. Burada ESH tanısı konularak tedavisi başlanan ve kortikosteroid dozu komplikasyonları nedeniyle hızlı azaltılırken takiplerinde nötropeni saptanması nedeniyle ileri tetkikler sonucu hemofagositik sendromun eşlik ettiği ESH tanısı konulan 35 yaşında kadın olguyu sunmayı amaçladık.

Anahtar sözcükler: Erişkin Still hastalığı, hemofagositik sendrom, nötropeni

Summary

Adult Still's disease of unknown etiology and pathogenesis is an acute onset of systemic inflammatory disease. Fever, skin rash, musculoskeletal, reticuloendothelial, and rarely, cardiopulmonary involvement, are predominantly observed. Adult Still's disease generally presents with multiple chronic diseases. We aimed to present a 35-year-old woman, diagnosed with Adult Still's disease and started corticosteroids therapy. While quickly decreasing corticosteroids dosage due to complications, neutropenia was revealed in the follow-up. Further tests were done to determine the cause of neutropenia. The patient was defined as having Adult Still's disease accompanied by hemophagocytic syndrome.

Keywords: Adult Still's disease, hemophagocytic syndrome, neutropenia

Erişkin Still hastalığı (ESH) akut başlangıçlı sistemik inflamatuvar bir hastalık olmakla birlikte etiyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir.^[1] Nedeni bilinmeyen ateşin sebepleri arasında kollajen doku hastalıkları %23 oranında görülmektedir. Kollajen doku hastalıklarından da ESH en sık sebebi bilinmeyen ateş (NBA) etkeni olarak sorumludur.^[1] Birçok sistemi etkileyen multisistemik bir hastalıktır ve başta NBA'lar olmak üzere, diğer hastalıklar dışlandıktan sonra tanısı konulabilmektedir. Hemofagositik sendrom (HFS) ise, yüksek ateş, sitopeni, hepatosplenomegali, hiperferritinemi, koagülopati ve kemik iliği ya da retiküloendotelial sistemde hemofagositoz ile karakter-

rize klinik bir tablodur.^[2] HFS çok nadir olarak ESH'e eşlik etmekle birlikte fatal seyredebilmektedir. Bu olgu sunumunda ESH tanısı konularak tedavisi başlanan ve kortikosteroid dozu komplikasyonları nedeniyle hızlı azaltılırken takiplerinde nötropeni saptanması nedeniyle ileri tetkikler sonucu histopatolojik olarak HFS'nin eşlik ettiği ESH tanısı konulan 35 yaşında kadın olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Otuz beş yaşında kadın hasta iki aydır devam eden eklem ağrısı, özellikle akşam yükselen ateş, ciltte döküntü,

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Sibel Üreyen. Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Romatoloji Bölümü, Sakarya.
e-posta: bakircisibel@gmail.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.16.44127
Karekod / QR code:



halsizlik, boğaz ağrısı şikayetleriyle romatoloji polikliniğine başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde ateş: 39.3 °C ve tüm vücutta yaygın maküler eritem (**Şekil 1** ve **2**) dışında bir özellik saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde; Hb: 12 g/dl, lökosit: 7.88 K/uL, trombosit: 299 K/uL, nötrofil: 5.1 K/uL, lenfosit: 1.54 K/uL, eritrosit sedimentasyon hızı: 66 mm/saat, C-reaktif protein: 38 mg/dl, prokalsitonin: 0.05, üre: 17 mg/dl, kreatinin: 0.75 mg/dl, direkt Coombs: negatif, indirekt Coombs: negatif, Brucella (rosebengal): negatif, Wright: negatif, anti-nükleer antikor (ANA): 1/1000 granüler, romatoid faktör negatif, anti-fosfolipid antikor negatif idi. Alınan boğaz, kan ve idrar kültürlerinde, Tbc PCR ve kültürlerinde ateş odağı açısından bir özellik saptanmadı. Boyun ve batin, toraks bilgisayarlı tomografisinde malignite düşündürecek bulguya rastlanmadı. Enfeksiyöz nedenler ve malignite dışlandıktan sonra ANA pozitifliği, cilt döküntüleri olması nedeniyle kollajen doku hastalıkları ön tanılarımızın arasındaydı. Yapılan PAAC gr' de plevral efüzyon ve infektif endokardit ön tanısıyla istenen transtorasik ekokardiogramında vejetasyon, plevral efüzyon saptanmadı. ANA yüksek titrede pozitifliği ve artrit dışında sistemik lupus eritematozus tanısını destekleyecek başka bulgusu olmaması nedeniyle ANA testi daha güvenilir bir merkezde tekrar çalışıldı ve negatif olarak değerlendirildi. Yamaguchi kriterlerine göre,^[3] hastanın sabit eritemi ve ateş yüksekliğinin karakteri ile iki majör kriteri, boğaz ağrısı, lenfadenopati, romatoid faktör ve ANA negatifliği ile minör üç kriteri karşılayarak ve enfeksiyon ve malignite ekarte edilerek hastaya erişkin Still hastalığı tanısı kondu ve tedavisi düzenlendi. 1 mg/kg metilprednizolon tedavisine başlandı. Tedavinin 2. haftasından sonra ağızda mantar enfeksiyonu ve yüzde belirgin cushingoid görünüm olması üzerine dış merkezde steroid dozu hızlı bir şekilde azaldıktan sonra tekrar ateş yüksekliği olan hasta tarafımıza başvurdu. 2 kez yapılan hemogramında lökosit: 0.217 K/uL, trombosit: 272 K/uL, nötrofil: 0.003 K/uL, lenfosit: 0.178 K/uL bulunma-

sı üzerine Hematoloji Bölümü ile görüşülerek periferik yayması ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. Hematoloji servisine yatışı yapılarak takiplerine devam edildi. Ferritin: 5200, AST: 17 U/L ALT: 19 U/L fibrinojen: 403.19, trigliserid: 136 idi. Periferik yaymada makrofajlar tarafından fagosite edilmiş eritrositler tespit edildi. Kemik iliği biyopsisi ile de bu bulgular doğrulandı. Ateş yüksekliği 38.5 °C'nin üzerinde idi ve kemik iliği biyopsisinde hemofagositik hücreler görülen, ferritin düzeyi 500 üzerinde olan ve lökosit: 0.217, Hb:11, nötrofil: 0.003 olarak seyreden hasta ESH'ye eşlik eden HFS olarak değerlendirildi. Takiplerinde 39 oC'ye yükselen ateşi olan hasta nötropenik ateş olarak kabul edilip, antibiyotik tedavisi başlandı. 5 gün boyunca 1 g metiprednizolonpulse tedavi sonrası hastanın lökosit: 17.09 K/uL, trombosit: 311 /uL, nötrofil: 14.2 K/uL, lenfosit: 2.03 K/Ul olarak saptandı. 1 mg/kg/gün prednol ve siklosporin 2.5 mg/kg/gün tedavisi başlandı. Takiplerinde ateşi ve nötropenisi olmayan hasta poliklinik kontrollerine devam edilmek üzere taburcu edildi.

Tartışma

ESH yüksek ateş, geçici deri döküntüsü, artrit ve birçok organ tutulumuyla karakterize, nadir görülen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastaların %70'inde ilk semptom genellikle boğaz ağrısı olup hastalığın aktivitesi ile korelasyon göstermektedir. Bu hastalarda antibiyotige cevap vermeyen ve günlerce devam eden non-eksüdatif farenjit görülebilir. Bizim vakamızda da prezentasyon bu şekilde olup uzun süre antibiyotik kullanımına cevap vermeyen boğaz ağrısı mevcuttu. Boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Hastalıkta ateş aniden başlar, hızla 39 °C'ye kadar yükselir. Gün içerisinde seyri değişebilen ateş sıklıkla akşamları görülür. Bizim vakamızda da hasta ateş ve boğaz ağrısı yakınmaları ile başvurdu. ESH, HFS, fulminan hepatit, perikardit ve nefropati gibi çeşitli klinik formlarla da karşımıza çıkabilir vakamızda bu durum



Şekil 1. Üst ekstremitelerde ve gövdede yaygın makülopapüler döküntüler.



Şekil 2. Üst ekstremitelerde ve sırtta yaygın makülopapüler döküntüler.

HFS eşlik etmesi şeklinde görüldü.^[3-6] Hastamıza 1992 Yamaguchi kriterlerine göre ESH tanısı konuldu. ESH daha çok klinik bir tanıdır, laboratuvar bulguları tanıda ikinci plandadır. Bywaters tarafından tanımlandığından beri ESH tedavisinde yüksek doz asetilsalik asit ve NSAİİ tedavisi kullanılmaktadır. Hastaların %20'si bu tedaviye yanıt verirken, %80 hastada hem artrit hem de sistemik özelliklerin kontrolünde modifiye anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) ile kombine veya tek başına agresif steroid tedavisi gerekmektedir.^[7] Genellikle prednizolon dozu 0.5–1.0 mg/kg/gündür. Bizde hastamıza tanıyla birlikte 1 mg/kg/gün dozunda olacak şekilde steroid tedavisi başladık. Başlangıçta klinik yanıt aldığımız hastada steroidin çeşitli komplikasyonları nedeniyle doz azaltımı yapılmasıyla tekrar yüksek ateş başladı. Tetkiklerinde nötropeni saptanan hastamızda ESH'ye nadiren eşlik eden bir sendrom olan HFS tespit edildi. Otoimmün hastalıklarda görülen HFS genellikle alta yatan hastalığın alevlenmesi veya hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir.^[8] HFS, ESH'nin nadir bir komplikasyonudur ve insidans %10'lardadır. Mortalite ise %20–30 oranında bildirilmiştir.^[9] HFS'nin tedavisinde, yüksek doz kortikosteroidler ve intravenöz pulse kortikosteroidler önerilmektedir. Steroidlerin yetersiz kaldığı olgularda siklosporin ve intravenöz immunoglobulin etkindir. Yine steroid dirençli olgularda, IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) ve IL-6 reseptör blokerlerinin (tosilizumab) de etkili olduğu bilinmektedir.^[10] Biz de hastamıza 1 mg/kg/gün prednizolon, 2 mg/kg/gün siklosporin başlayarak hastalık aktivitesini kontrol altına aldık.

Sonuç olarak, ESH'nin seyri sırasında gelişebilen akut ateş, lenfadenopati, pansitopeni, serumda çok yüksek ferritin düzeyleriyle birlikte, histolojik olarak kemik iliğinde histiyositler tarafından hemofagositozun (fagosite edilmiş kan elemanları) izlendiği nadir fakat fatal bir komplikasyon olan hemofagositik sendrom akıldan tutulmalıdır. Biz bu yazıda; ESH'nin klasik klinik bulgularının aksine ateş yüksekliği ile eşzamanlı olmayan sürekli sabit erite-

min eşlik ettiği vakayı ve yüksek titrede ANA pozitifliğinin tanı aşamasında kargaşa yaratmasından dolayı klinik tam desteklemiyorsa mutlaka tekrarının istenilmesi gereğinin önemini vurgulamaya çalıştık. Kortikosteroidlere ait yan etkilerin ciddiyeti kar-zarar ilişkisi ile iyi değerlendirilerek steroid azaltılması oldukça yavaş yapılmalıdır çünkü bizim vakamızda hızlı kortikosteroid azaltımı hem hastalığın tekrar alevlenmesine hem de fatal seyredabilen bir komplikasyonla sonuçlanmasına neden oldu.

Kaynaklar

1. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A, et al. Adult-onset Still disease: manifestations, treatments, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:91–9.
2. Tsuda H. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol* 1997;65:215–26.
3. Ünver S, Haholu A, Küçükardalı Y, Atasoyu EM, Önem Y, Evrenkaya TF. Ender bir IgM nefropati nedeni: Erişkin Still hastalığı. *Türk Nefrol Diyaliz Transplant Derg* 2008;17:84–7.
4. Aydın Z, Akarsu Ö, Gürsu M, et al. Erişkin Still hastalığı ve IgA nefropati birlikteliği. *Haseki Tıp Bülteni* 2010;48:92–4.
5. Bingöl Z, Çömçe F, Kolsuk EA, Tabak L. Plöroperikardit ile seyreden erişkin still hastalığı. *Ist Tıp Fak Derg* 2010;73:14–7.
6. Solmazgül E, Ardic N, Sayan Ö, et al. Hemofagositik sendrom ve fulminan hepatit ile seyreden nedeni bilinmeyen ateş olgusu: Erişkin Still hastalığı. *Fırat Tıp Dergisi* 2009;14:156–9.
7. Larson EB. Adult Still's disease. Evolution of a clinical syndrome and diagnosis, treatment, and follow-up of 17 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:82–91.
8. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 2007; 86:58–65.
9. Schulert GS, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28:277–92.
10. Suszek D, Koszarny A, Jeleniewicz R, et al. Biological treatment in severe Still's disease – a case report. [Article in Polish] *Wiad Lek* 2015;68:104–7.