



# Jüvenil İdiyopatik Artrite İkincil Gelişen Makrofaj Aktivasyon Sendromu

## Macrophage Activation Syndrome Secondary to Juvenile Idiopathic Arthritis

Samet Özer, Ayşe Hendekçi, Nafia Özlem Kazancı, Ergün Sönmezgöz, Resul Yılmaz

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

### Öz

Hemofagositik sendrom (HS) hayatı tehdit eden müdahalede gecikildiğinde ölümcül olabilen sistemik bir hastalıktır. HS birincil olarak ya da ikincil nedenlerle ortaya çıkabilir. Jüvenil idiyopatik artrit (JİA) ile takip edilen 16 yaşındaki kız hastamız çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine eklem ağrılarında artma, eklemlerde şişme, eklemlerini hareket ettirmede güçlük, halsizlik, iştahsızlık ve 3 gündür devam eden ateş yüksekliği şikayeti ile başvurdu. Ateşin 5. gününde yaygın deri döküntüsü olan hastanın tetkiklerinde Wbc: 5.800/mm<sup>3</sup>, Plt: 146.000/mm<sup>3</sup>, C-reaktif protein: 129 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı: 17 mm/h, ferritin: >2,000 ng/mL, laktat dehidrojenaz (LDH): 403 U/L, trigliserid: 127 mg/dL ve fibrinojen: 289 mg/dL saptandı. İzlemede ateşin 7 günden uzun sürmesi, bisitopeni, ferritin ve trigliserid değerlerinde artış, kemik iliği aspirasyon incelemesinde hemofagositoz olması, karaciğer ve dalak boyutlarında artış olması üzerine JİA'ya ikincil makrofaj aktivasyon sendromu tanısı kondu. Yüksek doz steroid ve siklosporin tedavisine rağmen ateşi devam eden, bisitopenisi derinleşen ve splenomegalisi artan, ferritin değeri 2.000 ng/mL'nin üzerinde ve LDH: 1.372 U/L olan hastaya plazma değişimi yapıldı. JİA ikincil hemofagositik sendromunun en önemli nedenlerindendir. Bundan dolayı makrofaj aktivasyon sendromunun önemli nedenlerinden biri olan JİA'da ateşin uzun sürdüğü durumlarda klinisyenlerin makrofaj aktivasyon sendromu gelişebileceği konusunda dikkatli olmalıdır. Hayatı tehdit eden bu hastalığın tedavisinin hemen başlatılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Makrofaj aktivasyon sendromu, jüvenil idiyopatik artrit, çocuklar

### Abstract

Haemophagocytic syndrome (HS) is a life-threatening systemic disease that can be fatal if treatment is delayed. HS can occur either primarily or secondary to other systemic diseases. A 16-year old female, who had been followed because of juvenile idiopathic arthritis (JIA), was admitted to our hospital with joint pain, joint swelling, difficulty in moving the joints, malaise, anorexia, and fever that continued for 3 days. Skin eruptions appeared on the 5th day of onset of fever. Her laboratory findings were as follows: white blood cells: 5,800 /mm<sup>3</sup>; platelets: 146,000 /mm<sup>3</sup>; C-reactive peptide: 129 mg/L, erythrocyte sedimentation rate: 17 mm/h; ferritin: >2,000 ng/mL; lactate dehydrogenase: 403 U/L; triglycerides: 127 mg/dL; and fibrinogen: 289 mg/dL. The diagnosis of macrophage activation syndrome secondary to JIA was established based on fever lasting longer than 7 days, presence of bicytopenia, elevated laboratory findings (particularly ferritin: >2,000 ng/mL and triglycerides), presence of hemophagocytosis in the bone marrow, and increased liver and spleen size. Although high-dose steroid and cyclosporin treatment was given, plasma exchange was also performed because of persisting fever, bicytopenia, and hepatosplenomegaly as well as increased ferritin and LDH levels of >2,000 ng/mL and 1,372 U/L, respectively. JIA is a major cause of secondary haemophagocytic syndrome. This suggests that clinicians should be aware of the development of macrophage activation syndrome if fever persists in children with JIA. Treatment for this life-threatening disease must be started immediately.

**Keywords:** Macrophage activation syndrome, juvenile idiopathic arthritis, children

### Giriş

Hemofagositik sendrom (HS) ilk defa 1952 yılında Farquhar ve Claireaux tarafından tanımlanmıştır ve kan hücrelerinde fagositoz ve solid organlarda histiyosit proliferasyonunun görüldüğü ailesel hemofagositik retikülozis olarak tarif edilmiştir.<sup>1</sup> HS birincil (genetik) ve ikincil (kazanılmış) olarak

sınıflandırılır. Kazanılmış HS viral, bakteriyel, fungal ve parazitik enfeksiyonlar, malign hastalıklar, Kawasaki hastalığı, enflamatuvar barsak hastalığı ve otoimmün hastalıklarla ilişkilidir.<sup>2,3</sup> Otoimmün hastalıklarla oluşan şekline Makrofaj Aktivasyon sendromu (MAS) da denir. MAS özellikle sistemik Jüvenil idiyopatik artritte (JİA) araya giren enfeksiyonlarla, tedavideki değişikliklerle ya da tedavilerin yan etkileri ile

tetiklenebilen ve iyi diferansiye monositlerin aktivasyonu ve enflasyonu ile karakterize bir sendromdur.<sup>4,5</sup> MAS sistemik hiperenflamasyonun görüldüğü, histiyosit proliferasyonunun kontrol edilemediği, enflamatuvar sitokinlerde anormal artışla karakterize klinik tablodur. MAS yüksek düzeyde proenflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olan yoğun makrofaj ve T hücre çoğalmasının olduğu, artmış ama etkili olmayan bir bağışıklık cevabının görüldüğü sistemik hastalıktır. Prognoz erken tanı ve hızlı tedavi ile ilişkilidir.<sup>5</sup> MAS tanısı Ravelli tanı kriterlerine veya hemofagositik lenfositosis (HLH)-2004 tanı rehberine göre konmaktadır. Bunlardan yaygın olarak kullanılan HLH-2004 tanı rehberidir. Uluslararası Histiyosit Birliği'nin kılavuzlarına göre HLH tanısı için şu sekiz kriterden beş tanesinin bulunması gerekir: Ateş, splenomegali, sitopeni (2 ya da 3 hücre serisini tutan), hipertrigliseridemi veya hipofibrinojenemi (ya da ikisi), hiperferritinemi, solubl interleukin-2 reseptör alfa düzeyinde artış, doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma ve kemik iliği, dalak veya lenf

nodlarında hemofagositozun varlığıdır.<sup>6</sup> Bu yazıda 16 yaşındaki JİA ile takip edilen kız hastada gelişen MAS olgusu sunulmuştur.

## Olgu

Jüvenil idiyopatik artrit tanısı ile takip edilen 16 yaşındaki kız hasta eklem ağrılarında artma, eklemlerde şişme, eklemlerini hareket ettirmede güçlük, halsizlik iştahsızlık ve 3 gündür devam eden ateş yüksekliği şikayeti ile çocuk hastalıkları polikliniğine başvurdu. Hasta parmaklarda, el bileğinde, ayakta, ayak bileğinde, diz ve dirsek eklemlerinde ağrı ve şişlik şikayetlerinin son 3 gündür giderek arttığını belirtti. Fizik muayenede ateş: 38,2 °C, kalp tepe atımı: 102/dakika, solunum sayısı: 22/dakika, tansiyon: 110/65 mm-Hg. El, el bileği, ayak, ayak bileği, diz ve dirsek eklemleri şiş ve kızarıktı ve bu eklemlerde hareket kısıtlılığı vardı. Ağrılarında dolayı yürümede güçlük çekiyor ve ellerini kullanamıyordu. Şikayetleri 3 gün önce başlamış ve her gün kötüye gitmişti. Batın

**Tablo 1. Plazma değişimi öncesi laboratuvar bulguları**

	1. Gün	2. Gün	3. Gün	4. Gün	5. Gün
Beyaz küre/mm <sup>3</sup>	8700	9200	5800	1600	1120
Trombosit/mm <sup>3</sup>	202000	203000	146000	106000	92000
Hb gr/L	11,4	10,3	10,2	8,5	7,0
CRP mg/L		50	129	171	226
Sedimentasyon mm/saat	32	31	17	34	-
Ferritin ng/mL	-	1432	>2000	>2000	82139
Fibrinojen mg/dL	-	350	289	213	-
Trigliserid mg/dL	-	127		204	155
ALT U/L	36	36	39	159	98
Kreatinin mg/dL	0,63	-	0,47	1,42	2,31
LDH U/L	-	372	403	1372	2840

CRP: C-reaktif protein, Hb: Hemoglobin ALT: Alanin aminotransferaz LDH: Laktat dehidrojenaz

**Tablo 2. Plazma değişimi sonrası laboratuvar bulguları**

	1. Gün	2. Gün	3. Gün	4. Gün	5. Gün
Beyaz küre/mm <sup>3</sup>	1350	1240	3490	3050	3180
Trombosit/mm <sup>3</sup>	100000	84000	74000	63000	62000
Hb gr/dL	7,8	8,5	8	10,1	10,5
CRP mg/L	168,11	44,67	18,15	14,32	9,5
Sedimentasyon mm/saat	40	14	5	20	30
Ferritin ng/mL	79147	32102	1337	970	730
Fibrinojen mg/dL	217	378	-	-	378
Trigliserid mg/dL	249	341	223	250	-
ALT U/L	232	99	127	57	60
Kreatinin mg/dL	1,67	1,47	1,35	1,10	0,71
LDH U/L	3100	463	-	300	-

CRP: C-reaktif protein, Hb: Hemoglobin ALT: Alanin aminotransferaz LDH: Laktat dehidrojenaz

muayenesinde traube alanı kapalı ancak dalak ele gelmiyordu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. İkinci günde tüm gövdeyi saran, bacakları tutan yaygın makülopapüler döküntü çıktı. Dirençli ateşi olan hastanın aynı gün ateş yükseklikleri 38-39,5 °C arasında seyretti. Steroid olmayan enflamasyon önleyici tedaviye rağmen şikayetleri devam eden hastanın laboratuvar bulgularında; lökopeni, anemi, trombositopeni, ferritin, trigliserid ve laktat dehidrojenaz düzeylerinde artış, normal sınırlarda olmakla beraber fibrinojen düzeylerinde düşüş tespit edildi (Tablo 1). Ultrasonografik incelemede splenomegali ve hepatomegali tespit edildi. Ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi. Kemik iliği aspirasyon incelemesinde hemofagositoz görüldü. Bu bulgularla hastaya JİA'ya ikincil MAS tanısı kondu. Bunun üzerine hastaya 6 gün süreyle 1 g/gün metilprednizolon ve 4 mg/kg/gün siklosporin tedavisi verildi. Tedavinin 4. gününde bulguları ilerleyen hastaya 1x100 mg/gün subkutan anakinra tedavisi başlandı. Bu tedavilere rağmen hastanın şikayetlerinin, ferritin yüksekliğinin ve bisitopeninin devam etmesi ve bilincin konfüze olması üzerine çocuk yoğun bakım ünitesine alındı. Altı defa plazma değişimi uygulanan hastanın klinik tablosu ve laboratuvar değerleri tam düzelme olmamakla beraber giderek düzeldi. Plazma değişimi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

## Tartışma

Makrofaj aktivasyon sendromu ilk defa Hadchouel ve ark.<sup>2</sup> tarafından sistemik juvenil idiyopatik artrit (sJİA) ile ilişkili olarak 1985 yılında tanımlandı.<sup>1,2,4</sup> Çeşitli etiyojik faktörler ile ortaya çıkabilen tipik klinik ve laboratuvar özellikleri ile karakterizedir. MAS erken tedaviye başlanmadığı takdirde sJİA'nın fatal bir komplikasyonu olarak görülmektedir. Hastalığın mortalitesi %8-22 arasında değişmektedir.<sup>4</sup> Kazanılmış HLH sJİA dışında sistemik lupus eritematozus, enflamatuvar barsak hastalığı, Kawasaki hastalığı, ilaçlar, viseral leishmaniasis, enfeksiyöz mononükleoz ve viral enfeksiyonlar (echovirus, parvovirus, HIV), salmonellozis ve Guillain-Barre sendromu ile birlikte görülür.<sup>5,7,8</sup> JİA tanısı ile izlenen hastaların makrofaj ve T hücrelerinden çok miktarda salınan proenflamatuvar sitokinlere karşı yetersiz bir immün cevap göstermesinin MAS oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir.<sup>1</sup> Genel durumda bozulma, dirençli ateş, mukozal kanama, nörolojik anormallikler (baş ağrısı, iritabilite, letarji, nöbet, koma), pulmoner fonksiyonlarda bozulma, kardiyak ve renal yetmezlik, jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali, eritrosit sedimentasyon hızında ani düşme, pansitopeni, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, kan lipidlerinde ani yükselme, ani gelişen anormal koagülasyon parametreleri, ferritin düzeyinde yükselme kazanılmış HLH/MAS genel klinik ve laboratuvar özellikleri arasında yer almaktadır.<sup>1-4,9</sup> MAS'nun klinik özellikleri sJİA ile benzerlik göstermektedir

ve ayırıcı tanıda karışıklığa neden olabilmektedir. Sistemik JİA'da altta yatan enflamatuvar sürece bağlı olarak sıklıkla fibrinojende olduğu gibi lökosit ve trombosit sayısı artmaktadır. Bu laboratuvar değerlerinin kazanılmış HLH'de düşüyor olması erken tanı için değerlidir. Bizim hastamızda da 3. günde trombosit ve 4. günde lökosit değerlerinin düşmesi erken dönemde MAS tanısı koymada etkili olmuştur. Ferritin düzeylerinin >500 ng/mL olması MAS tanısı alan hastaların %89,9'unda, MAS gelişmemiş sJİA hastalarında ise %50,4 oranında görülür. Bu eşik değer iki hastalığın ayırımı için yeterli değildir ancak diğer taraftan MAS'ın sistemik enfeksiyonlardan ayırımında yardımcıdır.<sup>3</sup> MAS'ın akut döneminde ferritin düzeyleri 5.000 ng/mL hatta 10.000 ng/mL düzeylerine çıkabilir.<sup>6</sup> Bizim hastamızda ferritin değerinin 82.139 ng/mL olması MAS tanısını kuvvetle desteklemiştir. Kemik iliği incelemesinde %63,5 hemofagositoz görülebilir aynı zamanda kazanılmış HLH'de başlangıç evresinde hemofagositoz görülmeyebilir. MAS tanısı için HLH-2004 tanı kılavuzu dışında Ravelli tanı kriterleri de kullanılmaktadır.<sup>10,11</sup> Davi ve ark.<sup>6</sup> MAS tanısı için HLH-2004 tanı kılavuzu ile Ravelli tanı kriterlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında Ravelli tanı kriterlerini MAS tanısı için daha iyi bir yöntem olduğunu iddia etmişlerdir. Ravelli tanı kriterlerine göre MAS tanısı için 2 veya daha fazla laboratuvar kriteri ya da 2 veya daha fazla klinik kriter ve/veya laboratuvar kriteri gereklidir. Laboratuvar kriterleri trombosit <262.000/mm<sup>3</sup>, aspartat amino transferaz >59U/L, beyaz kan hücreleri <4.000/mm<sup>3</sup>, fibrinojen <2,5 g/L olmasını içerir. Ek olarak serum CD25 ve CD163 seviyesinde artış, C3 ve C4 düzeyinde düşüş MAS tanısını destekler ve sJİA ayırıcı tanısının yapılmasında yardımcı olmaktadır.<sup>5</sup> Klinik kriterleri ise hepatomegali, hemorajik bulgular ve santral sinir sistemi bulgularını içerir.<sup>6,11</sup> Bu olgu sunumunda sistemik JİA tanısı ile izlenen hastamız artan eklem ağrıları, dirençli ateş, inguinal lenfadenopati ve makülopapüler döküntüleri ile akut bir atak geçirmekteydi. Hastanın klinik izleminde ateşin yedi günden uzun sürmesi, splenomegali gelişmesi, beyaz küre, hemoglobin ve trombosit değerlerinin düşmesi, ferritin düzeylerinin merkezimizde >2.000 ng/mL ve plazma değişimi yapıldığı merkezde 82.139 ng/mL olması, trigliserid düzeylerinin normal sınırın üstüne çıkması ve kemik iliği aspirasyon incelemesinde hemofagositozun olması MAS tanısı koymayı sağladı.

Hiperenflasyon lenfositler için sitotoksik olan ve sitokin salınımını inhibe eden steroidlerle tedavi edilebilir. HLH tedavisi HLH-2004 tedavi protokolünde yer alan deksametazon, etoposid ve siklosporin A ile yapılır.<sup>12</sup> Deksametazonun beyin omurilik sıvısına geçişi daha iyi olduğundan tercih edilmektedir.<sup>1</sup> Ancak genetik HLH'dan farklı olarak yüksek doz kortikosteroid MAS tedavisinde tek başına etkili olabilir. Bu konuda ilk defa Fransa'dan 7 tane MAS tanısı alan çocukta yüksek doz steroid tedavisi kullanılmış ve başarı sağlanmıştır.<sup>10</sup> Kortikosteroid

tedavisine siklosporin eklenmesi de MAS tedavisinde öne çıkmaktadır. Siklosporin çeşitli sitokin genlerini aktive eden transkripsiyon faktörlerini durdurur.<sup>5</sup> Bizim hastamıza da önce yüksek doz kortikosteroid başlanmış ancak klinik bulguların hızlı ilerlemesi nedeni ile tedaviye siklosporin ve anakinra eklenmiştir. Etoposid de HLH-94 ve HLH-2004 tedavi kılavuzunda yer alan MAS tedavisi için kullanılan diğer bir ilaçtır. Cortis ve Insalaco<sup>13</sup> yaptığı çalışmada kortikosteroid ve siklosporin A'ya cevap vermeyen olgularda TNF- $\alpha$  inhibitörü etanerceptin remisyon sağlamada başarılı olduğunu öne sürmüştür. Sitokin fırtınasının olduğu MAS'ta enflamatuvar yolakta önemli rol oynayan IL-1'in antagonisti olan anakinranın da tedavide başarılı olarak kullanıldığı olgular da bulunmaktadır. Erken dönemde yüksek doz kortikosteroid tedavisine eklenen anakinranın remisyon girme süresini kısalttığı savunulmaktadır.<sup>5</sup> Plazma değişimi yoluyla sitokinlerin uzaklaştırılması diğer tedavi yöntemleri terapötik etkinliğe ulaşana kadar kullanılan bir diğer tedavi yöntemi olarak tanımlanabilir.<sup>5,11</sup> Bu olguda ilaç tedavilerine rağmen klinik bulguların giderek kötüleşmesi nedeni ile plazma değişimi uygulanmıştır. Plazma değişimi sonrası kortikosteroid, siklosporin ve anakinra tedavisine devam edildi. Demirkol ve ark.<sup>14</sup> ikincil HLH'de yaptığı çalışmada plazma değişimi ve metilprednizolon veya intravenöz immünglobülin tedavilerini, plazma değişimi ve kemoterapi veya deksametazon tedavilerinden etkili bulmuşlardır.

## Sonuç

Sistemik JİA, makrofaj aktivasyon sendromunun en önemli nedenlerinden biridir. sJİA tanısı ile izlenen hastalarda ateşin uzun sürdüğü durumlarda MAS gelişebileceği mutlaka akılda tutulmalı ve hayatı tehdit eden bu hastalığın tedavisi hemen başlatılmalıdır. Diğer tedavilere dirençli MAS hastalığında plazma değişimi güvenilir ve etkin bir tedavi yöntemidir.

## Etik

*Etik Kurul Onayı: Bu olgu bildirimini için hastanın kimliğini ortaya koyacak herhangi bir veri kullanılmadığından onam alınmamıştır.*

*Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.*

## Yazarlık Katkıları

*Cerrahi ve Medikal Uygulama: Samet Özer, Ayşe Hendekçi, Nafia Özlem Kazancı, Konsept: Samet Özer, Nafia Özlem Kazancı, Ergün Sönmezzgöz, Dizayn: Samet Özer, Resul Yılmaz, Veri Toplama veya İşleme: Samet Özer, Ayşe Hendekçi, Analiz*

*veya Yorumlama: Samet Özer, Ergün Sönmezzgöz, Resul Yılmaz, Literatür Arama: Samet Özer, Ayşe Hendekçi, Yazan: Samet Özer.*

*Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.*

*Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.*

## Kaynaklar

1. Bhattacharyya M, Ghosh MK. Hemophagocytic lymphohistiocytosis-recent concept. J Assoc Physicians India. 2008;56:453-7.
2. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: Possible relationship to drugs or infection. J Pediatr. 1985;106:561-6.
3. Lehmborg K, Pink I, Eulenburg C, Beutel K, Maul-Pavicic A, et al. Differentiating macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr. 2013;162:1245-51.
4. Atteritano M, David A, Bagnato G, Beninati C, Frisina A, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:1414-24.
5. Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. Ann Med. 2006;38:20-31.
6. Davi S, Minoia F, Pistorio A, Horne A, Consolaro A, et al. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014;66:2871-80.
7. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:605-11.
8. Lehmborg K, Ehl S. Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol. 2013;160:275-87.
9. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2007;34:1133-8.
10. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Review of etiologies and management. J Blood Med. 2014;5:69-86.
11. Schulert GS, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28:277-92.
12. Rajajee S, Ashok I, Manwani N, Rajkumar J, Gowrishankar K, et al. Profile of hemophagocytic lymphohistiocytosis; efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. Indian J Pediatr. 2014;81:1337-41.
13. Cortis E, Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. Acta Paediatr Suppl. 2006;95:38-41.
14. Demirkol D, Yıldızdas D, Bayrakci B, Karapınar B, Kendirli T, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: What is the treatment? Crit Care. 2012;16:52.