



© Yılmaz Karaduman,
© Fatih Doğu Geyik,
© Banu Eler Çevik,
© Serkan Uçkun

Akut Respiratuvar Distres Sendromu İlişkili Hemofagositik Sendrom

Acute Respiratory Distress Syndrome Associated Hemophagocytic Syndrome

Geliş Tarihi/Received : 10.03.2017
Kabul Tarihi/Accepted : 14.06.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından basılmıştır.

Yılmaz Karaduman, Fatih Doğu Geyik, Banu Eler Çevik, Serkan Uçkun
İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yılmaz Karaduman (✉),
İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta : ymzkaraduman@hotmail.com
Tel. : +90 542 677 39 28
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-5674-2754

ÖZ Hemofagositik histiositoz her yaşta görülebilen altta yatan farklı patolojilerle ortaya çıkabilen benzer enflamatuvar yanıt sonucu oluşan bir sendromdur. Ateş, splenomegali, sarılık, kemik iliği ve diğer dokularda hemofagositoz (eritrosit, lökosit ve trombositler ile öncüllerinin makrofajlarca fagositozu) ile karakterize ender görülen bir hastalıktır. Primer ve sekonder olmak üzere iki formu vardır, primer form otozomal resesif geçişlidir (familiyal hemofagositik sendrom). Yaklaşık 1/50,000 oranında yenidoğan çocuklarda görülür. Sekonder form ise özellikle Epstein-barr virüs enfeksiyonu ile bağlantılı olmakla birlikte viral, bakteriyel, fungal ve paraziter enfeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, malign hastalıklarla birlikte görülebilir. Bu yazıda kronik hastalık öyküsü olmayan ve solunum sıkıntısı nedeniyle hastaneye başvuran 44 yaşındaki kadın hasta pnömoni ön tanısıyla göğüs hastalıkları servisine kabul edildi, servis takibinde akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişmesi üzerine hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Bu olguda hastanın ARDS tedavisi devam ederken nadir görülen bir sendrom olan hemofagositik sendromun ARDS'ye bağlı olarak gelişmesi sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akut respiratuvar distres sendromu, hemofagositik sendrom, yoğun bakım

ABSTRACT Hemophagocytic histiocytosis is a syndrome of similar inflammatory response that can occur with different underlying pathologies that can be seen at any age. It is a rare disease characterized by fever, splenomegaly, jaundice, hemophagocytosis of bone marrow and other tissues (phagocytosis of erythrocytes, leukocytes platelets and their precursors by macrophages). There are two forms as primary and secondary, primary form (familial hemophagocytic syndrome) is autosomal recessive inheritance. It is seen in newborn children approximately 1/50.000 ratios. The secondary form is especially associated with Epstein-Barr virus infection, but it can be seen together with viral, bacterial, fungal and parasitic infections, collagen tissue diseases and malignant diseases. In this article, a 44-year-old female patient with no chronic disease history and has respiratory complaints was admitted to the chest diseases service with pre-diagnosis of pneumonia and the patient was admitted to the intensive care unit after the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS). In this case, the development of hemophagocytic syndrome due to ARDS which is rarely seen syndrome is presented while ARDS therapy continues.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome, hemophagocytic syndrome, intensive care

Giriş

Hemofagositik histiositoz her yaşta görülebilen (1) altta yatan farklı patolojilerle ortaya çıkabilen benzer enflamatuvar yanıt sonucu oluşan bir sendromdur. Ateş, splenomegali, sarılık, kemik iliği ve diğer dokularda hemofagositoz (eritrosit, lökosit ve trombositler ile bunların öncüllerinin makrofajlarca fagositozu) ile karakterize ender görülen bir hastalıktır (2). Primer ve sekonder olmak üzere iki formu vardır, primer form otozomal resesif geçişlidir (familiyal hemofagositik sendrom). Yaklaşık 1/50,000 oranında yenidoğan çocuklarda görülür (3,4). Sekonder form ise özellikle Epstein-barr virüs (EBV)

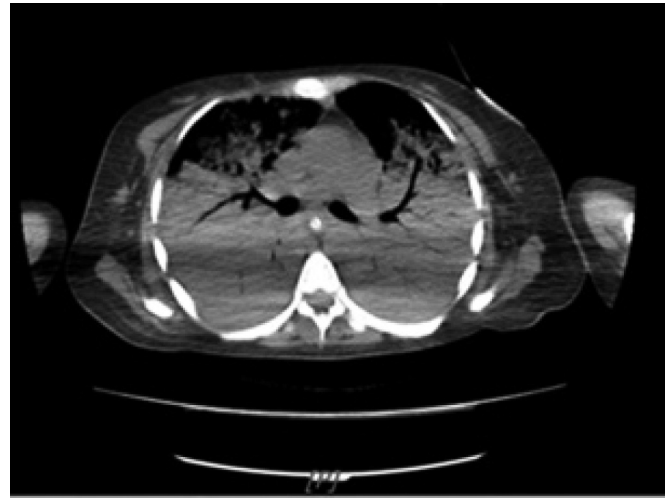
enfeksiyonu ile bağlantılı olmakla birlikte viral, bakteriyel, fungal ve paraziter enfeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, malign hastalıklarla birlikte görülebilmektedir (2). Bu yazıda kronik hastalık öyküsü olmayan ve akut respiratuvar distres sendromuna (ARDS) sekonder gelişen yetişkin hastadaki hemofagositik sendrom olgusu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

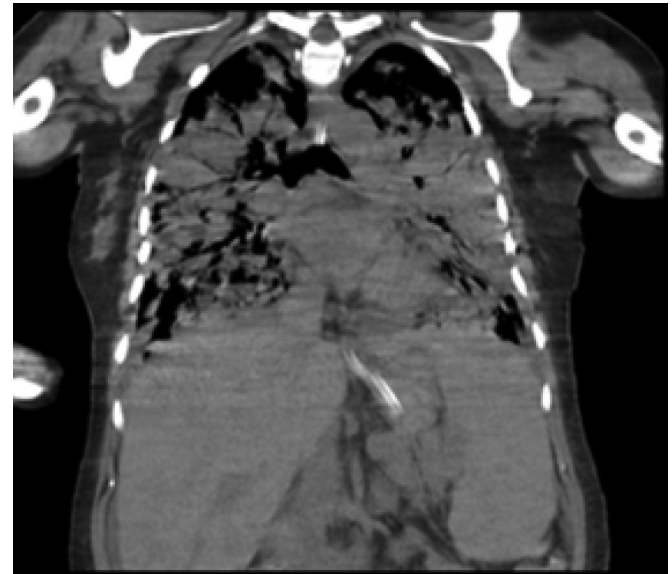
Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan 44 yaşında kadın hasta, acil servise başvurmadan yaklaşık 10 gün önce başlayan

üşüme, titreme, halsizlik, ateş ve nefes darlığı yakınmaları nedeniyle hastanemize başvurdu. Acil serviste yapılan muayenesinde solunum sesleri kaba, oksijen satürasyonu (SpO₂): %94, ateş: 38,2 °C ve takipnesi (solunum sayısı: 32/dk) mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde beyaz kan hücresi (WBC): 2700/mm³, hemoglobün (Hb): 9,4g/dL, platelet (Plt): 123,000 mm³, aspartat aminotransferaz (AST): 47 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 43 U/L, total bilirubin: 0,4 mg/dL, direkt bilirubin: 0,08 mg/dL, kreatinin: 0,7 mg/dL, üre: 35 mg/dL, pH: 7,47, kısmi karbondioksit basıncı (pCO₂): 30 mmHg, kısmi oksijen basıncı (pO₂): 129 mmHg, HCO₃: 24 mmol/L, kükürt dioksit (SO₂): %98, çekilen posterior- anterior akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyonu vardı (Resim 1). Hasta pnömoni ön tanısıyla göğüs hastalıkları servisine yatırıldı. Klaritromisin, seftriakson ve oseltamivir tedavileri başlandı. Tedavi ve takibinin üçüncü gününde antibiyoterapisine rağmen kliniğinde düzelme olmaması, takipnesinin artması (solunum sayısının 48/dk), pulse oksimetrede hipoksi gelişmesi (SpO₂: %80) ve ateşinin düşmemesi (38,6 °C) üzerine hasta yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Yoğun bakım ünitesinde yapılan ilk değerlendirmede maske ile oksijen desteği altında bilinci açık, ajite, koopere ve oryante olan hastanın pulse oksimetrede SpO₂: %76, çekilen toraks bilgisayar tomografisinde (BT) bilateral infiltrasyonları mevcuttu (Resim 2,3). Solunum sayısı 55/dk, kalp tepe atımı: 125/dk, ateş: 38,7 °C, arteryal kan basıncı: 130/60 mmHg'di. Hasta yoğun bakım ünitesine kabul edildikten 15 dk sonra orotrakeal entübe edildi, senkronize intermittent mandatory ventilasyon (SIMV) modda inspire edilen oksijen fraksiyonu oranı (FIO₂): %70, SpO₂: %90 takibe alındı. Hasta entübe edildikten sonra alınan laboratuvar incelemesinde WBC: 4900/mm³, Hb: 9,6 g/

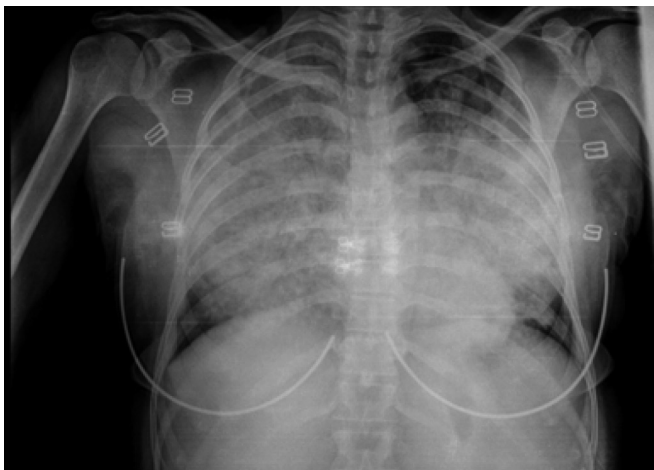
dL, Plt: 163,000 mm³, AST: 77 U/L, ALT: 38 U/L, total bilirubin: 0,25 mg/dL, direkt bilirubin: 0,05 mg/dL, kreatinin: 0,4 mg/dL, üre: 27 mg/dL, pH: 7,45, pCO₂: 31,8 mmHg, pO₂: 72,2 mmHg, SO₂: %94,8, göğüs hastalıkları servisinde alınan kan ve idrar kültüründe üremesi yoktu. Olası viral enfeksiyonlar açısından bakılan serolojik testlerinde ELISA: Negatif, solunum yolundan alınan örneklerde bakılan tetkiklerinde influenza virüs antijeni, adenovirüs, viral antijen respiratuvar sinsitiyal virüs, *Chlamydia pneumonia* immünoglobulin (Ig) M, *Legionella pneumonia* IgM, toxoplasma gondiyyi de içeren testler negatifti. Göğüs hastalıkları servisinde antibiyoterapisi başlanmış olan intravenöz (iv) seftriakson ve oral klaritromisin



Resim 2. Hastanın yoğun bakım ünitesine geldiğinde çekilen akciğer tomografisi



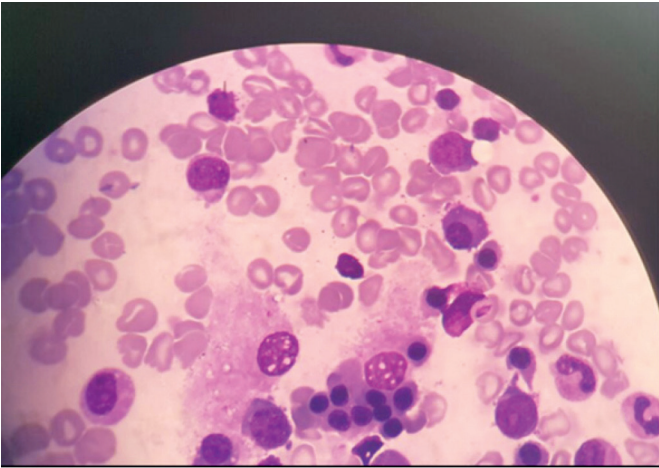
Resim 3. Hastanın yoğun bakım ünitesine geldiğinde çekilen akciğer tomografisi



Resim 1. Hastanın acil servise geliş posterior-anterior akciğer filmi



Resim 4. Hastanın yoğun bakımda üçüncü haftasında çekilen posterior-anterior akciğer filmi



Resim 5. Hastanın periferik yaymasında hemofagositik aktivite artışı

ile beş günlük oseltamivir tedavilerine nazogastrik sonda aracılığıyla devam edildi. On ikinci gününde kan ve trakeal kültüründe *Acinetobacter baumannii* üremesi üzerine meropenem ve kolistin antibiyotik tedavilerine başlandı. Yoğun bakım ünitesinde entübe şekilde takibi devam eden ve iki hafta geçmesine rağmen genel durumunda düzelme olmayan, ateşi iki hafta boyunca gün içinde 38.5 °C üstüne çıkan ve bilateral yaygın infiltrasyonları artan hasta (Resim 4), SIMV modda FIO_2 : %80, SpO_2 : %90 kan gazı tetkikinde pH: 7,33 pCO_2 : 55 mmHg pO_2 : 71 mmHg HCO_3 : 26 mmol/L SO_2 : %93 olarak değerlendirildi. ARDS olarak değerlendirilen ve tedavisi devam eden hastaya akciğer koruyucu ventilasyon amaçlı beş gün süreyle aralıklı olarak gün içinde 12 saat

pron pozisyon verildi, 6 mL/kg tidal hacim desteği ve 25/dk frekansta mekanik ventilasyon desteği sağlandı, yeterli alveol açıklığını sağlamak amaçlı pozitif ekspirasyon-sonu basınç (PEEP) 12, tepe inspiratuvar basıncı: 30 cm H_2O geçmeyecek şekilde ayarlandı. Yoğun bakıma yatışının üçüncü haftasında SIMV modda FIO_2 : %60, SpO_2 : %95 bakılan tetkiklerinde pH: 7,46, PCO_2 : 39 mmHg, PO_2 : 97 mmHg, HCO_3 : 28 mmol/L, SO_2 : 94 %, AST: 164 U/L, ALT: 252 U/L, WBC: 2,2 $10^3/\mu\text{L}$, Hb: 8,8 g/dL, Hct: 26.1 %, Plt: 63 $10^3/\mu\text{L}$, trigliserid :623 mg/dL, ferritin: 4971 ng/mL, laktat dehidrogenaz: 628 U/L, fibrinojen: 194 mg/dL saptanan olgunun muayenesinde hepatosplenomegali tespit edildi. Pansitopeni, yedi günden uzun süren 38,7 °C üzeri ateş ve hepatosplenomegali nedeniyle olgu hematoloji kliniğine konsülte edildi. Hematoloji kliniği tarafından hemofagositik sendrom ön tanısı ile kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Alınan kemik iliği biyopsi materyalinde hipersellüler kemik iliği ve hemofagositoz saptandı (Resim 5). Tedavisinde üç hafta arayla 0,5 mg/kg iv immünoglobulin (IVIg) ve bir hafta 40 mg/gün deksametazon tedavisi başlandı. IVIg tedavisi verildikten sonra ve deksametazon tedavisi sonrası alınan kontrol tetkiklerinde AST: 79 U/L, ALT: 137 U/L, WBC: 4,1 $10^3/\mu\text{L}$, Hb: 9,3 g/dL, Plt: 95 $10^3/\mu\text{L}$, pansitopenisinde düzelme görülmeye başlandı, muayenesinde mekanik ventilasyon değerlerinde olumlu sonuçlar elde edilmeye başlandı, FIO_2 : %50, PEEP: 8 mmHg, SIMV modda, SpO_2 : %90 olan hasta tedavisi devam ederken potasyum: 5,8 mmol/L, üre: 246 mg/dL, kreatinin: 2,81 mg/dL değerlerinde artış olması ve anüri gelişmesi üzerine hemodiyofiltrasyon başlandı. Planlanan tedavisi devam ederken olgu yoğun bakıma yatışının 46. gününde çoklu organ yetmezliği nedeniyle hayatını kaybetti.

Tartışma

Hemofagositik sendrom genetik ve edinsel olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 1). Her iki form da enfeksiyon ile başlayabildiğinden tanı için ailede bilinen gen defekti varlığı veya hemofagositik sendrom çalışma grubunun kabul ettiği kriterler (8 klinik ve laboratuvar kriterden en az beşinin varlığı) kullanılır (Tablo 2). Edinsel tip tüm yaş gruplarında görülebilir. Çoğunlukla viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlardan sonra görülse de metabolik hastalıklar, immün yetmezlikler, romatolojik hastalıklar ve maligniteler gibi birçok hastalığa sekonder gelişebilir. 2011 yılında Pervin ve ark.'nın (5) yayınladığı olgu sunumunda pnömoni ve ampiyem sonrası hemofagositik sendrom gelişebileceği sunulmuş. 2013

yılında Koike ve Aoki'nın (6) yayınladığı olgu sunumunda yedi yaşında bir kız çocuğunda mikoplazma pnömonisine

Tablo 1. Hemofagositik sendromun sınıflandırılması
Genetik (primer) HLH
Ailevi (familyal) HLH (Farquhar hastalığı)
Bilinen gen defektleri
Bilinmeyen gen defektleri
İmmün yetmezlik sendromları
Chediak-Higashi sendromu 1
Griscelli sendromu 2
X'e bağlı kalıtım gösteren lenfoproliferatif sendromu
Akkiz (sekonder) HLH
Ekzojen ajanlar (enfeksiyon, toksinler)
Enfeksiyonla ilişkili hemofagositik sendrom
Endojen ürünler (doku hasarı, metabolik ürünler, radikal stres)
Romatizmal hastalıklar
Makrofaj aktivasyon sendromu
Malign hastalıklar
HLH: Hemofagositik lenfositosis

Tablo 2. Hemofagositik sendrom tanı kriterleri
Ailevi hastalık/bilinen gen defekti
Klinik ve laboratuvar tanı kriterleri*
Ateş (>7 gün, >38,5 °C)
Splenomegali
Sitopeni (en az 2 hücre serisi)
Hemoglobin <9 g/dL (4 haftanın altında 12 g/dL)
Trombositler <100x10 ⁹ /L
Nötrofiller <1x10 ⁹ /L
Hipertrigliceridemi ve/veya hipofibrinojenemi
Açlık trigliseridi >3 mmol/L
Fibrinojen <1,5g/L
Ferritin >500 µg/L
sCD25 >2400 U/mL
NK hücre aktivitesinin azalması veya hiç olmaması
Kemik iliği, beyin omurilik sıvısı veya lenf nodlarında hemofagositoz
*Serebra bulguların varlığı, transaminaz, bilirubin ve laktat dehidrojenaz artışı destekleyicibulgulardır, NK: Doğal öldürücü

sekonder hemofagositik sendromun geliştiği ve 2015 yılında Kumar ve ark.'nın (7) yayınladığı bir olgu sunumunda primer EBV enfeksiyonu sonrası hemofagositik lenfositosis (HLH) hastalığı geliştiği gösterilmiştir. Tedavide ilk hedef hiperinflamasyonun baskılanması ikinci hedef ise tetiklenen uyarının ortadan kaldırılmasıdır. Bu amaçla İVİG, steroid, siklosporin A ve etoposid gibi ilaçlar kullanılabilir. Kan beyin bariyerini daha iyi geçtiğinden steroid olarak deksametazon tercih edilir.

Etiyolojik olarak kronik hastalığı olmayan genç sağlıklı bir kadında, toplum kaynaklı pnömoni sonrası ARDS gelişmiş ve immün sistemin baskılanması nedeniyle hemofagositik sendrom ortaya çıkmıştır. Olgumuzda toplumdan kazanılmış pnömoniyeye sekonder gelişen ARDS nedeniyle izlemi sırasında hastanın kliniğinde kötüleşme, karaciğer transaminazlarında artış, pansitopeni, hepatosplenomegali, hipofibrinojenemi, kemik iliği aspirasyon örneğinde eritrosit fagosite eden makrofajlar saptandı. Tanı için hemofagositik sendrom çalışma grubunun kabul etmiş olduğu klinik ve laboratuvar tanı kriterinden altısı mevcut olduğu için hasta hemofagositik sendrom olarak değerlendirildi.

HLH-2004 tedavi protokolü çerçevesinde altta yatan ARDS tedavisiyle birlikte olguya deksametazon ve İVİG uygulandı. Tedavisi devam eden olgu çoklu organ yetmezliği nedeniyle hayatını kaybetti.

ARDS tablosunda yedi günden uzun süren ateş, pansitopeni ve hepatosplenomegali saptanan hastalarda hemofagositik sendrom olabileceği düşünülmeli ve erken aşamada kemik iliği aspirasyonu yapılarak hemofagositoz araştırılmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Y.K., Dizayn: F.D.G., Veri Toplama veya İşleme: B.E.Ç., Analiz veya Yorumlama: B.E.Ç., Y.K., Literatür Arama: S.U., Yazan: Y.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007;21:245-53.
2. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601-8.
3. Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:428-35.
4. Henter JI, Aricò M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:417-33.
5. Pervin KE, Erhan E, Tuncay G, Nazan Ö, Mine H. Akciğer infeksiyonuna bağlı gelişen hemofagositik sendrom: Olgu sunumu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2011;59:374-9.
6. Koike Y, Aoki N. Hemophagocytic Syndrome Associated with Mycoplasma pneumoniae Pneumonia. *Case Rep Pediatr* 2013;2013:586705.
7. Kumar N, Mehta C, Sarma S, Singh S, Mehta Y. Epstein-Barr virus infection-Related hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Indian J Crit Care Med* 2015;19:416-8.