

Makrofaj aktivasyon sendromu ile ortaya çıkan bir sistemik juvenil idiopatik artrit olgusu: Erken tanının önemi

Sevgi Yaşar Durmuş^{1*}, N. Gönül Tanır², Semanur Özdel¹, Türkan Aydın Teke², Fatma Nur Öz², Ayşe Kaman¹, Mehmet Bülbül³

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Profesörü.

*İletişim: drsvgyr@gmail.com

SUMMARY: Yaşar Durmuş S, Tanır NG, Özdel S, Aydın Teke T, Öz FN, Kaman A, Bülbül M. (Department of Pediatrics, Dr. Sami Ulus Maternity and Childrens Health and Diseases Research and Training Hospital, Ankara, Turkey). A case with systemic juvenile idiopathic arthritis, presented with macrophage activation syndrome: The importance of early diagnosis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2017; 60: 148-152.

Systemic onset juvenile idiopathic arthritis is the most chronic rheumatologic disease of childhood. Diagnostic criteria includes arthritis and intermittent fever which continues at least two weeks, accompanying with one of the following: pale erythematous macular rash, generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly or serositis. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis are osteopenia, osteoporosis, growth retardation, erosive arthritis, amiloidosis and potentially fatal macrophage activation syndrome. In some cases, the macrophage activation syndrome may be simultaneous with the diagnosis of the disease and early recognition and treatment is life-saving. Here, a 2.5-year-old girl who presented with systemic juvenile idiopathic arthritis and signs of macrophage activation syndrome was presented to emphasize the importance of early diagnosis and treatment.

Key words: child, macrophage activation syndrome, systemic juvenile idiopathic arthritis.

ÖZET: Sistemik başlangıçlı juvenile idiopatik artrit çocukluk çağının en sık kronik romatolojik hastalığıdır. Tanı kriterleri artrit ve en az iki haftadır devam eden aralıklı ateşe; soluk eritematöz maküler döküntü, jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali ya da serozitten en az birinin eşlik etmesi şeklindedir. Hastalığın komplikasyonları; osteopeni, osteoporoz, büyüme geriliği, eroziv artrit, amiloidoz ve potansiyel fatal seyirli olan makrofaj aktivasyon sendromudur. Makrofaj aktivasyon sendromu bazı olgularda hastalığın tanısı ile eş zamanlı olabilir ve erken tanınıp tedavi edilmesi hayat kurtarıcıdır. Burada sistemik juvenile idiopatik artrit ile birlikte makrofaj aktivasyon sendromu bulguları ile getirilen iki buçuk yaşında bir kız hasta, erken tanı ve tedavinin önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: çocuk, makrofaj aktivasyon sendromu, sistemik juvenil idiopatik artrit.

Jüvenil idiopatik artrit (JİA) çocukluk çağının en sık kronik romatolojik hastalığıdır. 2001 yılında oluşturulan “International League of Associations for Rheumatology” (ILAR) sınıflamasına göre JİA'nın bir alt grubu olan sistemik juvenil idiopatik artrit (sjİA) hastaların %10-20'sini oluşturur. Tanı kriterleri, artrit ve en az iki haftadır devam eden aralıklı ateşe; tipik (soluk eritematöz maküler) döküntü, jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali ya da serozitten en az birinin eşlik etmesi

şeklindedir.¹ Karakteristik olarak ateş günde bir ya da iki kez zirve yapar ve hızla normal ya da subnormal aralığa döner. Ateş, döküntü, hepatosplenomegali, lenfadenopati birlikteliği vakaların %70'inde saptanır.² Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), sjİA'nın seyrek görülen, ancak potansiyel olarak fatal bir komplikasyonudur. Prevalansının yaklaşık %10 olduğu tahmin edilen MAS, hastalığın herhangi bir zamanında görülebilir.^{2,3} Sekonder hemofagositik lenfositik (HLH) olarak

kabul edilen MAS, ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, ensefalopati, koagulopatiye eşlik eden hiperferritinemi, sitopeni, transaminaz yüksekliği, hipertrigliseridemi ve hipofibrinojenemi olarak tanımlanır.^{4,5} Sistemik jüvenil idiyomatik artrit ile birlikte MAS bulguları ile getirilen hasta, erken tanı ve tedavinin önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Vaka Takdimi

İki yaş altı aylık kız hasta, ateş, döküntü, ayak bileklerinde ağrı ve yürümek istememe yakınmalarıyla hastanemize getirildi. Hastanın öyküsünden üç gün önce ayak tabanında kırmızı döküntülerin başladığı zamanla deriden kabarık hale geldiği ve gövdeye yayıldığı, sonrasında ateşinin çıktığı, ertesi gün her iki ayak bileğinde ağrısı olduğu ve yürümek istemediği öğrenildi. Özgeçmişinde bir yıl önce pnömoni ve ürtiker tanılarıyla hastaneye yatırılmıştı, soygeçmişinde bir özellik yoktu. Genel durumu orta, düşkün, huzursuz ve bilinci açıktı. Fizik muayenesinde; vücut sıcaklığı 39°C, nabız 116/dk, solunum sayısı 28/dk, arteriyel tansiyon 100/60 mmHg idi. Tüm vücudunda yaygın kırmızı renkli, yer yer solmakta olan, birleşme eğiliminde ve basmakla solan plakları vardı. Eklem çevresi, sağ ayak bileğinde 17 cm, sol ayak bileğinde 17,5 cm, her iki ayak bileği eklemi kızarıklık ve hassastı. Karaciğeri midklaviküler hatta kot altında 1 cm ele geliyordu. Splenomegalisi yoktu; diğer sistem bulguları ve göz muayenesi doğaldı. Tam kan sayımında hemoglobin 12.7 gr/dl, beyaz küre sayısı $12.3 \times 10^3 /\mu\text{L}$, trombosit sayısı $221 \times 10^3 /\mu\text{L}$ idi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 53 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 205 mg/L (normali 0-4 mg/L), sodyum 132 mEq/L (normali 135-145 mEq/L), laktat dehidrogenaz (LDH) 453 IU/L (normali 142-297 IU/L) olarak saptandı. Diğer biyokimyasal incelemeleri normal sınırlardaydı. Karşılaştırmalı ayak bileği eklem grafilerinde her iki eklem aralığı doğal, eklem çevresinde yumuşak dokuda ödem vardı. Akciğer grafisi normaldi. Abdomen ultrasonografisinde hepatomegali vardı. Hastanın artrit ve döküntünün enfeksiyöz etiyojisine yönelik gönderilen sitomegalovirus, Epstein-Barr virus, parvovirus B19, hepatit A, hepatit B, hepatit C, insan immün yetmezlik virüsü, brusella ve mikoplazma serolojileri negatif olarak sonuçlandı. Serum C3, C4, romatoid faktör (RF), protrombin zamanı (PT),

aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) düzeyleri normal sınırlarda, anti-nükleer antikor (ANA) ve anti-çift zincirli DNA (anti-dsDNA) antikorları negatifti.

Hastanın izleminin ikinci gününde ateşle birlikte artan döküntülerinin gözlenmesi, artrit ve hepatomegali varlığı nedeniyle sJIA düşünülerek bakılan ferritin düzeyi 9,950 ng/ml (normali 6-24), fibrinojen düzeyi 564 mg/dl (normali 170-350), trigliserid düzeyi 168 mg/dl (normali 35-110) olarak bulundu. Yatışının üçüncü gününde de ferritin düzeyinin yüksek olarak bulunması nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyonunun yaymasında eritrositleri fagosite eden histiyositler görüldü. Hastaya sJIA'ya bağlı gelişen MAS tanısı ile 1 gr/kg/gün dozunda, iki gün intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi verildi. İntravenöz immünglobulin tedavisi ile ateşi düşen ancak, ferritin düzeyinde artış görülen hastaya günde 30 mg/kg metilprednizolon tedavisi başlandı. Beş günlük "pulse" steroid tedavisi sonrası oral diltakortil tedavisine geçilen hastanın ateşinin tekrar yükselmesi, döküntülerinin yeniden başlaması ve ferritin düzeyinde tekrar artış görülmesi nedeniyle, hasta steroid dirençli sJIA kabul edilerek steroid tedavisine ek olarak interlökin-1 reseptör antagonisti (anakinra) başlandı. Anakinra tedavisi ile kliniği ve laboratuvar bulguları tamamen düzelen hasta romatoloji bölümüne izleme alınmak üzere taburcu edildi. Hastanın seri tam kan sayımı, CRP, ESH, ferritin, fibrinojen, trigliserid, aspartat aminotransferaz (AST) ve LDH düzeyleri Tablo I' de gösterildi.

Tartışma

Jüvenil idiyomatik artrit, ani olarak yükselen ateş, ateşle birlikte belirginleşip, ateş düşüncü kaybolan döküntü ve lenfadenopati ile karakterize; sistemik (sJIA), monoartiküler veya poliartiküler üç farklı şekli olan, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Ateş, hastalığın bu şekillerinden herbirine eşlik edebilir, ancak sJIA'lı hastaların neredeyse %100'ünde bulunur; nedeni bilinmeyen ateş (NBA) olarak ortaya çıkabilen en muhtemel şekildir. Artrit, ateşin başlangıcından aylar-yıllar sonrasına kadar gelişmeyebilir. Tanı için spesifik laboratuvar bulguları olmadığından, sJIA tanısı sıklıkla diğer tanıların dışlanması gerektirir.⁶ Üç günlük ateş, artrit, döküntü ile getirilen

Tablo I. Hastanın laboratuvar bulguları.

	Başvuru	1. gün	2. gün ¹	3. gün ²	4. gün	5. gün	8.gün ³
Beyaz küre sayısı /mm ³	12,320	12,730	15,150	16,430	20,120	27,850	34,440
Trombosit sayısı /mm ³	221,000	289,000	272,000	445,000	525,000	516,000	424,000
Hemoglobin gr/dl	12.7	10.3	9.4	9.1	13.1	12.6	12.7
C-reaktif protein (mg/L)	205	275	256	-	-	61	128
Sedimentasyon (mm/saat)	53	-	87	-	-	32	90
Ferritin (ng/ml)	-	9,947	12,998	21,222	2,833	-	19,355
Fibrinojen (mg/dl)	564	612	468	250	348	286	425
Trigliserid (mg/dl)	-	168	169	152	-	-	158
Aspartat aminotransferaz (U/L)	46	50	69	29	49	57	57
Laktat dehidrogenase (U/L)	453	531	-	-	-	-	881

¹Intravenöz immünglobulin² Pulse steroid³Anakinra

olgumuzda, özellikle ateş ile belirginleşen tipik döküntü nedeniyle sJIA ön planda düşünülmüş, daha sonra sonuçlanan serolojik testler ile enfeksiyöz nedenler dışlanmıştır. Sistemik juvenil idiopatik artrit tanılı 53 hastanın değerlendirildiği gözlemsel bir çalışmada, ortalama tanı yaşı 6.3 ± 3.4 yıl semptomların başlamasından tanı konulana kadar geçen süre ortancası 9.6 ay (2 hafta – 7 yıl) olarak saptanmıştır. Tanı zamanı ile hastalığın gidişi arasında ilişki olduğunu bildiren araştırmacılar, özellikle hastalığın başlangıcında yüksek ateş ve sistemik enflamasyon bulguları varken; kesin tanı için ipucu olan artrit ve tipik döküntü gibi diğer bulguların yokluğunda sJIA tanısının zorluğunu vurgulamışlardır.⁷ Olgumuzda ateş ve tipik döküntü ile birlikte, daha geç ortaya çıkması beklenen artrit varlığının, yüksek şüphe indeksi ile birlikte erken tanıyı sağladığı düşünülmüştür.

Sistemik juvenil idiopatik artrit komplikasyonları osteopeni, büyüme geriliği, eroziv artrit, amiloidoz ve yakın geçmişte ortaya konmuş olan MAS'tır. MAS, T lenfositlerin ve makrofajların devamlı aktivasyonu ve büyümesi ile proenflamatuvar sitokinlerin masif salınımı sonucu oluşan kontrolsüz ve fonksiyonu bozulmuş immün cevaba bağlı gelişen çok yoğun bir enflamatuvar yanıtla

karakterizedir.³ Erken tanınıp tedavi edilememesi halinde %8-22 mortaliteye sahiptir.⁸ MAS aralıksız ateş (aktif sJIA için tipik olan ani olarak yükselen ateşten farklı), pansitopeni, hepatosplenomegali, hepatik disfonksiyon, ensefalopati, koagülasyon anormallikleri ve hiperferritinemi ile karakterizedir.⁹ İyi bilinen bir akut faz reaktanı olan ferritin düzeyleri enflamatuvar hastalıklarda genellikle orta derecede yüksek olmasına rağmen sJIA ilişkili MAS'ın en spesifik biyolojik belirteçlerinden biridir (ferritin düzeyleri kolayca $>1,000$ /ng gibi değerlere yükselebilir). Laboratuvar incelemelerinde pansitopeni, karaciğer enzim düzeylerinde yükseklik, ldh ve trigliserid yüksekliği ile düşük fibrinojen düzeyleri de saptanır. Aktif MAS'da solubl CD163 ve solubl IL-2 reseptör düzeyleri de belirgin olarak yüksektir.¹⁰ Son olarak sJIA ilişkili MAS, bilinen ya da şüphelenilen ateşli sJIA olgusunda hiperferritinemiye (>684 ng/ml), trombositopeni ($\leq 181 \times 10^9$ /L), AST yüksekliği (>48 U/L), hipertrigliseridemi (>156 mg/dl) ve hipofibrinojenemiden (≤ 360 mg/dl) herhangi ikisinin eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır.³ Olgumuzda 9,950 ng/ml olan ferritin düzeyinin yanında, AST yüksekliği, hipertrigliseridemi ve hipofibrinojenemi varlığı nedeniyle MAS düşünülmüştür. Mevcut araştırmalar HLH sendromlarına yakın benzerliği olan MAS'ın

sitokin fırtınası sendromlarının devamlılık arzeden iki antitesi olduğunu desteklemektedir. Hemofagositik lenfositosisinde olduğu gibi MAS'ın da ana patofizyolojik özelliği, yoğun proenflamatuar sitokinlerin salınımı ile sonuçlanan; sitotoksik CD8+T hücreleri ve makrofajların aktivasyonundaki artıştır. Kemik iliği aspirasyonunda hemofagositik aktivite gösteren benign morfolojili makrofajlar görülebilir.¹⁰ Olgumuzda kemik iliği aspirasyonu preparatının mikroskopik incelenmesinde, eritrositleri fagosite eden histiositler görülerek MAS tanısı konulmuştur. Hastanın genel durumunda bozulmayla birlikte önceden yüksek olan ESH'da ani düşüşe rağmen sebat eden CRP yüksekliği MAS açısından şüphe uyandırmalıdır.^{9,10} Uluslararası çok merkezli, sJIA ilişkili MAS tanılı 632 hastanın alındığı bir çalışmada, sJIA başlangıcında MAS gelişen olguların sonradan MAS gelişen olgulara göre, daha küçük yaşta olduğu, santral sinir sistemi bulgularının, yoğun bakım ünitesi başvurularının ve ölüm sıklığının daha az olduğu, ESH'nin daha yüksek olduğu ve daha sık kemik iliği aspirasyonu yapıldığı görülmüştür. Özellikle ESH dışındaki laboratuvar bulgularında anlamlı fark saptanmamıştır.⁹ Olgumuzda da benzer olarak MAS, JIA ile eş zamanlı ortaya çıktığı için ESH düzeyinin düşük olmadığı düşünülmüştür. Sedimentasyondaki düşüş, hipofibrinojemi ile ilişkili olduğundan, olgumuzun hipofibrinojemisinin olmamasının, ESH'nin yüksekliğini açıklayabileceği düşünülmüştür. Üç yüz altmış iki JIA ilişkili MAS vakası arasında hipofibrinojemi, sadece %28 olarak bildirilmiştir.⁹

Makrofaj aktivasyon sendromu tedavisinde artan enflamasyonun baskılanması amaçlanır. Geleneksel olarak ana tedavi CD95 ligand üretimini ve dendritik hücre diferansiyasyonunu inhibe ederek sitokin fırtınasını baskılayan yüksek doz kortikosteroidlerin parenteral yoldan kullanılmasıdır. T hücre aktivasyonunu inhibe ederek İL-6, İL-1, TNF-a üretimini baskılayan, makrofaj aktivasyonunu durduran ve sekonder HLH'da etkisi gösterilmiş olan siklosporin, MAS'ta da kortikosteroidlere dirençli olgularda etkili olabilir. Alternatif tedavi seçenekleri inhibitör FcγRIIB reseptörünün makrofaj ve diğer immünkompetan hücrelerde ekspresyonunu arttırarak etki ettiği düşünülen İVİG, TNF-a blokajı sağlayan etanercept, IL-1 antagonisti anakinra ve plazma değişimi yoluyla

sitokinlerin vücuttan uzaklaştırılmasıdır.^{8,11} Olgumuzda ilk tedavi olarak kullanılan İVİG ile klinik düzelme sağlanamayınca parenteral yoldan yüksek doz metilprednizolon kullanıldı. Ancak parenteral tedaviden oral deksametazon tedavisine geçildikten sonra hastada tekrar MAS gelişmesi nedeniyle tedavisine IL-1 antagonisti anakinra eklendi. Bu tedavi ile hastanın klinik ve laboratuvar bulguları düzeldi.

Sonuç olarak, JIA'nın potansiyel olarak fatal olan ve JIA ile aynı zamanda ortaya çıkabilen MAS komplikasyonunun, hastanın tipik JIA bulgularıyla başvurması durumunda erken tanı alabileceği; İVİG ve kortikosteroidlere yanıtız olgularda İL-1 antagonisti anakinranın alternatif bir seçenek olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J* 2017; 34: 90-101.
2. Wu EY, Bryan AR, Rabinovich CE. Juvenile idiopathic arthritis. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016: 1160-1170.
3. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 481-489.
4. Boom V, Anton J, Lahdenne P, et al. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015; 13: 55.
5. Barut K, Yücel G, Sinoplu AB, Şahin S, Adrovic A, Kasapçopur Ö. Evaluation of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis: single center experience over a one-year period. *Turk Pediatri Ars* 2015; 50: 206-210.
6. Palazzi DL. Fever without source and fever of unknown origin. In: Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (7th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 837-848.
7. Dewoolkar M, Cimaz R, Chickermane PR, Khubchandani RP. Course, outcome and complications in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr* 2017; 84: 294-298.
8. Zeng P, Li F, Zeng H. Occult macrophage activation syndrome in systemic-onset juvenile idiopathic arthritic syndrome -- a case report. *Acta Reumatol Port* 2013; 38: 196-200.

9. Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 3160-3169.
10. Ravelli A, Davi S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage activation syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29: 927-941.
11. Özer S, Hendekçi A, Kazancı NÖ, Sönmezgöz E, Yılmaz R. Jüvenil idiyatik artrite ikincil gelişen makrofaj aktivasyon sendromu. *Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi* 2016; 3: 42-45.