

Sistemik başlangıçlı juvenil kronik artritli bir hastada kan transfüzyonu sonrası gelişen makrofaj aktivasyon sendromu

Önder Yavaşcan¹, Nejat Aksu², Ümran Kurun³, Ümit Bayol⁴, Fatma Nur Aktaş⁵

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi ¹Pediyatri Başasistanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Asistanı, ⁴Patoloji Doçenti, ⁵Patoloji Uzmanı

SUMMARY: Yavaşcan Ö, Aksu N, Kurun Ü, Bayol Ü, Aktaş FN. (Department of Pediatrics, Social Security Tepecik Training Hospital, İzmir, Turkey). Macrophage activation syndrome due to blood transfusion in a child with systemic onset juvenile chronic arthritis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 287-291.

Macrophage activation syndrome (MAS) is a life-threatening syndrome characterized by persistent fever, hepatosplenomegaly, cytopenia, coagulopathy, hypofibrinogenemia, hyperlipidemia, rapid fall in erythrocyte sedimentation rate, high levels of serum ferritin and liver enzymes and infiltration of vital organs by non-Langerhans histiocytes. This syndrome is rapidly fatal without early diagnosis and institution of therapy. The clinical and laboratory findings that occur suddenly are characteristic. In this article, we describe a three-year-old girl with systemic onset juvenile chronic arthritis who developed MAS after blood transfusion.

Key words: macrophage activation syndrome, juvenile chronic arthritis, blood transfusion.

ÖZET: Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) özellikle sistemik başlangıçlı juvenil kronik artritli (JKA) hastalarda aniden ortaya çıkan tedaviye dirençli ateş, pansitopeni, koagülopati, hipofibrinojenemi, hiperlipidemi, eritrosit sedimentasyon hızında ani düşme, ferritin yükselmesi, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve hayati organların malign olmayan miyelositer seri hücrelerle infiltrasyonu ile karakterize ciddi bir tablodur. Bu durum hastalığın tedavisinde yapılan değişiklikler veya araya giren enfeksiyonlar sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Literatürde kan transfüzyonu sonucu ortaya çıkan MAS olgusuna rastlanmamıştır. Bu yazıda sistemik başlangıçlı JKA'lı üç yaşındaki bir kız hasta kan transfüzyonu sonrası gelişen ilk MAS olgusu olması nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: makrofaj aktivasyon sendromu, juvenil kronik artrit, kan transfüzyonu.

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ilk defa 1985 yılında tarafından juvenil kronik artritli olgularda kullanılan ilaçlara veya araya giren bir enfeksiyona ikincil monosit aktivasyonunun neden olduğu nörolojik, hepatik, hematolojik ve metabolik bulgularla seyreden ağır bir komplikasyon olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta tablonun adı konulamamış olup yapılan karaciğer biyopsilerinde kısmen Reye sendromunun özelliklerini taşıdığı düşünülmüştür¹. MAS, özellikle sistemik başlangıçlı juvenil kronik artrit (JKA) araya giren enfeksiyonlar ve tedavide yapılan önemli değişiklikler

sonucunda nedeni bilinmeyen bir şekilde iyi diferansiye monositlerin aktivasyonu ve infiltrasyonu ile karakterize bir sendromdur²⁻⁶. Tedavide yapılan makro değişiklikler tetiği çeken mekanizma olarak gösterilse de JKA'nın tedavisinde kullanılan altın tuzları, sulfasalazin, non steroid antienflamatuvar (NSAI) ilaçlar ve araya giren enfeksiyonlar tablonun oluşmasında suçlanmaktadır^{2,7,8}. Genel durumda ani bozulma, dirençli ateş, sarılık, hepatosplenomegali, eritrosit sedimentasyon hızında ani düşme, pansitopeni, karaciğer fonksiyonları ve kan lipidlerinde ani yükselme, ani gelişen

anormal koagülasyon profili (protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, fibrin yıkım ürünlerinde artma, fibrinojen düzeyinde azalma), ferritin düzeyinde yükselme ile kemik iliği, karaciğer ve dalak aspirasyonlarında iyi diferansiye monositlerde artış ve/veya hemofagositoz başlıca klinik ve laboratuvar özelliklerdir¹⁻¹⁰. Bu yazıda sistemik başlangıçlı JKA'lı bir çocuk hasta kan tansfüzyonu sonrası gelişen ilk MAS olgusu olması nedeniyle sunulmuş ve literatür bilgisi eşliğinde tartışılmıştır.

Vaka Takdimi

Üç yaşında kız hasta dört aydan beri her iki ayak bileğinde ve dizlerinde ağrı, şişlik ve ara ara olan ateş ile son bir haftadan beri yürüyememe yakınmaları nedeniyle yatırıldı. Öz ve soy geçmişinde önemli bir özellik belirtilmedi. Huzursuz, kaşektik ve soluk görünümde olan hastanın fizik muayenesinde bilateral aksiller bölgede 1.5 cm çapında dört adet lenfa-

denopatileri palpe edildi. Ayrıca her iki ayak bileği ve dizinde ısı artışı, hareket kısıtlılığı ve basmakla duyarlılığı vardı. Diğer bulguları normaldi.

Klinik izlemde özellikle geceleri yükselen bacaklı ateş ve bu dönemlerde daha belirgin hale gelen kas, eklem ve karın ağrıları yanında saptanan anemi, lenfadenopati ve toraks tomografisinde saptanan plörezi ile altı haftadan uzun süren ve dört büyük eklem tutulması özellikleriyle sistemik başlangıçlı JKA olarak kabul edildi. Bunun yanında diğer kollajen doku hastalıkları, malignite ve kronik enfeksiyon hastalıklarının ayırıcı tanısı için alınan hematolojik, biyokimyasal, serolojik ve bakteriyal testler ile radyolojik ve kemik iliği incelemeleri normal olarak değerlendirildi (Tablo I). Ancak malignite kesin olarak ayırt edilemediğinden aksiller bölgedeki lenfadenopatilerden cerrahi olarak biyopsi alınmasına karar verildi. Biyopsi öncesi hemoglobin düzeyi 5.7 gr/dl saptandığından lökosit filtresi ile ışınlanmış tam kan

Tablo I. Hastanın laboratuvar bulguları

Lökosit sayısı (/mm ³)	7900
Eritrosit sayısı (/mm ³)	3.200.000
Hemoglobin (gr/dl)	7.2
Hematoksit (%)	23
Trombosit sayısı (/mm ³)	1.285.000
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	134
Demir (µg/dl)	6
Ferritin (mg/dl)	406
Kan biyokimyası	Normal
Pıhtılaşma testleri	Normal
ASO (IU)	400
CRP	(++)
Latex	(-)
Mono spot test	(++++)
Hepatit markırları	(-)
Kan, idrar, boğaz kültürleri	Üreme yok
Sitomegalovirus	IgM(-), IgG(+)
Epstein-Barr virus	VCA IgM(-), IgG(+), EA(-)
Toksoplazma	IgM(-), IgG(-)
HSV I-II	IgM(-), IgG(+)
Leishmania (IFAT)	(-)
ANA	(-)
Anti-DNA	(-)
Anti-dsDNA	(-)
IgG (mg/dl)	2500
IgM (mg/dl)	365
IgA (mg/dl)	208
Lenfosit paneli	Normal

Tablo II. Hastanın kan transfüzyonu öncesi ve sonrası ile tedavi sonundaki laboratuvar bulguları

	ALT (U/L)	AST (U/L)	TG (mg/dl)	T. Kol (mg/dl)	BKH (/mm ³)	KKH (/mm ³)	Trombosit (/mm ³)	ESH (mm/s)	T. Bil (mg/dl)	D. Bil (mg/dl)	PZ (sn)	APTZ (sn)	Fibrinojen (mg/dl)	FYÜ (mg/dl)
Kan Tx öncesi	8	18	74	155	7900	3.2x10 ⁵	128x10 ³	134	0.6	0.05	13	38	150	
Kan Tx sonrası	358	1478	407	307	1500	1.8x10 ⁵	16x10 ³	12	8.68	7.42	29	61	oluşmadı	>1000
Tedavi sonrası	24	22	76	155	4500	4.5x10 ⁵	320x10 ³	18	0.8	0.04	12	31	178	<500

ALT alanin transaminaz, AST aspartat transaminaz, TG trigliserid, T. Kol total kolesterol, BKH beyaz kan hücresi, KKH kırmızı kan hücresi, ESH eritrosit sedimentasyon hızı, T. Bil total bilirubin, D. bil direkt bilirubin, PZ protrombin zamanı, APTZ aktive parsiyel tromboplastin zamanı, FYÜ fibrin yıkım ürünleri, Tx transfüzyon.

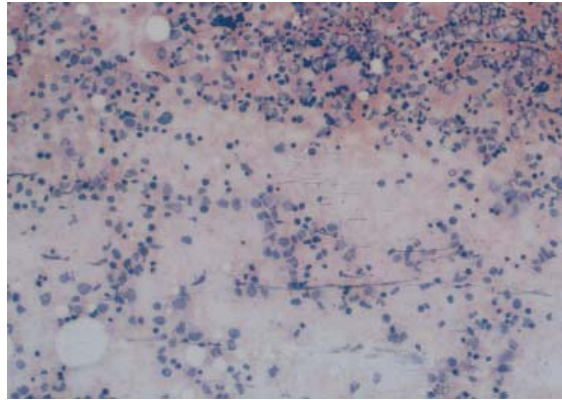
transfüzyonu yapıldı. Tam kan transfüzyonundan 18 saat sonra genel durumu aniden kötüleşen, gözleri ve tüm vücudu sararan, yüksek ateşi dirençli hale gelen ve idrar rengi koyulaşan hastanın karaciğeri 5 cm olarak palpe edildi. Aynı zamanda alınan laboratuvar parametrelerinde; karaciğer fonksiyonları ve hemorajik diyatez testlerinde ani bozulma, kan lipidleri ve ferritin düzeyinde ani yükselme ve eritrosit sedimentasyon hızında ani düşme saptandı (Tablo II). İdrar incelemesinde bilirubin (+ +), ürobilinojen (+ +) olarak değerlendirildi. Bu dönemde yinelenen kemik iliği yayması heterojen ve sellüler olup, monositoz varlığı olarak yorumlandı; atipik hücre ve fagositoz görülmedi (Şekil 1). Tekrarlanan kan, idrar ve boğaz kültürlerinde üreme saptanmadı.

Hasta bu klinik ve laboratuvar bulgularıyla kan transfüzyonuna bağlı olarak gelişen MAS olarak değerlendirildi. Tedavisi intravenöz "pulse" metil prednisolon (30 mg/kg/gün, dört gün; 20 mg/

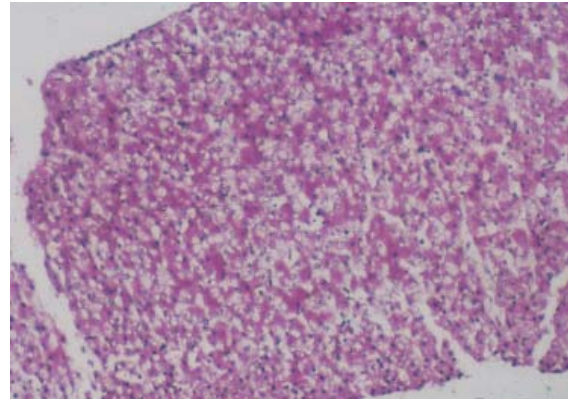
kg/günaşırı, üç kez), taze donmuş plazma (10 ml/kg/doz X 2, 10 gün), sefazolin (100 mg/kg/gün, intravenöz) ve seftazidim (100 mg/kg/gün) olarak düzenlendi. Bu tabloda izleminin yedinci gününde hemorajik diyatez testleri normale dönen hastaya yapılan karaciğer aspirasyon biyopsisinde lobüler yapıda kayıp, vakuoler dejeneresans ve monosit hücre infiltrasyonu saptandı; hemofagositoz görülmedi (Şekil 2). İzlemin 15. gününde genel durumu düzelen hastanın, dirençli yüksek ateşi, sarılığı, hepatomegalisi ve lenfadenopatileri kayboldu. Aynı zamanda kan transfüzyonu sonrası anormal olarak saptanan bütün laboratuvar parametreleri de normal sınırlara döndü (Tablo II). Sistemik başlangıçlı JKA tanısı konan hasta halen üç yıldan beri polikliniğimizde ayaktan izlenmektedir.

Tartışma

Makrofaj aktivasyon sendromu çeşitli etiyolojik faktörler ile ortaya çıkabilen, tipik klinik özel-



Şekil 1: Heterojen ve sellüler kemik iliği yaymasında belirgin monositoz varlığı; atipik hücre ve fagositoz yok (HE X 40).



Şekil 2: Karaciğer aspirasyon biyopsisinde lobüler yapıda kayıp, vakuoler dejeneresans ve monosit hücre infiltrasyonu (HE X 40).

likleri ile karakterize ve erken tedaviye başlanmadığı takdirde hayatı tehdit eden seyrek görülen bir klinik tablodur^{2,3,10}. Bu tablo genellikle JKA'nın sistemik şeklinde araya giren enfeksiyonlar, tedavide yapılan önemli değişiklik sonucu nedeni bilinmeyen bir şekilde iyi diferansiye monositlerin aktivasyonu ve infiltrasyonu ile karakterizedir^{1,4-10}. Tedavide yapılan önemli değişiklikler tetiği çeken esas mekanizma olarak gösterilmekle birlikte JKA'nın tedavisinde kullanılan altın tuzları, sulfasalazin, NSAİ gibi ilaçlar ve araya giren enfeksiyonlar tablonun oluşmasında sorumlu tutulmaktadır^{2-4,9}. MAS sadece JKA sırasında değil, visseral leishmaniasis¹¹, enfeksiyöz mononükleoz¹²⁻¹⁴, Griscelli sendromu¹⁵, lenfoma¹⁶, sistemik lupus eritematozus^{17,18}, lösemi¹⁶, viral enfeksiyonlar (echovirus, parvovirus, HIV)¹⁹, salmonellozis¹⁴, immün yetmezlikler^{16,17} ve Guillain-Barré sendromunda da²⁰ araya girebilen bir komplikasyon olarak bildirilmiştir. Literatürde genelde sınırlı sayıda vaka sunumları şeklinde bildirilmekle birlikte, mortalitenin yüzde sekiz ile 66 arasında olduğu bildirilmektedir^{6,7,14,16}.

Etiyolojik faktörleri çeşitli olan ve monosit aktivasyon sendromu, enfeksiyon ilişkili hemofagositik lenfositosis, reaktif hemofagositik lenfositosis gibi isimlerle de bilinen MAS'nin klinik tablo ve laboratuvar özellikleri çok tipiktir. Genel durumda ani bozulma, dirençli ateş, ikter, hepatosplenomegali, eritrosit sedimentasyon hızında ani düşme, pansitopeni, karaciğer fonksiyonları ile kan lipidlerinde ani yükselme, ani gelişen anormal bir koagülasyon profili (protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, fibrin yıkım ürünlerinde artma, fibrinojen düzeyinde azalma), ferritin düzeyinde yükselme yanında kemik iliği, karaciğer ve dalak aspirasyonlarında iyi diferansiye monositlerde artış ve/veya hemofagositoz görülmesi başlıca klinik ve laboratuvar özellikleri oluşturmaktadır^{1,4,10}. Hastamızda da tam bir pansitopeni dışında bu klinik tablonun tüm özelliklerine rastlanmıştır. Bu tabloya yol açabilecek nedenler değerlendirildiğinde, hem bu klinik tablo öncesinde yapılan hem de bu sırada yapılan incelemelerinde herhangi bir enfeksiyon kanıtı gösterilememiştir. Ayrıca JKA'ya yönelik bir tedavi de henüz başlanmamıştır. Bu dramatik klinik tablonun yapılacak lenf bezi biyopsisi öncesi uygulanan kan transfüzyonundan hemen sonra ortaya çıkması, olayın kan transfüzyonuna

bağlı olduğunu düşün-dürmüştür. Literatürde kan transfüzyonu sonrası ortaya çıkan MAS olgusuna rastlanmamış olup hastamız bu özelliği ile yayınlanan ilk vakadır. Bu tablo sırasında yapılan kemik iliği aspirasyonu ile seri taze donmuş plazma infüzyonları sonrası anormal olan koagülasyon profili normal sınırlara çekildikten sonra yapılan karaciğer biyopsisinde iyi diferansiye monositlerin artışı ve infiltrasyonu açık bir şekilde gösterilmiştir.

Yaşamı tehdit eden bu klinik tabloda tedaviye hemen karar verme ve başlanma zorunluluğu vardır. Tedavi seçeneklerinin başında da intravenöz yüksek doz steroid tedavisi gelmektedir^{1,4-10}. Biz de hastamıza ilk seçenek olarak yüksek doz steroid tedavisi verdik ve remisyona girmesini sağladık. Bunun yanında destek tedavisinin de önemi üzerinde durulmaktadır^{1,7}. Sepsis ayırt edilene kadar geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, taze donmuş plazma infüzyonları, yeterli sıvı ve kalori ihtiyacının sağlanması önerilen tedavi yöntemleridir. Hastamızda da taze donmuş plazma, sefazolin ve seftazidim uygulamaları ile gerekli destek tedavisi sağlanmıştır. Ayrıca araya giren enfeksiyonlar nedeniyle uygulanan tedavilerin sonlandırılması da destek tedavisi içinde belirtilmektedir.

Sonuç olarak, MAS çeşitli nedenlere bağlı olarak tüm kronik hastalıklar sırasında özellikle de JKA'nın sistemik şeklinde karşımıza çıkabilecek bir komplikasyondur. Erken tanınmaz ve tedaviye başlanmazsa yaşamı ciddi şekilde tehdit eden bir tablodur. Hastamız kan transfüzyonuna bağlı olarak gelişen ilk MAS olgusu olup, bu tür hastalıkların seyrinde kan transfüzyonları sonrası gelişen komplikasyonlar arasında mutlaka akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Schneider R, Laxer RM. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12: 245-271.
2. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* (3rd ed.), San Diego: Academic Press 1996: 593-595.
3. Schaller JG. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. (15th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2000: 665-668.
4. Albert A, Azgui Z, Buisine J. Macrophage activation syndromes. *Nouv Rev Fr Hematol* 1992; 34: 435-441.
5. Tapia Cebellos L, Picazo Angelin B, Romero Sanchez J, et al. Macrophage activation syndrome secondary to Still disease. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 194-196.

6. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *J Pediatr* 1996; 129: 750-754.
7. Prieur AM. Systemic forms of idiopathic juvenile arthritis: clinical course. *Presse Med* 2000 11; 503-509.
8. Stephan JL, Zeller J, Hubert P, et al. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 451-456.
9. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic and neurologic manifestations in juvenile arthritis. *J Pediatr* 1985; 106: 561-566.
10. Imagawa T, Katakura S, Mori M, Aihara Y, Mitsuda T, Yokota S. A case of macrophage activation syndrome developed with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 1997; 37: 487-492.
11. Thabet F, Tabarki B, Fehem R, Yacoub M, Selmi H, Essoussi AS. Syndrome of inappropriate macrophage activation associated with infantile visceral leishmaniasis. *Tunis Med* 1999; 77: 648-650.
12. Francois B, Gouraud F, Garbarg-Chenon A, Despretz P, Leverger G. Macrophage activation syndrome and dysgammaglobulinemia: role of the Epstein-Barr virus. *Ann Pediatr* 1992; 39: 245-247.
13. Lemerie S, Bernaudin F, Papay-Paillerets I, et al. Macrophage activation syndrome linked to Epstein-Barr virus. *Ann Pediatr* 1989; 36: 539-543.
14. Özkan A, Bahar A, Göçmen İ, Karademir F, Mete Z. Chronic active Epstein-Barr virus infection and Salmonella typhi associated hemophagocytic syndrome. *Haema* 1998; 1: 194-197.
15. Manache G, Pastural E, Feldmann J, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet* 2000; 25: 173-176.
16. Tiab M, Mechinaud F, Hamidou M, Gaillard F, Raffi F, Haroussau JL. Hemophagocytic syndromes. *Ann Med Interne* 1996; 147: 138-144.
17. Javier RM, Sibilía J, Offner C, Albert A, Kuntz JL. Macrophage activation syndrome in lupus. *Rev Rheum Ed Fr* 1993; 60: 831-835.
18. Hayashi S, Nawata Y, Takabayashi K, Iwanmoto I, Yoshida S. Hemophagocytic syndrome observed in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ryumachi* 1994; 34: 779-785.
19. Pellegrin JL, Lacoste D, Barbeau P, et al. Syndrome of macrophage activation with hemophagocytosis in human immunodeficiency virus infection. *Rev Med Interne* 1992; 13: 438-440.
20. Hartung HP, Toyka KV. T-cell and macrophage activation in experimental autoimmune neuritis and Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27 (Suppl): 57-63.