

DERLEME

Hemofagositik Sendrom ve Bağ Dokusu Hastalıkları

Ayten YAZICI, Ayşe ÇEFLE

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli.

ÖZET

Hemofagositik sendrom, doğal katil hücrelerdeki defekt ve aşırı makrofaj aktivitesi sonucu oluşan hayati tehdit eden bir tablodur. Romatolojik hastalıklarla ilişkili olan reaktif formu makrofaj aktivasyon sendromu olarak adlandırılmaktadır. Hastalar genellikle ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, pansitopeni, dissemine intravasküler koagülasyon ile gelir. Ferritin, trigliserid ve laktat dehidrogenaz yüksekliği, fibrinojen düşüklükle karakterizedir. Mortalitesi yüksek olan bir tablonun erken tanısı uygun tedavinin başlanması ve hastanın sorvısı için gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Hemofagositik sendrom. Makrofaj aktivasyon sendromu. Bağ dokusu hastalıkları.

Hemophagocytic Syndrome and Connective Tissue Diseases

ABSTRACT

Hemophagocytic syndrome is a life-threatening condition which is caused by defects in natural killers and excessive activation of macrophages. The reactive form of this disorder associated with rheumatologic diseases called macrophage activation syndrome. Patients usually present with fever, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, pancytopenia, disseminated intravascular coagulation. It is characterized by hyperferritinemia, hypertriglyceridemia, increased lactate dehydrogenase, and hypofibrinogenemia. Early diagnosis of this disorder with high mortality rate is essential to initiate appropriate treatment and survival of patients.

Key Words: Hemophagocytic syndrome. Macrophage activation syndrome. Connective diseases.

Hemofagositoz, diğeri ismi ile hemofagositik sendrom veya hemofagositik lenfositosis (HLH) sıklıkla kontrolsüz bir immun yanıt sonucu oluşan, immun sistemin aşırı aktivasyonu ile karakterize nadir bir tablodur. Genel olarak iki ana tipi vardır. Primer HLH erken çocukluk döneminde görülen, ailesel HLH olarak da tanımlanan ve genetik mutasyonlardan kaynaklanan tipidir. Sekonder (kazanılmış, reaktif) HLH ise herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, altta bir nedenin gösterilemediği ve genetik mutasyonlarla ilişkili olmayan tipidir. Reaktif HLH infeksiyonlar, maligniteler ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olabilir¹. İlk olarak 1985 yılında Hadchouel ve ark tarafından klinik olarak tanımlanan ve 1993'te Stephan tarafından terminolojisi önerilen makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ise

romatizmal hastalıklarda görülen reaktif HLH formudur².

MAS en sık sistemik başlangıçlı juvenil idiyomatik artrit (sJIA) görülmekte olup Erişkin Still (ES) hastalığında ve sistemik lupus eritematozusunda (SLE) da sık bildirilmiştir. Ayrıca romatoid artrit (RA), periarteritis nodosa (PAN), mikst bağ dokusu hastalığı, pulmoner sarkoidoz, sistemik skleroz ve Sjögren sendromunda da görülebilir. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, antiepileptikler, metotreksat, sülfasalazin, altın tuzları, TNF- alfa inhibitörleri hemofagositoza yol açabilen ilaçlar arasında sayılmaktadır³.

MAS genel olarak sJIA'lı çocukların %5'inde gelişen ciddi bir komplikasyon olarak tanımlansa da⁴ bazı yayınlarda klinik olarak %10-20 oranında görüldüğü, subklinik olarak ise bu oranın %30-40'lara kadar çıktığı belirtilmektedir⁵. ES hastalarında da %5-10 oranında bildirilmiş olup sıklıkla hastalığın tanı konması sürecinde ortaya çıkar; fakat ES'nin başlangıç formu MAS şeklinde de olabilir⁶. Ramos-Casals ve ark'nın 2014'te yaptıkları bir derlemede 1974-2011 arasındaki yayınlardan 2197 erişkin HLH hastasının verileri incelenmiştir. Yaklaşık %50'si Japonya'dan bildirilen bu vakaların tanı yaşı ortalama 50 olup erkek kadın oranının 1/7 olduğu bildirilmiştir. Bu vaka-

Geliş Tarihi: 08 Eylül 2017
Kabul Tarihi: 16 Ekim 2017

Dr. Ayten YAZICI
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı,
Kocaeli.
Tel: 0264 255 21 06
E-posta: burakdefy@hotmail.com

ların 276'sının (%11) 30'dan fazla sistemik veya organ spesifik otoimmün hastalıktan kaynaklandığı bildirilmiştir. En sıkı birliktelik SLE (133 hasta) ve ES (54 hasta) ile gözlenmiştir (Tablo I). SLE ile daha fazla vaka bildirilmiş olmasına karşın MAS prevalansının ES'de daha yüksek olduğu (%12 vs %4) görülmüştür. Bu hastaların çoğunda tetikleyici etken olarak infeksiyonlar bildirilmektedir. Erişkinlerde çoğunun viral infeksiyonlardan kaynaklanmakta (%62'i Herpes virus) olduğu ve sadece %9'unda etkenin bakteriler olduğu vurgulanmıştır. Bunların da yarısından fazlasının tuberkülozdan kaynaklandığı ve %80'inin ekstrapulmoner tutulum şeklinde görüldüğü bildirilmiştir. Az bir kısmında ise HLH ile ilişkili bulunmuştur⁷.

Tablo I. Otoimmün hastalıklarda MAS sıklığı⁷

Otoimmün Hastalıklar (276)	
Sistemik (244)	Sistemik Lupus Eritematozus (133)
	Erişkin Still Hastalığı (54)
	Romatoid Artrit (18)
	Vaskülit (11)
	Diğer (28)
Organ Spesifik (32)	İnflamatuvar Barsak Hastalığı (11)
	Diğer (21)

Patogenez: HLH'nin patogenezini tam olarak aydınlatılmamıştır. Periferik T hücre artışı ve doğal katil (natural killer: NK) hücre aktivitesindeki bozulma ile hemofagositoz ve hiperinflamatuvar sistemik yanıt arasında sıkı bir bağlantı olduğu bilinmektedir⁵. Aşırı artmış proinflamatuvar sitokin sekresyonu [interlökin-1 (IL), IL-6, IL-18 ve TNF-alfa] (sitokin fırtınası) ile birlikte kemik iliğinde ve diğer retikuloendotelial organlarda fagositoza yol açan lenfosit (T hücre) ve makrofajlarda artmış aktivasyon, proliferasyon gözlenir. Primer HLH'de T hücre sitotoksitesitesiyle ilgili perforin geninde mutasyonlar saptanmıştır. Hem primer hem de reaktif HLH'de en önemli immunolojik anormallik sitotoksik fonksiyondaki yetersizliktir. Defektif sitotoksitesite nedeniyle yetersiz patojen yıkımı ve devamlı bir makrofaj aktivasyonu olmaktadır. Devam eden makrofaj aktivasyonu da çeşitli sitokinlerin ve ferritinin miktarını arttırmaktadır. Bunun sonucunda yoğun, sıklıkla mortal olabilen multisistemik inflamatuvar bir yanıt ortaya çıkar⁸.

Klinik ve Laboratuvar Bulguları: Hastalığın herhangi bir anında (tanı anında, tedavi sırasında, eşlik eden infeksiyonla birlikte..) MAS gelişebilir. Yayınlarda ES tanılı hastaların %71'inin⁸, SLE hastalarının ise %63.2'sinin⁹ tanıdan sonraki ilk 1 ay içerisinde geliştiği ve çoğunun aktif hastalar olduğu bildirilmiştir⁷. Yüksek ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, pansitopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, dissemine intravasküler koagülasyon, hipofibrinojenemi, hiperferritinemi ve hipertrigliseridemi önemli klinik ve laboratuvar özelliklerdir. Şiddetli sistemik

inflamasyona rağmen karaciğer yetmezliği ve/veya tüketimden kaynaklanan hipofibrinojenemiye bağlı eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) düşüklük dikkat çekicidir. Klinik tablo birçok açıdan sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) benzemektedir³. Erişkin HLH ile ilgili bir vaka derlemesinde ilk semptomun genellikle nonspesifik olduğu ve genellikle akut-subakut bir başlangıç görüldüğü (1-4 hafta) bildirilmiştir. Ana belirti devamlı yüksek ateş (>38.5°C) ile lenfadenopati ve hepatosplenomegali olup 1/4'ünde nonspesifik cilt bulgularının, %60'da karaciğer enzim yüksekliğinin, %42'sinde akciğer ile ilgili bulguların, %18'de gastrointestinal ve %25'de nörolojik bulguların gözlendiği bildirilmiştir⁷. MAS bulguları ES'nin kendi kliniği ile karışabilir. ES hastalarında MAS tanısı için anahtar bulguların ateş (ateşin karakteri değişir, sürekli hale gelmesi), sitopeni, hipertrigliseridemi ve artmış ferritin ile laktat dehidrogenazın (LDH) olduğu belirtilmektedir⁶. Yayınlarda plörit ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) sıklığının MAS'ı olan ES'lerde diğerlerinden daha fazla görüldüğü (1/3'ünde) bildirilmektedir¹⁰.

Tanı: Nadir görülmesi ve altta başka bir hastalığın olması nedeni ile şüphelenilmezse tanı zor konmaktadır³. Hayatı tehdit edici bir tabloya yol açabileceği için hızla tanının konması ve erken dönemde tedavinin başlanması gerekmektedir.

Tanı için 2004'te geliştirilen kriterler (Tablo II) büyük ölçüde primer HLH'i yansıttığı için sekonder olanlarda, özellikle de MAS'ta bu kriterlere göre tanı koymak problem olabilir. Herediter form için önerilen bu kriterlerde birçok yetersizlikler söz konusu olup bu kriterler reaktif form için valide edilmemiştir. Ayrıca her bir kriterin ağırlık derecesi belirlenmemiş olup cut off'lar ampirik olarak belirlenmiştir. Kriterlerde önerilen bazı parametrelerin de günlük pratikte bakılmadığı (NK hücre aktivitesi, soluble IL2 reseptör düzeyi.. gibi) unutulmamalıdır^{1,11}.

Bu kriterlere göre ateş, splenomegali, en az iki seriyi etkileyen sitopeni, hipofibrinojenemi veya hipertrigliseridemi ve hemofagositozdan oluşan en az 5 majör kriter tanı için gereklidir. Oysa SLE'de otoimmün sitopeni olabileceği için sitopeni MAS için bir gösterge olmayabilir. Bu nedenle SLE'de MAS'tan şüphe ediliyorsa hiperferritineminin veya LDH yüksekliğinin önemli bir belirteç olabileceği belirtilmektedir¹¹. Ayrıca SLE ve ES'de MAS'ın erken döneminde Kİ biyopsisinde hemofagositoz görülemeyebileceği, bu nedenle de tipik klinik ve laboratuvar bulgular varsa Kİ, lenf, KC biyopsisinin gerekli olmadığını savunan otörler de bulunmaktadır⁸.

2016'da sJIA'da MAS tanısı için yeni bir kılavuz önerilmiştir. Bu kılavuzdaki kriterlerde trombosit, fibrinojen değerlerinin cut off'u 2004 kriterlerinden daha yüksek olup, 2004 kriterinde olmayan yüksek AST de kritere eklenmiştir (Tablo III)¹¹. Ayrıca sekonder HLH tanısı için bir skorlama sistemi geliştiril-

Makrofaj Aktivasyon Sendromu

lip valide edilmeye çalışılmaktadır. Bu skorlama sistemine göre HScore 169 ise %93 sensitivite ve %86 spesifisite ile hemofagositik sendrom olma ihtimali var denebilmektedir¹.

Tablo II. 2004 Hemofagositik Lenfositoz Tanı Kriterleri³

Majör Kriterler <ul style="list-style-type: none">• Ateş• Splenomegali• ≥ 2 hücre serisini etkileyen sitopeni<ul style="list-style-type: none">- Hb < 9g/dl veya- Trombosit < 100 bin/ul veya- Mutlak nötrofil sayısı < 1000/ul• Hipertrigliseridemi veya hipofibrinojenemi<ul style="list-style-type: none">- Trigliserid ≥ 265mg/dl veya- Fibrinojen ≤ 150mg/dl• Hemofagositoz<ul style="list-style-type: none">- Kemik iliği- Dalak- Lenf düğümü- BOS
Alternatif Kriterler <ul style="list-style-type: none">• NK aktivitesinin yokluğu ya da azalması• Serum ferritin > 500ug/dl• sIL2R (CD25) ≥ 2400 U/ml
Tanı <ul style="list-style-type: none">• 5 majör kriter• Alternatif kriterlerden 1.'si ya da 2+3 bir majör kriter yerine geçebilir.

Tablo III. JİA'da MAS için sınıflandırma kriterleri¹¹

Sistemik JİA tanısı olan veya şüphelenilen ateşli bir hastada aşağıdaki kriterler sağlanırsa MAS tanısı konabilir
Ferritin > 684 ng/ml ve aşağıdakilerden iki tanesi varsa <ul style="list-style-type: none">- Trombosit ≤ 181000/μl- AST > 48 U/L- Trigliserid > 156mg/dl- Fibrinojen ≤ 360 mg/dl

Ayrıcı Tanı: HLH benzeri tablolar primer viral enfeksiyonlarda, otoimmün hastalıkların veya malignitelerin başlangıcında görülebilir. Aynı zamanda otoimmün hastalıkların şiddetli atakları da HLH benzeri tabloya yol açabilir. Çok yüksek ferritin değerleri histiyositik malignitelerde ve ES'nin doğal kliniğinde görülebilir. Hipofibrinojenemi ve trigliserid yüksekliklerine dissemine kanserlerde, sepsiste, SIRS'te rastlanabilir⁷. Ayrıcı tanıda bunların da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Tedavi: Sekonder HLH'de tedavi altta yatan nedene göre planlanmalıdır. Altta otoimmün bir hastalık varsa hızla immünesüpresif tedavi başlanması gerekirken enfeksiyonlarda öncelik enfeksiyonun tedavisi olmalıdır¹².

MAS tedavisine yönelik kontrollü çalışma yoktur. Veriler vaka serilerine dayanmaktadır. Yüksek doz intravenöz kortikosteroid pulse tedavisi ilk basamak

tedavisidir. Bu tedavi ile hastaların yaklaşık yarısında, özellikle sistemik otoimmün hastalığı olanlarda hastalığın kontrol altına alınabildiği gözlenmiştir. Hızlı yanıt gözlenmezse siklosporin eklenebilir. Hem çocuk hem erişkinlerde en sık kullanılan immünesüpresif ilaç siklosporindir. Otoimmün hastalıklarda siklosporin ile sağ kalım oranları %76'lar civarında bildirilmektedir. Erişkinlerde takrolimus kullanımı ile çok az vaka bildirilmiş olmasına karşın özellikle SLE ve dermatomyozitli vakalarda takrolimus ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Hızlı progresyon gösterenlerde etoposid ile tedavi önerilmektedir. İntravenöz immünglobulin (IVIG), etki mekanizması açık olmamakla birlikte sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle enfeksiyon ve otoimmün hastalık varlığında başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Sepsisin dışlanmadığı vakalarda IVIG düşünülebilir^{4,7,13}. Dirençli hastalarda anti-TNF'ler (6 vakada anti-TNF ile MAS geliştiği bildirilmiş olmasına rağmen) kullanılabilir. Son dönemde anti-IL-1 ve IL-6 tedavisinin etkili olduğuna dair vakalar bildirilmiştir. Spondiloartropati veya RA'da anti TNF; ES'de anakirna veya tosilizumab; SLE, Sjögren veya ANCA ilişkili vaskülitlerle ilişkili MAS'da ise rituksimab önerilebilir^{3,7}.

Tedaviye yanıt alınmazsa daha agresif tedavilere geçilmesi gerekebilir (antitimosit globulin veya alemtizumab gibi)⁴. Plazmaferez uygulanan vakalar da bildirilmiş olup zorlu vakalarda plazmaferez de denenebilir⁵.

Spesifik tedavinin yanında destekleyici tedavi de önemlidir. Destekleyici tedavi hayatı tehdit eden tüm klinik durumlardakine benzerdir. HLH hastalarında yüksek kanama riski mevcuttur. Hayatı tehdit eden akut kanamada taze donmuş plazma, trombosit transfüzyonu, aktive FVII ihtiyaca göre verilmelidir. Şiddetli nötropenik hastalara granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) verilmelidir⁷.

İlk hafta sıkı takip çok önemlidir. 2. veya 3. haftada yanıt alınmaması sıklıkla dirençli HLH'nin göstergesidir. Hastalık aktivitesinin izleminde C reaktif protein (CRP) ve ESH yararlıdır. Tedavi sonrası nüks sıkıtr. Bu nedenle herhangi bir ateş epizodu relaps açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Nüks tedavi azaltılırken veya kesilirken ortaya çıkabilir. Bazı araştırmacılar hematolojik parametrelerdeki azalma ve serum ferritin değerlerindeki artmayı muhtemel nüks olarak kabul etmektedir⁷.

Prognoz: Prognozu oldukça kötü olan bu tabloda tedavisiz sağ kalım %4 düzeyinde olup 1983'lerde tedavisiz ortalama survi 2 aydan az olarak bildirilmiştir¹⁴. MAS gelişen sJİA'ların yer aldığı bazı serilerde tedavi ile mortalite %50 civarında bildirilmiştir⁴. Reaktif HLH'de ise mortalite %50'nin¹² üzerinde olup erişkin serilerde bu oran %58-75 olarak bildirilmektedir. Mortalite riski özellikle ilk haftada daha yüksektir¹⁵. Ancak altta yatan nedenin mortaliteyi etkilediği, en iyi prognozun enfeksiyon ve otoimmün hastalığa

bağlı HLH'de olduğu kaydedilmektedir. Sistemik otoimmün hastalığa bağlı gelişen MAS'ta yüksek doz steroid monoterapisi ile %46^{12/26}, steroide dirençli hastalarda ise siklosporin, siklofosfamid, takrolimus ile %80 oranında remisyon ve %20 oranında mortalite bildirilmiştir⁸.

Kaynaklar

1. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum* 2014;66:2613-20.
2. Pringe A, Trail L, Buoncompagni A, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: an under-recognized complication? *Lupus* 2007;16:587-92.
3. Esen BA, İnanç M, Öcal L. Hemofagositik lenfositosis ve romatolojik hastalıklar. *RAED* 2012;4:47-51.
4. Nordal E, Rygg M, Fasth A. Clinical features of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2015 6th Edition. Ed Hochberg MC. Chapter 101;833-44.
5. Atteritano M, David A, Bagnato G, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systemic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:1414-24.
6. Alonso ER, Olive A. Adult-onset Still disease. *Rheumatology* 2015, 6th Edition. Ed Hochberg MC. Chapter 87; 720-6.
7. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014;383:1503-16.
8. Bae CB, Jung JY, Kim HA, Suh CH. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e451.
9. Parodi A, Davi S, Pringe AB, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60:3388-99.
10. Arlet JB, Le TH, Marinho A, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1596-601.
11. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int* 2016;58:817-25.
12. Garcia-Montoya L, Saenz-Tenorio CN, Janta I, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with Sjögren's syndrome: case report and review. *Rheumatol Int* 2017;37:663-9.
13. Hashkes PJ, Laxer RM. Update on the medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:450-8.
14. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014;5:69-86.
15. Otrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol* 2015;90:220-4.