

Hemofagositik Sendrom ve Fulminan Hepatit ile Seyreden Nedeni Bilinmeyen Ateş Olgusu: Erişkin Still Hastalığı

Emrullah SOLMAZGÜL^{a1}, Nurittin ARDIÇ², Özkan SAYAN³, Alev ERİKÇİ³, Hakan ÇERMİK⁴, Haldun ULUUTKU⁵, Selim NALBANT¹, Yaşar KÜÇÜKARDALI¹

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL, Türkiye

²GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, Türkiye

³GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Hematoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, Türkiye

⁴GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, Türkiye

⁵GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İSTANBUL, Türkiye

ÖZET

Erişkin Still hastalığı (ESH), etiyoloji ve patogenezi bilinmeyen, poliartrit, intermittan yüksek ateş ve tipik cilt döküntüleri ile karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. ESH çok ender olarak hemofagositik sendrom (HFS) veya fulminan hepatit olarak kendini gösterebilir. Biz bu yazıda, nedeni bilinmeyen ateş olarak takip edilip, ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni ile araştırılırken HFS olduğu patolojik olarak saptanan ve ESH tanısı koyduğumuz, tanı ve tedavi aşamasında splenektomi uyguladığımız 23 yaşında bir erkek hastayı sunduk. Literatür bilgileri ve olgumuzun mortal seyretmesi ışığında HFS veya fulminan hepatit varlığında ESH daha mortal seyrettiğinden, agresif tedavi uygulanmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Erişkin Still hastalığı, hemofagositik sendrom, fulminan hepatit, tedavi

ABSTRACT

A Case of Fever of Unknown Origin with a Course of Hemophagocytic Syndrome and Fulminant Hepatitis: Adult Onset Still's Disease

Adult onset Still's disease (AOSD) is a systemic inflammatory disease of unknown etiology and pathology characterised by polyarthritis, intermittent high fever and typical skin rashes. On rare occasions AOSD may manifest itself as hemophagocytic syndrome (HPS) or fulminant hepatitis. In this paper we describe a 23-year-old male patient pathologically determined to have HPS and fulminant hepatitis, and whom we diagnosed with AOSD while being followed up for fever of unknown origin and investigated for fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia, and on whom we performed splenectomy during the diagnosis and treatment stage. In the light of knowledge in the literature and the fatal course followed by our case we are of the opinion that AOSD follows a more fatal course in the presence of HPS or fulminant hepatitis, and that aggressive treatment will be appropriate in such cases.

Key words: Adult-onset Still's disease, hemophagocytic syndrome, fulminant hepatitis, treatment

Erişkin Still hastalığı (ESH), etiyoloji ve patogenezi bilinmeyen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Nadir bir hastalık olan ESH genellikle yüksek ateş ve sistemik bulgularla kendini gösterir. ESH için tek bir tanılama test olmayıp tanısı, artralji, ateş, cilt döküntüsü, lenfadenopati ve hepatosplenomegali gibi klinik kriterlere dayandırılır (1). Yamaguchi ve arkadaşları tarafından 1992 yılında önerilen tanı kriterleri yaygın olarak halen kullanılmaktadır (2).

ESH çok ender olarak hemofagositik sendrom (HFS) veya fulminan hepatit olarak kendini gösterebilir (3,4). Literatürde bu klinik tabloyla bildirilen sınırlı sayıda olgu bildirimimiz vardır (5-8). ESH prognozunu belirleyen en önemli faktör, gelişebilecek ciddi enfeksiyonlar, ilaç yan etkileri ve organ disfonksiyonlarıdır.

HFS ise, yüksek ateş, sitopeni, hepatosplenomegali, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hiperferritinemi, koagulopati ve kemik iliği ya da retikuloendotelial sistemde hemofagositoz ile karakterize klinik bir tablodur (9).

Biz bu yazıda, nedeni bilinmeyen ateş olarak takip edilip, ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni ile araştırılırken HFS olduğu patolojik olarak saptanan ve ESH tanısı koyduğumuz bir olguyu sunduk.

OLGU

23 yaşında erkek hasta, yaklaşık 15 gündür geceleri yükselen ateş ve halsizlik şikayetleri ile müracaat ettiği sağlık kuruluşunda yapılan tetkikler sonucu pansitopeni ve hepatosplenomegali saptanması üzerine hastanemiz Hematoloji bölümüne sevki

^a Yazışma Adresi: Dr. Emrullah SOLMAZGÜL, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL, Türkiye

* 30. World Congress of International Society of Hematology (ISH) Istanbul 2005, September 28 - October 2, 2005

Tel: +90 216 5422020

e-mail: emsolmaz@yahoo.com

üzerine yatırıldı.

Son bir ayda 2-3 kg kadar kilo kaybettiği öğrenildi. Öz ve soygeçmişinde özellik yoktu. İlaç ve madde kullanımı yoktu. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, hafif soluk görünümü, karaciğer ve dalak kot kavsinden itibaren derin inspiyumda 4-5 cm palpabl idi. Diğer sistemler doğal olarak değerlendirildi. Takiplerinde geceleri 39.5° C'ye kadar çıkan ateşi oldu. Antipiretik kullanmaksızın gündüz ateşi 36.5° C'ye kadar iniyordu. Gece terlemesi yoktu.

Laboratuvar değerlendirilmesinde tam kanda lökosit(Lök) 3200/mm³, eritrosit(Erit) 3.9 milyon/mm³, hemoglobin (Hgb) 11gr/dl, hematokrit (Hct) %32, ortalama eritrosit volümü (MCV) 88 fl, platelet (Plt) 85000/mm³, karaciğer ve böbrek testlerini de içeren rutin biyokimyasal testleri ve tam idrarı normaldi. Protrombin zamanı (PTZ) 13 sn olarak ölçüldü. Ateşi nedeniyle alınan boğaz, idrar, gaita ve hemokültürlerinde üreme olmadı. Periferik yaymasında patolojik bulgu yoktu. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, hipersellülerite dışında normaldi.

Bu ilk değerlendirmenin ardından ilerleyen günlerde hasta da assit, pretibial ödem, transaminaz yüksekliği, hipoproteinemi ve hipoalbuminemi gelişmesi üzerine karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu akut hepatit, submasif nekroz, histolojik aktivite indeksi 18/18, fibrozis ¼ olarak rapor edildi. HBsAg, anti-HBs, HCV-RNA, anti-HAV-IgM, anti-CMV IgM, anti-EBV IgM negatif olarak rapor edildi. Brusella aglutinasyonu ve grup aglutinasyonu negatif idi. Otoimmün antikorlardan ANA, AMA, ASMA, p-ANCA, c-ANCA, anti-LKM1 negatif olarak rapor edildi. Olası tüberküloz enfeksiyonu yönünden yapılan testlerde PPD negatif, karaciğer dokusunda PCR ile tüberküloz testi negatif, idrarda AARB negatif idi. Diğer incelemelerde toksoplazma IgM negatif, monotest negatif, leptospiroz için serolojik test negatif, kırım-kongo kanamalı ateşi için serolojik test negatif idi. Malarya yönünden kalın damla incelemesi negatif idi. Serum demiri 29 mcg/dl, serum demir bağlama kapasitesi 143 mcg/dl, CRP normal, RF normal, serum ferritini 9030 ng/ml (normali:30-284), serbest T3-serbest T4-TSH normal, total kortizol normal, D-dimer negatif, serum ACE düzeyi 240 IU/L (normali:8-52) idi. Tümör belirteçlerinden CEA, AFP normal idi. CA 125: 479 IU/ml(normali:0-26) olarak rapor edildi.

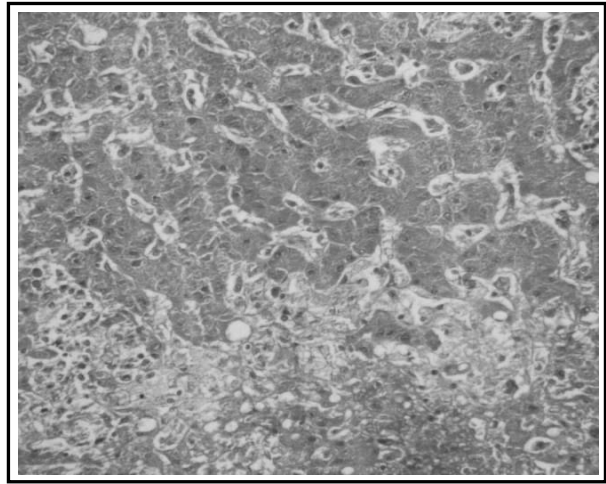
Radyolojik incelemelerinde batın ultrasonografisinde hepatomegali (20 cm), splenomegali (20cm), dalak alt polde hipoekoik alan mevcut olup batın içinde yaygın serbest mayı olduğu bildirildi. Portal ven trombozu veya hepatic ven trombozu olasılığı için yapılan portal dopler ultrasonografisi normal olarak bildirildi. Gastroskopide özefagus varisleri görülmeyip eritematöz pangastrit saptandı. Ekokardiyografide minimal perikardiyal mayı dışında patolojik bulgu saptanmadı.

İlerleyen günlerde hastada gelişen iştahsızlık, karaciğerdeki hasar, belirgin inflamasyon bulguları ve batında assit nedeniyle genel durumu gittikçe kötüleşti. Hastaneye yatışından 1.5 ay sonrasında tam kanda Lök 1500/mm³, Nötrofil 400/mm³, Erit 3.5 milyon/mm³, Hgb 10.3 gr/dl, Hct %30.9, Plt 13000/mm³, PTZ 22 sn, ferritin 17800 ng/ml idi. APACHE skoru yüksek olan hasta dahiliye yoğun bakım ünitemize alınıp, albumin replasmanı, taze donmuş plazma, eritrosit ve trombosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Febril nötropeni protokolümüz gereğince önce antibiyoterapi sonra ilave olarak antifungal uygulandı. Ön tanılarda otoimmün bir hastalık da düşünüldüğünden 1mg/kg gün metil prednizolon

i.v., K vitamini 1x1 i.v. olarak başlandı ve parenteral beslemeye alındı.

Ancak hastanın durumunda belirgin düzelme olmadı. Replasmana rağmen trombosit düzeyi gittikçe düştü ve eklemelerinde ağrılar başladı. Hastanın mevcut durumu hipersplenizm olarak değerlendirilip splenektomi yapılmasına, laparotomi sırasında çevre dokulardan ve karaciğerden, patolojik ve mikrobiyolojik örnekler alınmasına karar verildi. Alınan dokuların patolojik incelemesinde dalakta iskemik hemorajik nekroz, yaygın eritrofagositoz, damar lümenlerinde fibrin trombüsleri olduğu, karaciğerde ise hepatic histopatoloji aktivite indeksi 18/18, fibrozis ¾, yaygın submasif hemorajik nekroz ve yaygın eritrofagositoz olduğu ve parankimdeki büyük damarlarda yaygın trombüs oluşumları saptandı (Resim 1 ve 2). Periton ve omentum biyopsilerinde konjestif değişiklikler dışında önemli bulgu yoktu. Yapılan özel çalışmalarda amiloid, mantar sporu, lipidli materyal birikimi lehine boyanma olmadığı bildirildi. Mikrobiyolojik örneklerde hiçbir üreme olmayıp PCR ile tüberküloz incelemesi negatif olarak bildirildi.

Bu bilgiler ışığında olguya ESH tanısı kondu. Tedavide methotrexate 15 mg /hafta, azotiyopürin 50 mg/gün başlandı. İntravenöz immünoglobulin(Ivıg) 1 gr/kg/gün i.v. 7 gün süreyle uygulandı. Hastanın ateşi düştü, karaciğer enzimleri normale yaklaştı, assiti azaldı ve iştahı kısmen düzeldi. Lök 5600/mm³, Erit 3.8 milyon/mm³, Hgb12 gr/dl, Hct %37, MCV 92 fl, Plt 126000/mm³, total protein 6.8 mg/dl, albumin 2.9 mg/dl, AST 80 IU/L, ALT 50 IU/L, PTZ: 14 sn oldu. Ancak Ivıg tedavisinden 20 gün kadar sonra genel durumu ve laboratuvar parametreleri yeniden bozuldu. Ardından aynı tedaviye yeniden başlanıp karaciğer transplantasyonuna hazırlık yapılırken septic şoktan hasta kaybedildi.

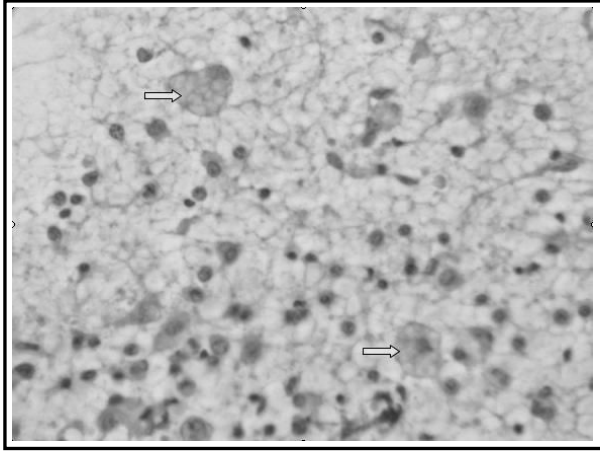


Resim 1. Karaciğer parankiminde belirgin hepatosit kaybı, portal ve parankimal alanda yoğun lenfosit baskın kronik iltihabi infiltrasyon, hemoraji ve koagülatif nekroz ile seyreden fulminant hepatit tablosu (HEX200)

TARTIŞMA

ESH tanısı konulurken iki noktaya dikkat edilmelidir. Birincisi hastada malignite, enfeksiyon hastalığı veya diğer romatizmal hastalıklar olmadığı gösterilmeli, ikincisi ise hastada var olan bulguların değişik araştırmacılar tarafından tanımlanan tanı kriterlerini yeterli düzeyde karşıladığı gösterilmelidir. Ayırıcı tanıda dışlanması gereken hastalıklar pek

çok olup, bazen ESH tanısında oldukça gecikilir. Gecikmelerin önemli nedenlerinden biri de bazen hastalığın tanısı için gereken kriterlerin tamamen oluşmaması veya klasik bulguların sonradan ortaya çıkmasıdır. Bizim olgumuzda da klasik bulgulardan artritin görülmemesi ve artraljinin geç ortaya çıkışı, cilt döküntülerinin görülmemesi, lökositoz olmayıp pansitopeni görülmesi, daha çok karaciğer ve hematolojik patoloji olduğu düşüncesi tanıda gecikmeye neden olmuştur.



Resim 2. Karaciğer doku örneklerine yapılan touch prep uygulaması sonrası sitoplazmasında çok sayıda eritrosit izlenen histiositler (PAPx400)

ESH'nın ayırıcı tanısında vaskülitler, konnektif doku hastalıkları, maligniteler, çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, granulomatoz hastalıklar akılda tutulmalıdır. Laboratuvar incelemeleri, görüntüleme sonuçları, klinik seyir ile olgumuzda enfeksiyon hastalığı, malignite veya diğer romatizmal hastalıklar dışlanmıştır. Yamaguchi ve arkadaşlarının tanımladığı tanı kriterlerini gözden geçirdiğimizde; ateş, artralji, karaciğer fonksiyon testi bozukluğu, splenomegali, negatif RF ve ANA parametrelerinin olgumuzda var olduğu görülmektedir. Bu kriterler ile ESH için doğru tanı koymada duyarlılık % 96.2 ve özgüllük % 92.1 olarak bildirilmiştir (2).

KAYNAKLAR

1. Kadar J, Petrovic E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 663-676.
2. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424-430.
3. Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmun Rev* 2004; 3: 69-75.
4. Hisano C, Nakamura M, Mayumi T, et al. A case of hemophagocytic syndrome manifesting adult Still's disease and acute hepatitis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1995; 18: 256-264.
5. Ogata A, Kitano M, Yamanaka J, et al. Interleukin 18 and hepatocyte growth factor in fulminant hepatic failure of adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 1093-1096.
6. Regoli G, Trotta M, Agostino I. Differential diagnosis of fever of unknown origin. A case of adult onset Still disease. *Minerva Med* 1998; 89: 11-13.
7. Ishikawa M, Masumoto T, Oguni T, et al. A case of hemophagocytic syndrome with severe liver injury manifesting adult Still's disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1997; 20: 447-452.

Olgumuzun ilk müracaatında dikkati çeken pansitopeni oluşumunda, hipersplenizm ve HFS'un her ikisinin de rolü olduğu söylenebilir. Çünkü splenektomi ve ilaçlarla (özellikle Ivıg) tedaviden sonra pansitopeni düzeliş Ivıg kesilince hastalık yeniden alevlendi ve HFS ortadan kalkmadığından pansitopeni tekrarladı. Ancak splenektomi ve laparotominin HFS'un tanısını koymada, diğer hastalıkları dışlamada ve replasmana dirençli pansitopeninin (özellikle trombositopeni) düzeltilmesinde oldukça faydası olduğu kanaatindeyiz. Olgumuzun yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde hemofagositoz görülmemiş ve hipersellüler kemik iliği olduğu rapor edilmişti. Nitekim Min ve arkadaşlarının çalışmasında, ESH hastalarında kemik iliği değerlendirildiğinde granulositer hiperplazi %100, hipersellülarite %75, histiositoz %25 ve hemofagositoz %16.7 olarak bildirilmiştir (10).

Literatürü gözden geçirdiğimizde HFS ve fulminan hepatit birlikteliğiyle seyreden bir ESH olgusu bildirilmiştir (7). Bu olguda hastalığın başlangıcında ateş, artralji, erupsiyonlar gibi klasik bulgular ile tanı konmuş ancak tedaviye rağmen 10 gün sonra hasta kaybedilmiştir. Olgumuzda başlangıçta klasik bulgular yoktu. Tanıdan sonra kortikosteroid, immunsupresifler (metotreksat ve azotiyopürin) ve Ivıg ile yoğun tedavi uygulandı ve kısmen klinik ve laboratuvar olarak yanıt alındı. Bildirilen benzer olgularda da eğer fulminan hepatit gelişmişse hastalar kaybedilmiştir (5,7,8). Ogata ve arkadaşları bildirdikleri olguyla fulminan hepatit gelişiminde interlökin-18 ve hepatosit büyüme faktörü'nü suçlamışlardır (5).

ESH ülkemizde nedeni bilinmeyen ateş etiolojisinde noninfeksiyöz inflamatuvar hastalıklar içerisinde ilk sırada yer almaktadır. Nitekim çokmerkezli bir çalışmada, nedeni bilinmeyen ateş olgularını irdeleyen 154 olguluk seride 21 olgunun ESH olduğu bildirilmektedir (11).

Sonuç olarak, klinik ve laboratuvar olarak ESH'dan şüphelenildiği zaman gecikilmeden tedaviye başlanılmalı, HFS veya fulminan hepatit varlığında ESH daha mortal seyrettiğinden agresif tedavi uygulanmalı, HFS tanısında kemik iliği aspirasyonunun duyarlı olmadığı akılda tutulmalıdır.

8. Dino O, Provenzano G, Giannuoli G, et al. Fulminant hepatic failure in adult onset Still's disease. J Rheumatol 1996; 23: 784-785.
9. Tsuda H. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. Int J Hematol 1997; 65: 215-226.
10. Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ. Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. Scand J Rheumatol 2003; 32: 119-121.
11. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, et al. (fever of Unknown Origin Study Group). The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. Int J Infect Dis 2008; 12: 71-79.

Kabul Tarihi: 01.09.2008