doi • 10.5578/tt.67630
Tuberk Toraks 2018;66(4):353-358
Geliş Tarihi/Received: 03.11.2018 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 19.11.2018

KISA RAPOR
SHORT REPORT

Yoğun bakımda IgG4 ilişkili hastalık nedeniyle takip edilen hastada gelişen hemafagositik sendrom

Dursun Fırat ERGÜL[1]
Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK[2]
Özgür KÖMÜRCÜ[1]
Fatma ÜLGER[1]

[1] Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

[1] *Division of Intensive Care, Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayis University, Samsun, Turkey*

[2] *Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye*

[2] *Department of Intensive Care, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey*

ÖZET

Yoğun bakımda IgG4 ilişkili hastalık nedeniyle takip edilen hastada gelişen hemafagositik sendrom

IgG4 ilişkili hastalık (IgG4-RD) çoklu organları etkileyebilen, immün aracılı fibroinflamatuvar yanıt oluşturarak doku yıkımına ve organ yetmezliğine neden olabilen hastalıklar bütünüdür. Hemofagositik sendrom, doğal katil hücrelerdeki defekt ve aşırı makrofaj aktivitesi sonucu oluşan hayatı tehdit eden hiperinflamatuvar ölümcül bir hastalıktır. Hastalık sıklıkla kanser, infeksiyon, interstisyel akciğer hastalığı, Sjögren sendromu, wegener vasküliti veya temporal arterit gibi diğer immün aracılı hastalıklarla da karıştırılabilir. Hemofagositik sendrom ise patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, değişik nedenlerle aktive olan makrofajların kemik iliği hücresel elemanları olan eritrosit, lökosit, trombosit ve bunların öncül hücrelerinin fagosite edilmesiyle oluşan patolojik ve klinik bir durum olup, hemofagositik lenfohistiyositozis (HLH) olarakta tanımlanır. Primer (ailesel) ve sekonder (infeksiyonlara bağlı) olmak üzere iki tipi olmasına rağmen klinik bulgular aynıdır. Tanı için ailevi hastalık/bilinen gen defekti varlığı ve/veya 8 klinik ve laboratuvar tanı kriterinden en az 5'inin olması gereklidir. Acil ilk hedef hiperinflamasyonun baskılanması, ikinci hedef olayı tetikleyen uyarının ortadan kaldırılmasıdır. Sekonder HLH'de tedavi altta yatan nedene göre planlanmalıdır.

Nadir görülen bir hastalığın nadir bir komplikasyonu olması üzerine hemofagositik sendrom ile komplike olan IgG4 ilişkili hastalık tanısı alan bir olgu literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: *Hamofagositik sendrom; IgG4 ilişkili hastalık; yoğun bakım*

ABSTRACT

Hemophagocytic syndrome in a patient followed for IgG4-related disease in intensive care unit

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a set of diseases that can affect multiple organs, produce an immune-mediated fibroinflammatory response, and lead to tissue destruction and organ failure. Hemophagocytic syndrome is a life-threatening hyperinflammatory fatal disease caused by defect and excessive macrophage activity in natural killer cells. The disease can often be confused with other immune-mediated diseases such as cancer, infection, interstitial lung disease, sjogren's syndrome, wegener's vasculitis, or temporal arteritis. Hemophagocytic syndrome is defined as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) which is a pathological and clinical condition caused by phagocytosis of erythrocyte, leukocyte, platelet and precursor cells which are the cellular elements of the macrophages which are activated due to various reasons. Although there are two types as primary (familial) and secondary (depending on infections), the clinical findings are the same. Presence of

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, TRABZON - TÜRKİYE
e-mail: mehtap_phlvnlr@hotmail.com

familial disease/known gene defect and/or at least 5 of 8 clinical and laboratory diagnostic criteria is required for diagnosis. The first target is the suppression of hyperinflammation urgently, the second is the elimination of the stimulus triggering the event. In secondary HLH, treatment should be planned according to the underlying cause. As a rare complication of a rare disease, a case with the diagnosis of IgG4-related disease complicated with hemophagocytic syndrome is presented with the literature.

Key words: *Hemophagocytic syndrome; IgG4-related disease; intensice care unit*

GİRİŞ

IgG4 ilişkili hastalık (IgG4-RD) çoklu organları etkileyebilen, immün aracılı fibroinflamatuvar yanıt oluşturarak doku yıkımına ve organ yetmezliğine neden olabilen hastalıklar bütünüdür (1). Literatürde her anatomik bölgeyle ilgili olgular bildirildiyse de en çok etkilediği organlar arasında pankreas, safra kesesi, tükrük bezleri (submandibuler, parotroid) lakrimal bezler, retroperitoneum ve lenf nodları sayılabilir (2). Gün geçtikçe bu anatomik yerlerinin dışında akciğer tutulumuyla giden IgG4 ilişkili akciğer hastalığı (IgG4-RILD) ilgili yayınlarda artmaktadır (3,4). Hastalık sıklıkla kanser, infeksiyon, interstisiyel akciğer hastalığı, Sjögren sendromu, wegener vaskulit veya temporal arterit gibi diğer immün aracılı hastalıklarla da karıştırılabilir.

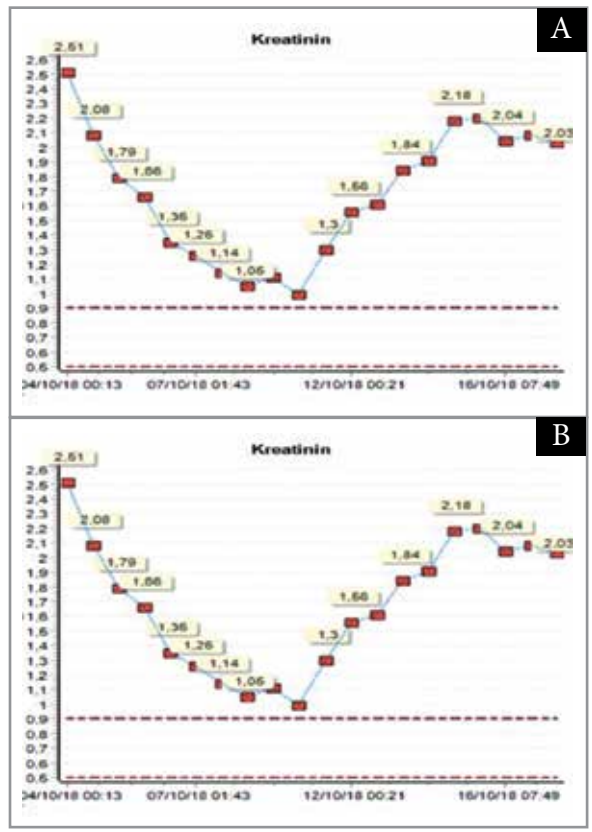
Hemofagositik sendrom ise patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, değişik nedenlerle aktive olan makrofajların kemik iliği hücresel elemanları olan eritrosit, lökosit, trombosit ve bunların öncül hücrelerinin fagosite edilmesiyle oluşan patolojik ve klinik bir durum olup, hemofagositik lenfohistiyositozis (HLH) olarakta tanımlanır.

Nadir görülen bir hastalığın nadir bir komplikasyonu olması üzerine yoğun bakımda hemofagositik sendromla komplike olan IgG4 ilişkili hastalık tanısı alan bir olgu literatür eşliğinde sunulmuştur.

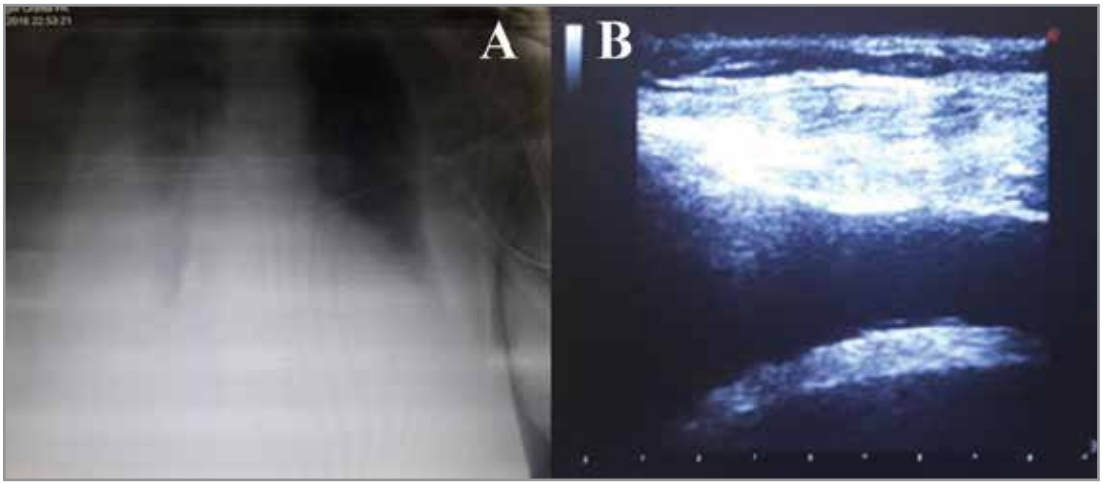
OLGU

Altmış yedi yaşında kadın hasta ürosepsis ve akut renal yetmezlik tablosunda yoğun bakım ünitemize kabul edildi. Bilinç değişikliği, hipotansiyon, ateş, anüri gelişmesi üzerine acil serviste ilk diyalizi yapılmış ve hipotansiyonun derinleşmesi ve solunum yüzeyelleşmesi üzerine entübe edilerek mekanik ventilatör desteği sağlanmış. Uygun sıvı tedavisine ek olarak noradrenalin 50 mcg/saat, adrenalin 1 mg/saat dozlarından pozitif inotrop-vazopressör destekleri başlanmıştı. Öz geçmişinde; geçirilmiş idiyopatik pankreatit atağı, ürolitiyazis nedeniyle nefrektomi öyküsü, son 5 yıldır diyabetes mellitus, son iki yıldır da IgG4 ilişkili hastalık nedeniyle uzun dönem steroid, siklofosfamid, rituksimab kullanım öyküsü mevcuttu. Bir ay önce steroid tedavisine devam ederken artan öksürük ve solunum sıkıntısı, halsizlik, ateş, inflamatuvar belirteçler ve kreatinin değerleri artan hastanın, steroid (metilprednisolon) dozu 2 x 250 mg'a arttırılmıştı.

Hasta yoğun bakıma kabul edildiğinde Hgb: 8.5 g/dL, beyaz küre: 183 bin/mm^3, nötrofil: 103 bin/mm^3, platelet: 40 bin/mm^3, potasyum: 5.2 mmol/L, sodyum: 131 mmol/L, klor: 94 mmol/L, üre: 39 mg/dL, kreatinin: 2.32 mg/dL (trendi Şekil 1A'da verilmiştir), INR: 3.01, aPTT: 160 sn, ferritin: 21.229 µg/L (trendi Şekil 1B'de verilmiştir), trigliserid: 278 mg/dL, fibrinojen: 3.1 mg/dL olarak ölçüldü. Periferik yaymasında blast oranı %2-3 idi. Takibinde kültür üremeleri negatif gelmiş olmasına rağmen hastaya ürosepsis-pnömosepsis ön



Şekil 1. (A) Kreatinin düzeyi trendi, **(B)** ferritin düzeyi trendi.



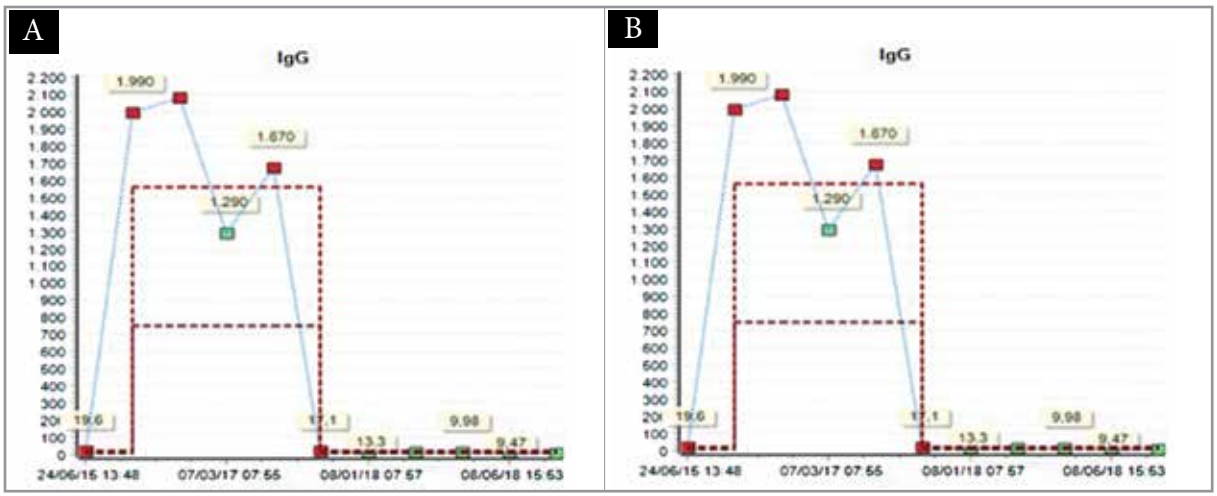
Resim 1. (A) Sağ akciğer masif plevral efüzyon, **(B)** sağ masif plevral efüzyonun ultrason görüntüsü.

tanılarıyla meropenem 2 x 500 mg, teikoplanin 1 x 400 mg 48 saatte 1 olmak üzere ampirik antibiyotik tedavileri başlandı. Yapılan batın ultrasonografisi (karaciğer 200 mm, dalak 160 mm) hepatosplenomegaliyle uyumluydu. Anteroposterior (AP) grafisinde sağ lobta yama tarzında sıvı ile uyumlu görünüm mevcuttu (Resim 1A). Yatak başı yapılan ultrasonografide (USG) de akciğer serbest mai tespit edilmesi üzerine (Resim 1B) USG eşlikli plöreken kateter yerleştirildi. 1500 cc geleni olan hastanın plevral sıvısı eksüda ile uyumluydu, sitolojisi malignite açısından negatifti ve nötrofil ağırlıklıydı. Sıvı kültüründe üreme olmadı.

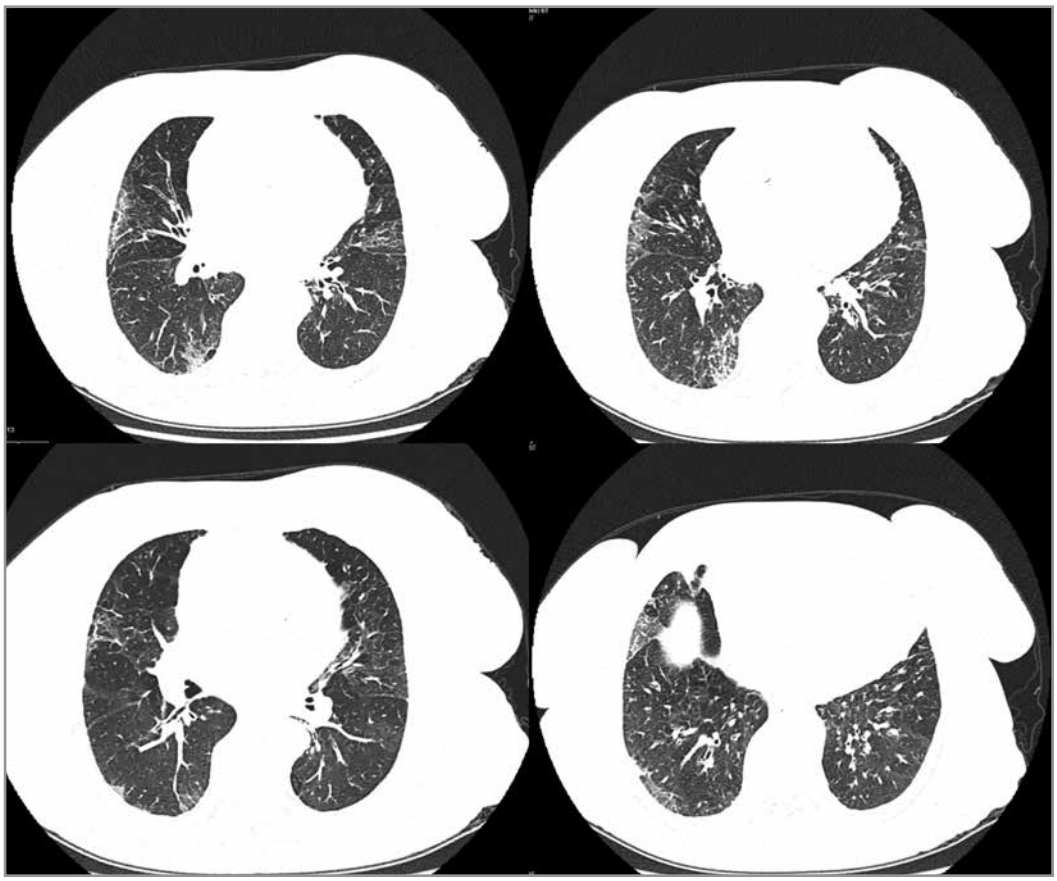
Takiplerinde ateşleri yüksek seyreden hastanın steroid (metilprednisolon) tedavisine idame dozunda (3 x 20 mg) devam edildi. Beyaz kürede ve trombosit değerlerinde anlamlı düşüş gözlemlendi. Trombosit değerleri 4 bin/mm³ düşen hastaya aferez trombosit replasmanları yapıldı. Hematoloji tarafından hemofagositik sendrom (HLH) düşünülerek düşük doz steroid tedavisine ek olarak 5 gün süresince 400 mg/kg dozlarında immünglobulin (IVIG) tedavisine başlandı. Yatışının 10. gününde kanda *Acinobacter baumanii*, idrarda *Candida* spp. üremesi üzerine antibiyotik tedavisi IV kolitsin ve IV flukanazol olacak şekilde değiştirildi. Tekrarlayan aralıklarda aferez trombosit replasmanı yapılan hastanın ikterinde (direkt/total: 7.5/8.5 mg/dL) artış olması, günaşırı yapılan periferik yaymasında trombosit değerlerinin 10 bin/mm^3'ü geçmemesi üzerine afarez transfüzyon durduruldu. Hastada bu tanılarla öncelikli hemofagositik sendrom olarak düşünüldü ancak hasta yakınları tarafından ileri tedavi kabul edilmeyince destek tedaviler altında takip edilirken kaybedildi.

TARTIŞMA

Bu makalede, sekonder tipe dahil olan ve tanı kriterlerini kapsayan IgG4 ilişkili hastalığa bağlı geliştiğini düşündüğümüz hemofagositik sendrom tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Hastanın geçmiş öyküsünde geçirilmiş idiyopatik pankreatit atağı, septal kalınlaşmayla giden yer yer buzlu camlarla karekterize difüz interstisiyel akciğer hastalık varlığı, kemik iliği biyopsisinde plazmasitozis ile uyumlu görüntü, yüksek kan IgG4 düzeyleri nedeniyle hemofagositik sendrom tanısı almıştır (Şekil 2A ve Şekil 2B). Literatür değerlendirmelerinde Umahara ve arkadaşları IgG4 ilişkili hastalık için tanı kriterleri oluşturmuştur (4). Buna göre kesin (definite), muhtemel (possible), olası (probable) tanılar şeklinde ayrılabilir. Bu tarifte diğer spesifik organ tutulumları akut idiyopatik pankreatit, renal yetersizlik ve Mickulik disease olarak tanımlanmıştır. Bizim hastamız da ilk tanı aldığı dönemde bir akut pankreatit atağı geçirmiştir ve bu tablonun muhtemel (possible) kısmında yer almaktadır. Akciğer ilişkili IgG4 hastalığında ise radyolojik olarak, solid nodüler tip, yuvarlak şekilli buzlu cam opasite tipi, alveolar interstisiyel tip ve bronkovasküler tip şeklinde tanımlamalar yapılmıştır (Resim 2) (5). Bizim olgumuzda interstisyel akciğer hastalığı nedeniyle uzun süre değişik dozlarda ve çeşitte immünsüpresif tedavi almış olması, laboratuvar ve klinik bulgularıyla öncelikle sepsis düşünülmüştür. Takiplerinde pansitopeni, dirençli ateş, hepatosplenomegali, ferritin yüksekliği, total bilirubin yüksekliği gibi bulgular nedeniyle öncelikli olarak hemofagositik sendrom düşünülmüştür. Hastada yüksek kanama riski olması, diğer bulguların güçlü bir şekilde hemofagositik sendrom düşündürmesi nedeniyle bu dönemde



Şekil 2. (A) Ig-G düzeyi trendi, **(B)** Ig-G4 düzeyi trendi.



Resim 2. Hastanın akciğer yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

kemik iliği aspirasyonu yapılamamıştır. Tekrarlayan seferlerde yapılan periferik yayma ile de akut lökoz yapabilen bir maliginite varlığı dışlanmıştır. Hemofagositik sendrom, doğal katil hücrelerdeki defekt ve aşırı makrofaj aktivitesi sonucu oluşan hayatı tehdit eden hiperinflamatuvar ölümcül bir hastalıktır (6). İsveç'te 0.12/100.000, Japonya'da 0.342/100.000, Türkiye'de ise 7.5/10.000 görüldüğü bildirilmektedir (2). Primer (ailesel) ve sekonder (infeksiyonlara bağlı) olmak üzere iki tipi olmasına rağmen klinik bulgular aynıdır. Ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni sık görülür. Ferritin seviyesi > 500 µg/L olan 330 olgunun incelediği çalışmada > 10.000 µg/L ferritin değerlerinde tanının %90 duyarlı %96 özgül olduğu, > 30.000 µg/L değerlerinde ise %100 özgül olduğu bildirilmiş (6). Bizim olgumuzda da ferritin değerleri en yüksek 22.000 µg/L seviyesini görmüştü (hastalık ilişkili tanı kriterleri Tablo 1'de sunulmuştur) (6,7).

Tanı için ailevi hastalık/bilinen gen defekti varlığı ve/veya 8 klinik ve laboratuvar tanı kriterinden en az 5'inin olması gereklidir (8).

HLH'de acil ilk hedef hiperinflamasyonun baskılanması, ikinci hedef olayı tetikleyen uyarının ortadan kaldırılmasıdır. Sekonder HLH'de tedavi altta yatan nedene göre planlanmalıdır. Altta otoimmün bir hastalık varsa hızla immünsüpresif tedavi başlanması gerekirken infeksiyonlarda öncelik; infeksiyonun tedavisi olmalıdır (9). Kazanılmış HLH'de primer etkenin düzeltilmesi veya tedavi edilmesiyle HLH bulguları düzelebilir.

Tablo 1. Hemofagositik sendrom tanı kriterleri

Ailevi hastalık/bilinen genetik defekt
Klinik ve laboratuvar tanı kriterleri*
1. Ateş (> 7 gün, > 38.5°C)
2. Splenomegali
3. Sitopeni (en az 2 hücre serisi)
Hemoglobin < 9 g/dL (4 haftanın altında 12 g/dL)
Trombositler < 100.000/L
Nötrofiller < 1.000/L
4. Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi
Açlık trigliseridi > 3 mmol/L
Fibrinojen < 1.5 g/L
5. Ferritin > 500 µg/L
6. sCD25 > 2400 U/mL
7. Natural killer (NK) hücre aktivitesinin azalması veya hiç olmaması
8. Kemik iliği, beyin omurilik sıvısı veya lenf nodlarında hemofagositoz

* Klinik ve labratuvar bulgulardan en az 5'i tanı koydurur.

Ancak klinik bulgular HLH nedeniyle ilerliyorsa intravenöz immünglobulin, steroid veya siklosporin A ve etoposid gibi ilaçlar kullanılabilir. Zorlu olgularda plazmaferez de denenebilir (10).

Bizim olgumuzda IVIG verilmesine ek olarak IV düşük doz metilprednizolon verilmiştir. Sonrasında gelişen infeksiyonlara spesifik antibiyotik tedavi eklenmiştir. 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. Prognozu oldukça kötü olan bu tabloda tedavisiz sağkalım %4 düzeyindedir. Mortalite riski özellikle ilk haftada daha yüksek olmakla birlikte, altta yatan nedenin mortaliteyi etkilediği, en iyi prognozun infeksiyon ve otoimmün hastalığa bağlı HLH'de olduğu kaydedilmiş olsa da bizim olgumuzda olduğu gibi mortal seyir oranı yüksektir (11).

SONUÇ

Klinik takiplerde sık karşılaşılmayan bir durum olan "hemofagositik sendrom" özellikle çoklu hastalıkların bir arada görülebildiği yoğun bakım ünitelerinde akla gelmelidir. Farklı nedenlerle ve klinik tablolarla prezente olabilen bu hastalık; sıklıkla kan tablosunda pansitopeni, nedeni bilinmeyen ateş, hepatosplenomegali, ferritin artışı, hipertriglisemi gibi basit laboratuvar ve klinik ipuçlarıyla kendini göstermektedir. IgG4 ilişkili hastalık yine nadir görülen ve akciğerde interstisiyel değişikliklerle kendini gösterebilen multiorgan tutulumlu bir hastalık olup, hemofagositik sendromla beraberliğini gösteren yayın olmaması açısından makalemizin literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. *Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med 2012;366:539-51.*
2. *Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol 2003;38:982-4.*
3. *Lv X, Gao F, Liu Q, Zhang S, Huang Z, Zhu Y, et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related interstitial lung disease. Exp Ther Med 2018;15:1465-73.*
4. *Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod Rheumatol 2012;22:21-30.*

5. *Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. Radiology 2009;251:260-70.*

6. *Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011;2011:178-83.*

7. *Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2008;50:1227-35.*

8. *Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007;48:124-31.*

9. *Garcia-Montoya L, Saenz-Tenorio CN, Janta I, Menarguez J, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with Sjogren's syndrome: case report and review. Rheumatol Int 2017;37:663-9.*

10. *Atteritano M, David A, Bagnato G, Beninati C, Frisina A, Iaria C, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012;16:1414-24.*

11. *Otrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Hematol 2015;90:220-4.*