



Familyal Hemofagositik Lenfositosis Tanılı İki Olgu Two Cases with Familial Hemophagocytic Lymphohistiositosis

Pelin Zorlu¹, Şit Uçar¹, Ebru Arık Yılmaz¹, Neşe Yaralı²

¹Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Hemofagositik lenfositosis, nadir görülen, yaşamı tehdit eden, T-helper 1 lenfositler ve makrofajların kontrol edilemeyen aktivasyonları ve inflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı ile karakterize bir hastalıktır. Bu yazıda, karın şişliği, solukluk, yüksek ateş, hepatosplenomegali ve pansitopeni nedeniyle hastanemize başvuran, ailesel hemofagositik lenfositosis tanısı alan iki hasta sunuldu. *The Journal of Pediatric Research 2014;1(2):104-7*

Anahtar Kelimeler: Ailesel hemofagositik lenfositosis, bebek, pansitopeni

ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiositosis is a rare, life-threatening disorder characterized with uncontrolled activation of T-helper 1 lymphocytes and macrophages and over-release of inflammatory cytokines. In this paper, we presented two patients who admitted to our hospital due to abdomen swelling, pallidness, febrility, hepatosplenomegaly and pancytopenia and diagnosed as familial hemophagocytic lymphohistiositosis. *The Journal of Pediatric Research 2014;1(2):104-7*

Key Words: Familial hemophagocytic lymphohistiositosis, infant, pancytopenia

Giriş

Hemofagositik sendrom, şekilli kan elemanlarının makrofajlarca fagositozu ile karakterize nadir görülen, fatal seyirli bir hastalıktır. Bir/50,000 insidansında görülür. Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Familyal hemofagositik lenfositosis (FHL), primer olarak da adlandırılmakta olup otozomal resesif geçiş göstermektedir. Sekonder hemofagositik lenfositosis ise enfeksiyon, malignensi, kollagen doku hastalıkları, doku hasarı, metabolitler ve immünsüpresyon gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır (1,2).

Başlıca klinik özellikleri ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, deri döküntüleri, hipertrigliseridemi, hipeferritinemi ve koagülopatidir. Kemik iliğinde hemofagositosis yapmış histiositler görülmesi ile tanı konulur (2,3). Burada karın şişliği, solukluk, yüksek ateş, hepatosplenomegali ve

pansitopeni ile başvuran ve FHL tanısı konulan iki olgu, klinik ve laboratuvar özellikleriyle sunuldu.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Kırk iki günlük erkek hasta, bir haftalıkken başlayan ve giderek artan karın şişliği; son iki haftadır olan solukluk, öksürük ve ateş; beş gün önce başlayan tüm vücutta yaygın döküntü şikayeti ile başvurdu. Öyküsünden geldiği merkezde hepatosplenomegali, anemi ve trombositopeni tespit edilmesi üzerine eritrosit ve trombosit transfüzyonu yapıldığı öğrenildi. Soygeçmişinden anne ve babası arasında birinci dereceden akrabalık olduğu ve bir kardeşinin lösemiden öldüğü öğrenildi.

Fizik muayenesinde, genel durumu kötü, bilinç açık, vücut sıcaklığı 39,6 °C, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi

Yazışma Adresi/ Address for Correspondence

Dr. Şit Uçar, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Ankara, Türkiye
Gsm: +90 505 629 94 55 E-posta: situcar@mynet.com

Geliş tarihi/Received: 06.10.2013 Kabul tarihi/ Accepted: 04.11.2013

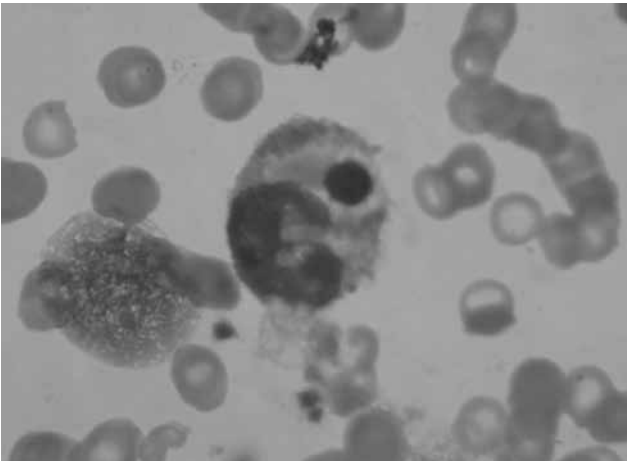
yaşı ile uyumlu, solunum sayısı 52/dk, nabızı 160/dk, karın bombe, karaciğer midklavikular hatta 7 cm, dalak 8 cm künt kenarlı düzgün yüzeyle palpabl, gövdede yoğunlaşan birleşme eğiliminde olan ve basmakla solan makülopapüler döküntü ve solda mezokardiyak odakta I/VI derece sistolik üfürüm tespit edildi. Diğer sistem muayeneleri normal bulundu.

Laboratuvar incelemesinde, hemoglobin 7 g/dL, MCV 86 fL, lökosit sayısı $1,7 \times 10^3/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $7 \times 10^3/\text{mm}^3$, protrombin zamanı (PT) 50,7 sn, parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 66,1 sn, INR 4,9, serum trigliserid 565 mg/dL, ferritin 7025 ng/mL, fibrinojen 107 mg/dL ve laktik dehidrogenaz (LDH) 1320 U/L bulundu (Tablo I). Arteriyel kan gazları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, albümin, bilirübinleri ve tam idrar incelemesi normal bulundu. Viral serolojileri negatif bulundu. Yapılan kemik iliği aspirasyonunda, depo hücresi, blast görülmedi ve hemofagositoz yapmış histiyositler görüldü (Resim 1). Perforin gen mutasyonu çalışılmadı. CD56+NK %0 (%5-%23) hücre aktivitesinin tamamen kaybolduğu görüldü. Sekonder nedenler ekarte edilerek ailede lösemi öyküsü olan, erken başlayıp ağır seyreden olguya FHL tanısı kondu. HLH-2004 protokolü başlanan hasta takibinde 24. gününde kaybedildi.

Olgu 2

Üç aylık erkek hasta, ishal, karın şişliği ve solukluk şikayetleri ile hastemize başvurdu. Öyküsünden ishalinin bir haftalıkken başladığı ve aralıklı devam ettiği, üç gün önce de karın şişliği ve ateşinin başladığı, başvurdukları merkezde anemi ve hepatosplenomegali tespit edilerek sevk edildiği öğrenildi. Öyküsünden anne ve baba arasında birinci dereceden akrabalık olduğu ve küçük yaşta nedeni bilinmeyen iki kardeş ölüm öyküsü olduğu öğrenildi.

Fizik incelemesinde, huzursuz, halsiz, bilinç açık, vücut sıcaklığı 38 °C, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi persentilleri yaşı ile uyumlu, solunum sayısı 58/dk ve nabız 152/dk bulundu. Batında distansiyonu görülen hastanın cildi ikterikti



Resim 1. Olgu 1'in kemik iliği aspirasyonunda hemofagositoz yapmış histiyosit görülmekte

(Resim 2). Karaciğerin midklavikular hatta 5 cm, dalağın 8 cm palpabl olduğu belirlenirken diğer sistem muayene bulgularında patoloji tespit edilmedi.

Laboratuvar incelemesinde, hemoglobin 6,2 g/dL, MCV:85 fL, RDW %11,8, lökosit sayısı $1,3 \times 10^3/\text{mm}^3$, trombosit

Tablo I. Olguların laboratuvar özellikleri

| Laboratuvar parametresi | Olgu 1 | Olgu 2 |
|--|-------------|----------------------|
| Hemoglobin (g/dL) | 7 | 6,2 |
| Lökosit sayısı (/mm ³) | 1700 | 1300 |
| Absolü nötrofil sayısı (/mm ³) | 420 | 480 |
| Trombosit sayısı (/mm ³) | 7000 | 7200 |
| PT (sn) | 50,7 | Çok uzun, okunamıyor |
| aPTT (sn) | 66,1 | Çok uzun, okunamıyor |
| AST (U/L) | 42 | 180 |
| ALT (U/L) | 45 | 103 |
| GGT (U/L) | 216 | 994 |
| Total bilirübin (mg/dL) | 1,2 | 9,8 |
| Direkt bilirübin (mg/dL) | 0,3 | 5,7 |
| Trigliserit (mg/dL) | 565 | 92 |
| Ferritin (ng/mL) | 7025 | 8709 |
| Fibrinojen (mg/dL) | 107 | 148 |
| LDH (U/L) | 1320 | 1400 |
| Perforin gen mutasyonu | Çalışılmadı | Pozitif |
| CD56+NK hücre aktivitesi (%) | 0 | Çalışılmadı |

Tablo II. Hemofagositik Lenfositosis Tanı Kriterleri (2009)*

| |
|---|
| Hemofagositik lenfositosis ile uyumlu moleküler tanı veya x'e bağlı lenfoproliferatif sendrom |
| Ya da aşağıdaki 4 majör kriterden en az 3 kriter + minör kriterlerden en az 1 kriter |
| Majör kriterler: |
| 1. Ateş (Yedi gün veya daha fazla süreli 38,5 °C üzerinde) |
| 2. Splenomegali |
| 3. Bisitopeni (hemoglobin <9 g/dL, nötrofil < $1 \times 10^9/\text{L}$, trombosit < $100 \times 10^9/\text{L}$) |
| 4. Hepatit |
| Minör kriterler: |
| Hemofagositoz |
| Hiperferritinemi (Ferritin >500 µg/L) |
| Yüksek sIL-2Rα (yaşa göre) |
| Düşük veya saptanamayan NK hücre aktivitesi |
| Destekleyici diğer bulgular |
| Hipertrigliseridemi (Açlık trigliserit düzeyi >265 mg/dL) |
| Hipofibrinojenemi (Fibrinojen düzeyi <1,5 g/L) |
| Hiponatremi |
| * Freeman ve Ramanan ¹⁰ 'dan adapte edilmiştir. |



Resim 2. Olgu 2'nin genel görünümünde batında aşırı distansiyon dikkati çeker

sayısı $7,2 \times 10^3/\text{mm}^3$, PT ve aPTT okunamayacak kadar uzun, trigliserid 92 mg/dL, ferritin 8708 ng/mL, fibrinojen 148 mg/dL, total bilirübin 9,8 mg/dL, direkt bilirübin 5,69 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST) 180 u/L, alanin aminotransferaz (ALT) 103 U/L, alkalin fosfataz 317 U/L, gama glutamil transpeptidaz (GGT) 994 U/L, LDH 1400 U/L ve sodyum 126 mEq/L tespit edildi (Tablo I). Arteriyel kan gazları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, diğer serum elektrolitleri, albümin ve tam idrar incelemesi normal bulundu. Viral serolojileri negatif bulundu. Yapılan kemik iliği aspirasyonunda çok sayıda hemofagositoz yapmış histiyosit görüldü ve sekonder nedenler ekarte edilen hastaya FHL tanısı kondu. Perforin gen mutasyonu pozitif bulundu. HLH-2004 protokolü başlanan hasta, yedinci gününde kaybedildi.

Tartışma

Hemofagositik lenfositosis (HL), anormal olarak artmış T lenfosit ve makrofaj aktivasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi sonucu şekilli kan elemanlarının makrofajlarca fagositozu ile karakterize, nadir ve oldukça fatal bir hastalıktır. Başlıca klinik özellikleri ateş, sitopeni, hepatomegali, splenomegali ve döküntüdür. Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Sekonder hemofagositik lenfositosis, enfeksiyon, malignensi, doku hasarı, metabolitler ve kollagen doku hastalıkları ile ilişkilidir. Primer (familiyal) hemofagositik lenfositosis, otozomal resesif geçiş göstermektedir. Oldukça fatal seyreden hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte özellikle infant döneminde, ilk 1-2 ayda saptanmaktadır (4,5).

Primer hemofagositik lenfositosisde tanımlanmış genetik defektler; perforin, syntaxin, UNC13D (munc 13-4) gen mutasyonları ve diğer bilinmeyen mutasyonlar olabileceği gibi bazı immün yetmezlik sendromları ile birlikte de olabilir. Perforin gen mutasyonu sonucu NK hücrelerin aktivasyonu azalmakta, T hücre aktivasyonu ve ekspansiyonu sonucu aşırı miktarda sitokin üretimi gerçekleşmektedir. İnterferon gama,

IL-1, IL-6, TNF alfa ve GM-CSF artışı, makrofaj aktivasyonu ve hemofagositoz sonucu oluşan inflamatuvar reaksiyon klinik bulgulara neden olmaktadır. Ayrıca ağır klinik bulguların izlendiği FHL'de reaktivasyon görülebilmektedir (6-8). İkinci olguda çalışılan perforin gen mutasyonu pozitif bulunurken ilk olguda mutasyon çalışması yapılmadı. Ayrıca ikinci olguda çalışılmayan NK hücre aktivitesinin ilk olguda tamamen kaybolduğu izlendi.

Hemofagositoz tanı kriterleri, "Histiocyte society" çalışma grubu tarafından 1994'te belirlenmiş, 2004'te revize edilmiş ve 2009'da tekrar gözden geçirilerek sunulmuştur. Buna göre tanı için, majör tanı kriterlerinden (ateş, splenomegali, bisitopeni, hepatit) en üç tane kriter ile birlikte minör tanı kriterlerinden (hemofagositoz, hiperferritinemi, yaşa göre sIL-2R α yüksekliği, düşük veya saptanamayan NK aktivitesi) en az bir tanesinin olması gereklidir. 2009 tanı kriterlerinde, 2004 yılında tanı kriterlerinde yer alan hipertrigliseridemi ve hipofibrinojenemi destekleyici kriter olarak kabul edilmiştir (Tablo II) (2,9). Beraberinde söz konusu gen mutasyonları varlığında FHL tanısı konulur ancak bu mutasyonların varlığında bile pozitif aile öyküsü ve çok erken yaşta başlamış olması FHL tanısı için yeterlidir (3,9). Olgular, klinik, laboratuvar ve kemik iliği bulguları ile Hemofagositik sendrom tanı kriterlerini karşılıyordu. Sekonder Hemofagositik sendrom nedenleri ve benzer tablo ile gelebilecek immünolojik ve metabolik hastalıklar ekarte edildi. İlk olgu, erken yaşta başlaması ve pozitif aile öyküsü (akrabalık ve kardeş ölüm öyküsü) nedeniyle FHL tanısı aldı. İkinci olguya da erken yaşta başlaması, aile öyküsü ve perforin gen mutasyonu pozitifliği ile FHL tanısı kondu.

Primer hemofagositik lenfositosis, tedavi edilmezse %100 fatal seyirlidir ve ortalama yaşam iki aydır. Sekonder formu tedavi edilmezse %50 fatal seyredir. Dekzametazon, etoposid, siklosporin, ve intratekal metotreksattan oluşan HLH-2004 protokolü tedavide yaygın kullanılmaktadır (2,9). Uygulanan tedavi protokolüne 52 hafta süreyle devam edilir. Her iki olguya da HLH-2004 protokolü başlandı. Eritrosit, trombosit ve taze donmuş plazma desteği verildi. Geniş spektrumlu çoklu antibiyoterapi verildi. FHL'li hastalara kemik iliği nakli için uygun donör bulunduğu tedavilerde sonlandırılır. Uygun erken tedavi ve zamanında kemik iliği taransplantasyonu ile nörodevelopmental bozukluklar ve mortalite azalmaktadır (9). Sekonder HL'de tedavi altta yatan nedene yönelik olmakla birlikte intravenöz immünglobülin, steroid ve etoposid kullanılan tedaviler arasındadır (2,9,10). Kemik iliği nakli için uygun donör bulunamayan her iki hasta da ağır akciğer enfeksiyonundan kaybedildi.

Sonuç olarak, akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkemizde uzun süreli ateş, hepatosplenomegali, sitopeni ve döküntü ile gelen hastalarda Primer Hemofagositik sendrom ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi ve kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 95-109.
2. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31.
3. Janka GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology* 2005; 10: 104-7.
4. Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Ann Med* 2006; 38: 20-31.
5. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 410-5.
6. van Dommelen SL, Sumaria N, Schreiber RD, Scalzo AA, Smyth MJ, Degli-Esposti MA. Perforin and granzymes have distinct roles in defensive immunity and immunopathology. *Immunity* 2006; 25: 835-48.
7. Deveciođlu Ö, Yalman N, Biner B, Anak S, Agaoglu L, Unuvar A, Sarper N, Gedikoglu G. Reactivation: A severe problem in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics Int* 2002; 44: 103-5.
8. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, Henter JI, Bennett M, Fischer A, de Saint Basile G, Kumar V. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286: 1957-9.
9. Freeman HR, Ramanan AV. Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child* 2011; 96: 688-93.
10. Ören H, Gülen H, Uçar C, Duman M, İrken G. Successful treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome with intravenous immunoglobulin. *Turk J Haematol* 2003; 20: 95-9.