

Hemofagositik Lenfohistiyositoz ve Chediak Higashi Sendromu

Muhammet Ali VARKAL*, Cansu YILMAZ*, İsmail YILDIZ*, Serap KARAMAN**,
Birsen KARAMAN***, Öner DOĞAN****, Ayşe KILIÇ*, Fatma OĞUZ*****, Ömer DEVECİOĞLU**,
Emin ÜNÜVAR*

Hemofagositik Lenfohistiyositoz ve Chediak Higashi Sendromu

Chediak Higashi sendromu otozomal resesif kalıtılan ender bir hastalıktır. Okülökütanöz albinizm, immun yetmezlik, yineleyen enfeksiyonlar ve nörolojik bulgular ile karakterizedir. Akut başlangıçlı ateş, pansitopeni, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve kanama ile seyreden, yoğun lenfohistiyositik infiltrasyon ve makrofaj aktivasyonu görülen Hemofagositik Lenfohistiyositoz tablosu ölümcül olabilmektedir. CHS vakalarının yaklaşık olarak % 85'i doğumdan sonraki birkaç yıl içinde Hemofagositik lenfohistiyositoz tanısı alır. Tanı ve tedavisinde yaygın olarak HLH-2004 Tanı ve Tedavi Rehberi kullanılmaktadır. Tüm hücre tiplerinde sitoplazmik dev granüllerin varlığı tipiktir. LYST geninde mutasyon gösterilmiştir. Kesin tedavisi ancak kök hücre nakli ile olası olabilmektedir. Bu makalede Hemofagositik Lenfohistiyositoz tablosunda başvuran 2 yaşındaki Chediak Higashi Sendromu vakası sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Chediak Higashi sendromu, hemofagositik lenfohistiyositoz, lenfadenopati, ateş

Çocuk Dergisi 2014; 14(1):36-39

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Chediak Higashi Syndrome

Chediak Higashi syndrome is a rare, autosomal recessive disorder that is characterized by variable degrees of oculocutaneous albinism, immune deficiency, recurrent infections and neurological signs. Hemophagocytic lymphohistiocytosis which progresses with acute febrile disease, pancytopenia, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy and bleeding disorders, and characterized by massive lymphohistiocytic infiltration and macrophage activation can be lethal. Cytoplasmic giant granules are typically seen in all types of cells. A mutation in the LYST gene has been shown. Nearly 85 % of the cases with CHS are diagnosed as hemophagocytic lymphohistiocytosis within a few years after birth. In the diagnosis and treatment prevalently 2004 Guideline of Diagnosis and Treatment of HLH has been used. Its definitive treatment can only be possible with bone marrow stem cell transplantation. Here, we report a case of a two year- old boy with Chediak Higashi Syndrome who presented with hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Key words: Chediak Higashi syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, lymphadenopathy, fever

J Child 2014; 14(1):36-39

GİRİŞ

Chediak Higashi sendromu (CHS) otozomal resesif kalıtılan ender bir hastalıktır. Değişken derecelerde okülökütanöz albinizm ve immun yetmezlik ile karakterizedir. Nötropeni, kemotaksi kusuru, nötrofil ve doğal öldürücü (NK) hücre fonksiyonlarında

görülen bozukluklar nedeniyle yineleyen, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar görülmektedir. CHS'da farklı derecelerde mental retardasyon, periferik nöropati, otonom disfonksiyon, kas güçsüzlüğü, duysal kusur, konvülsiyon, nistagmus ve ataksi gibi nörolojik bulgu ve semptomlar da görülebilmektedir⁽¹⁾.

CHS ilk kez 1943 yılında Baguez Cesar tarafından tanımlanırken, Cesar, nötropeni ve lökositlerdeki anormal granüllerden söz etmiştir. 1952'de Chediak hematolojik özelliklerine ve 1953'te Higashi granüllerdeki peroksidaz içeriğine dikkat çekmişlerdir. Tanı için günümüzde lökositler içinde ve diğer hücre tiplerinde görülen dev, peroksidaz-pozitif azürofilik granüllerin varlığı çok tipiktir⁽¹⁾. 1996 yılında 1. kromozomda bulunan LYST (Lysosomal trafficking

* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
** İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematolojisi
*** İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı
**** İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı
***** İ. Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Yazışma adresi: Uzm. Dr. Muhammet Ali Varkal, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çapa / İstanbul
e-posta: mavarkal@istanbul.edu.tr

regulator gene) geninde mutasyon gösterilmiştir. LYST geninin kodladığı sitoplazmik protein, lizozomal veziküllerin oluşumu, füzyonu ve ekzositozunu kontrol etmektedir. LYST geninde mutasyon gösterilmiş, ancak günümüzde farklı klinik seyirlerden sorumlu farklı mutasyonların olduğu belirtilmektedir^(1,2).

CHS vakalarının yaklaşık olarak % 85'i doğumdan sonraki birkaç yıl içinde Hemofagositik lenfositosis (HLH) tanısı alır. HLH hiperinflamatuvar bir sendromdur. Primer (kalıtsal) ve sekonder (edinsel) HLH olarak sınıflandırılmaktadır. Otozomal resesif kalıtılan Familial HLH (FHL) ve bazı immün yetmezlik sendromları (Chediak Higashi Sendromu, Griselli Sendromu) genetik defektin olduğu primer HLH nedenleri arasındadır. Otoimmün hastalıklar, maligniteler ve enfeksiyonlar ile oluşan immün sistemin aşırı aktivasyonu ise sekonder HLH olarak tanımlanır⁽³⁾.

Otoimmün hastalıklarda görülen HLH tablosu Makrofaj Aktivasyon sendromu (MAS) olarak adlandırılır. Sıklıkla sistemik Juvenil İdyopatik Artrit'te olmak üzere Sistemik Lupus Eritematosus gibi romatizmal hastalıklarda görülür⁽³⁾.

CHS vakaları, HLH tanısı aldıkları bu dönemde, yüksek ateş, yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali ve pansitopeninin görüldüğü bir tabloya girer. Bu dönemde vücutta yoğun lenfositosis infiltrasyon, makrofaj aktivasyonu ve aşırı sitokin salınımı görülür. Tedaviye rağmen, mortalite oranı yüksektir ve ölümlerin çoğu kanama ve ciddi enfeksiyonlar nedeniyle bu dönemde olur^(1,3).

Histiyosit Derneği HLH Çalışma Grubu tarafından hazırlanan HLH-2004 Tanı ve Tedavi Rehberi'nde

Tablo 1. HLH tanı kriterleri⁽⁴⁾.

1. HLH ile uyumlu genetik defekt gösterilmesi
2. Klinik ve laboratuvar kriterler (8 kriterden 5'inin varlığı)
 - Ateş
 - Splenomegali
 - Sitopeni (periferik kanda 2 veya 3 seride saptanan düşüklük)
 - Hemoglobin < 9 gr/dL
 - Trombosit $< 100.000/mm^3$
 - Nötrofil $< 1000/mm^3$
 - Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi
 - Trigliserid ≥ 265 mg/dL
 - Fibrinojen ≤ 150 mg/dL
 - Ferritin ≥ 500 ng/mL
 - sCD25 ≥ 2400 U/mL
 - NK hücre aktivitesinin azalması veya olmaması
 - Kemik iliği, dalak veya lenf nodunda hemofagositoz

tanı koymak için bazı kriterler önerilmiştir⁽⁴⁾ (Tablo 1). Genetik defektin gösterilmesi primer HLH tanısı için yeterliyken klinik ve laboratuvar bulgularla da tanıya gidilebilmektedir⁽⁴⁾.

Tedavi adımları aktive olmuş immün sistemin baskılanması, hiperinflamasyonun azaltılması, sitokinlerin dolaşımından uzaklaştırılması, tetikleyici etkenin ortadan kaldırılması ve destek tedavisi olarak sıralanabilir. Bu tedavi için HLH-2004 Tanı ve Tedavi Rehberi'nde önerilen protokol kullanılabilir. HLH gelişmeyen CHS vakalarında prognoz daha iyi olurken, HLH gelişenlerde ve diğer genetik defektin olduğu primer HLH vakalarında kalıcı tedavi, hematolojik ve immünolojik düzelme kök hücre nakli ile olası olabilmektedir⁽³⁾.

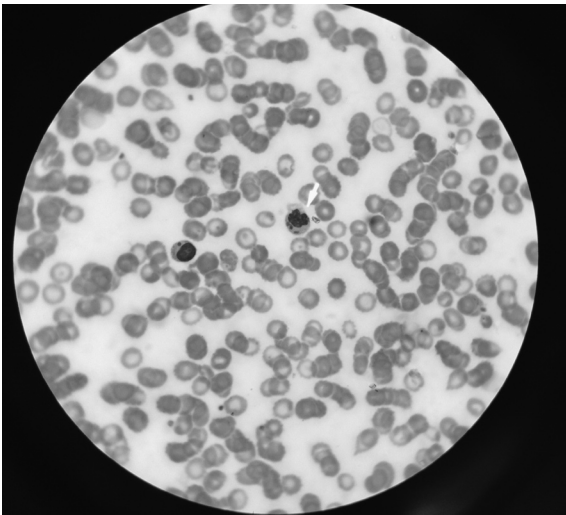
HLH tablosunda başvuran Chediak Higashi sendromu tanısı alan vaka, ender görülmesi ve ölümcül olabilen ağır bir klinik tablo ile başvurusu nedeniyle sunulmuştur.

VAKA SUNUMU

Hâlsizlik, solukluk, düşmeyen ateş ve boyunda şişlik yakınmaları ile hastanemize getirilen, 2 yaşındaki erkek hastanın yakınmalarının bir hafta önce başladığı belirtildi. Bir hafta önce başvurdukları devlet hastanesinde antibiyotik tedavisi verildiği, ancak hastanın yakınmalarının düzelmediği, boynundaki şişliğin arttığı öğrenildi. Daha önce önemli bir hastalık geçirmediği ve herhangi bir kronik sağlık sorununun olmadığı belirtilen hastanın bilinmeyen nedenle 1 yaşında kaybedilmiş bir erkek kardeşi ve sağlıklı bir kız kardeşi vardı. Anne ve babanın 2. dereceden akraba olduğu belirtildi. Hastanın fizik muayenesinde yüksek ateş (38.5°C), solukluk, submandibular, servikal, aksiler ve inguinal bilateral lenfadenopati, açık cilt rengi, gümüş gri renkte saçlar (Resim 1), tonsiller üzerinde yaygın kript ve eksüda saptandı. Karaciğer ve dalak kostal sınırın 5 cm altında palpe edildi. Solunum sayısı 32/dk., kalp hızı 122/dk., kan basıncı 95/60 mmHg idi ve diğer sistemlerin muayenesi normaldi. Laboratuvar incelemede hemoglobin: 7.2 g/dL, hematokrit: % 22, lökosit: 11.600 mm³ (lenfosit: 10.600 mm³, % 91; nötrofil: 4 mm³, <% 1), trombosit: 53.000 mm³, PT: 15.4 sn, aPTT: 22.4 sn, INR: 1.50, Sedimentasyon (ESR): 37 mm/sa, fibrinojen: 77.5 mg/dL, trigliserid: 405 mg/dL, ferritin: 1473 ng/mL,

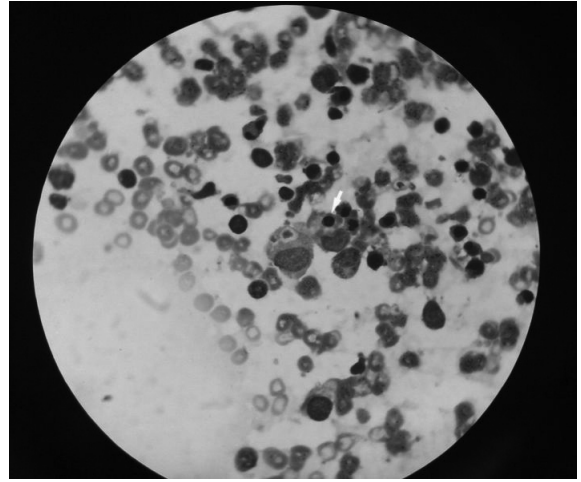


Resim 1. Chediak Higashi vakası.



Resim 2. Periferik yayma intrasitoplazmik granül.

LDH: 1157 U/L, AST: 268 U/L, ALT: 68 U/L saptandı. Lenfosit alt gruplarında CD3 ve CD8 T lenfositlerde artış izlenirken immunglobulinler normaldi. TORCH, Parvovirus, HIV, hepatit serolojisi, salmonella, brucella, sifiliz ve parazitik değerlendirmenin normal olduğu görülürken, EBV VCA IgM negatif, EBV VCA IgG pozitif saptandı. Batın ultrasonografisinde karaniokadudal çap karaciğerde 120 mm,



Resim 3. Kemik iliği fagositoz.

dalakta 136 mm olarak ölçüldü. Periferik yaymada nötrofillerde dev granüller görüldü (Resim 2). Kemik iliği incelemesinde hemofagositoz yapmış hücreler vardı ve atipik hücre izlenmedi (Resim 3). Granülositik seride de Chediak Higashi sendromunu düşündüren anormal granülasyon dikkati çekmekteydi. Lenfoma açısından boyundan alınan lenf nodu biyopsi örneğinde yoğun histiyositoz izlendi. Histiyositlerde belirgin ve yaygın lenfoeritrofasitoz vardı.

HLH 2004 tanı kriterlerine göre 8 bulgudan 6'sının görüldüğü vakaya HLH tanısı konuldu. Hastanın saç örneğinin mikroskopik değerlendirmesinde hipopigmentasyon ve regüler dağılım gösteren melanozom kümeleri görüldü. Klinik ve laboratuvar bulgularla hastada Chediak Higashi sendromu ve HLH düşünüldü. Genetik tanı için gerekli tetkiklerin yapılması planlandı.

Akut dönemde hastaya destek tedavisi verildi. Febril nötropeni tablosunda olan hastaya antibiyotik tedavisi başlandı. Yapılan kan ve LAP biyopsi örneği kültüründe MRKNSA (Metisiline dirençli koagülaz negatif *Staphylococcus aureus*) üremesi oldu. Tanı konduktan sonra hastaya HLH 2004 protokolüne göre tedavi uygulandı. Tedavinin 2. gününde hastanın ateşi düşerken, diğer klinik bulgularının da tedavi ile birlikte gerilediği görüldü. Tedavi sonrasında ferritin 153 ng/mL saptandı.

Akut dönemden sonra hastanın tetkik ve tedavisine ayaktan devam edildi. CHS genetik tanısı için örnek

gönderilmesi ve kök hücre nakli hazırlığının yapılması planlandı.

TARTIŞMA

CHS ender görülen genetik bir hastalıktır, ancak HLH atakları nedeniyle önemlidir. Bu ataklar ölümlü sonuçlanabildiği için erken tanı ve tedavi yaşam kurtarır. Yineleyen enfeksiyonlar, HLH atakları ve kötü prognoz sıklıkla çocukluk çağında görülürken; nörolojik bulgularla kendini gösteren, iyi prognozlu ve geç başlangıçlı klinik tablolar % 10-15 oranında çoğunlukla erişkin dönemde görülmektedir ^(2,5,6).

CHS tanısında nötrofil ve diğer hücre tiplerinde peroksidaz pozitif dev granüllerin varlığı patognomoniktir. CHS ile ayırıcı tanıya giren Gricelli sendromu ve Hermansky Pudlak sendromu okülökutanöz albinizm ile giden diğer genetik sendromlardır. CHS nötrofillerde dev granüllerin varlığı ile diğerlerinden ayrılır. İmmün yetmezlik ve trombositopeni ile giden, ciddi yineleyici enfeksiyonlar ve trombositopeniye bağlı fatal kanamaların görüldüğü X'e bağlı kalıtılan Wiscot-Aldrich sendromu (WAS) da yine CHS ile ayırıcı tanıya girebilir. Ancak WAS'da albinizm tipik değildir ve nötrofillerde dev granüller görülmez ^(1,7,8).

Vaka, ilk HLH atağını yaşarken, CHS ve diğer primer HLH, FHL vakaları yineleyen ataklar yaşamaktadır. Bu vakalarda hiperinflamatuvar ve aşırı sitokin salınımını tetikleyen mekanizma henüz tam olarak bilinmemekle beraber, en çok enfeksiyonlar suçlanmakta-

dır. 25-OH D vitamini gibi immün sistem üzerine düzenleyici etkisi olan birçok mekanizma bilinmemektedir. HLH tablosuna girmiş genetik defektin bulunduğu CHS gibi primer HLH vakalarında prognoz kötü olduğu için kesin tedavi, ancak kök hücre nakli ile olasıdır. Hastamız da bu açıdan değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak, HLH, ölümcül bir klinik tablodur. Erken tanı ve tedavi yaşam kurtarır, ancak CHS gibi primer HLH vakalarında tek küratif tedavi kök hücre naklidir.

KAYNAKLAR

1. **Wendy Introne, Raymond E. Boissy** and William A. Gahl. Clinical, Molecular, and Cell Biological Aspects of Chediak-Higashi Syndrome. *Mol Genet Metab* 1999; 68:283-303. <http://dx.doi.org/10.1006/mgme.1999.2927>
2. **Tchernev VT, Mansfield TA, Giot L, et al.** The Chediak-Higashi protein interacts with SNARE complex and signal transduction proteins. *Mol Med* 2002;8:56-64.
3. **Janka GE, Lehmborg K.** Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013:605-11. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.605>
4. **Henter JL, Horne A, Arico M, et al.** HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.21039>
5. **Arico M, Danesino C, Pende D, et al.** Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2001;114:761-9. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02936.x>
6. **Uyama E, Hirano T, Ito K, Nakashima H, Sugimoto M, Naito M, et al.** Adult Chediak-Higashi syndrome presenting as parkinsonism and dementia. *Acta Neurol Scand* 1994;89:173-83. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1994.tb01657.x>
7. **Skubitz KM.** Qualitative disorders of leucocytes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia: Williams&Wilkins; 2009. p.1548-64.