

Hemofagositik sendrom ve fulminan hepatit

Hemophagocytic syndrome and fulminant hepatic failure

Osman Z. ŞAHİN¹, Fatih TEKİN¹, Zeki KARASU¹, Deniz NART², Yücel BATUR¹

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Patoloji Anabilim Dalı², İzmir

Hemofagositik sendrom; makrofajların kan hücrelerini fagosite etmesiyle karakterize ve ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni gibi bulgularla kendini gösteren klinik bir tablodur. Hemofagositik sendromun etyolojisinde başlıca enfeksiyonlar, hematolojik maliniteler ve bağ doku hastalıkları yer almaktadır. Bu yazıda hemofagositik sendrom ve fulminan hepatit birlikteliği gösteren bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Hemofagositik sendrom, hemofagositoz, fulminan hepatit

Hemophagocytic syndrome is a clinical manifestation of hemophagocytosis that is characterized by high fever, hepatosplenomegaly, and pancytopenia. Infections, hematological malignancies and connective tissue diseases are the main etiological factors of hemophagocytic syndrome. In this article, we present a case with fulminant hepatic failure associated with hemophagocytic syndrome.

Key words: Hemophagocytic syndrome, hemophagocytosis, fulminant hepatic failure

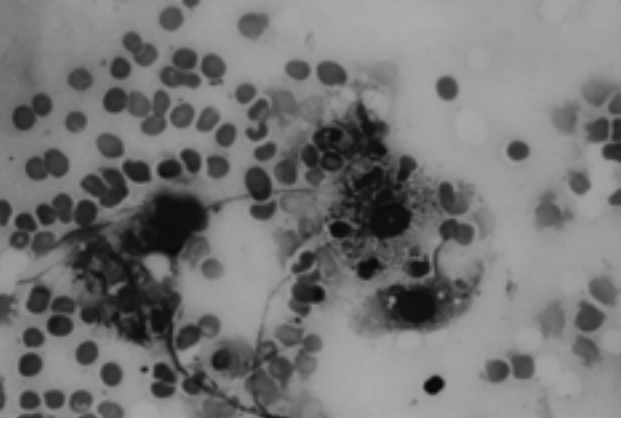
GİRİŞ VE AMAÇ

Hemofagositik sendrom (HFS); makrofajların kan hücrelerini fagosite etmesiyle karakterize, ateş, hepatosplenomegali, pansitopeninin eşlik ettiği bir klinik tablodur (1). Makrofajların kan hücrelerine yönelik fagositik faaliyeti daha çok kemik iliği, dalak, karaciğer ve lenf bezlerinde izlenir. HFS primer veya sekonder olabilir. Primer tipine familial eritrofagositik lenfositosis adı da verilir. Sekonder tip ise genellikle viral enfeksiyonlar ile birlikte görülmektedir (2, 3). Sekonder HFS'un etyolojisinde viral enfeksiyonlar dışında fungal, bakteriyel, paraziter enfeksiyonlar, hematolojik maliniteler ve bağ doku hastalıkları yer almaktadır (4). Viral hepatite bağlı gelişen HFS'da akut karaciğer yetmezliği tablosu da görülebilmektedir (5-9). Bu yazıda HFS ve fulminan hepatit birlikteliği gösteren bir olgu sunulmaktadır.

OLGU

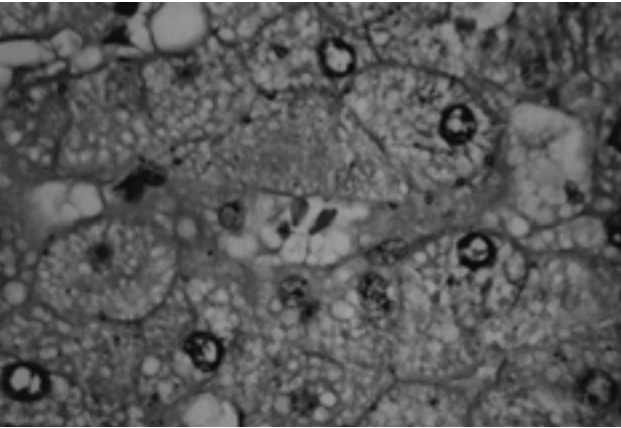
Kliniğimize yatışından bir ay öncesine kadar herhangi bir sağlık problemi olmayan 50 yaşında kadın olgu, 1 ay önce başlayan idrar renginde koyulaşma ve halsizlik yakınması ile başvurduğu hastanede transaminaz ve bilirubin değerlerinde yükseklik saptanması üzerine kliniğimize sevk edilmiştir. Kliniğimizdeki fizik muayenede bilincinin açık olduğu ancak oryantasyon ve

kooperasyonun tam olmadığı, cilt ve konjunktivaların ise ikterik olduğu dikkati çekmiştir. Ateş: 38.8°C olarak ölçülmüştür. Organomegalisi olmayan olgunun diğer fizik muayene bulgularının da normal olduğu saptanmıştır. Laboratuvar değerlerinden, Hb: 8.3 gr/dl, Hct: %24, lökosit: 1000/mm³, trombosit: 43000/mm³, INR: 5.0, SGOT: 678 IU/L, SGPT: 412 IU/L, ALP: 291 IU/L, GGT: 65 IU/L, T.bil: 34.5 mg/dl, D. bil: 20.8 mg/dl, LDH: 1248 IU/L saptanmıştır. Batın ultrasonografisinde karaciğer ekojenitesinin normal olduğu ve herhangi bir patolojik bulgunun saptanmadığı rapor edilmiştir. Fulminan hepatit düşünülen olgunun etyolojiye yönelik incelemelerinde (viral, otoimmün, metabolik, vasküler) herhangi bir neden saptanamamıştır. Splenomegalisi olmamasına rağmen pansitopeni dikkati çekmiş ve olası bir kemik iliği patolojisini aydınlatmak amacıyla kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmış, HFS tespit edilmiş ve herhangi bir hematolojik malignite saptanmamıştır (Resim 1). HFS'a yol açabilen başlıca viral nedenler (HBV, HCV, HAV, CMV, EBV, adenovirüs, Parvovirus-B19) araştırılmış ancak negatif bulunmuştur. Yapılan torakoabdominal bilgisayarlı tomografide maliniteyi düşündürecek herhangi bir patolojik lezyon saptanmamıştır. Tekrarlanan kan ve idrar kültürlerinde üreme olmamıştır. Ailesel bir hematolojik



Resim 1. Kemik iliğinde eritrositleri fagosite etmiş makrofaj görülmektedir (HE X 400)

hastalık hikayesi de olmayan olguda HFS'un etyolojisi aydınlatılamamıştır. 5 gün boyunca intravenöz immunglobulin (400 mg/kg/gün) de uygulanan olgu tüm destek tedavilerine rağmen yatışının 12. gününde kaybedilmiştir. Yapılan postmortem karaciğer biyopsisinde karaciğerde de hemofagositoz saptanmıştır (Resim 2).



Resim 2. Kupffer hücresi içinde eritrofagositoz (Giemza X 400)

TARTIŞMA

HFS nadir görülen bir sendromdur (2). Oldukça çeşitli semptom, klinik ve laboratuvar bulgusu olabilmesine karşın bu bulguların hiç birisi tanı için spesifik değildir. HFS tanısı için 5 parametreye gereksinim vardır: Ateş, splenomegali, bisitopeni ya da pansitopeni, hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi ve hemofagositozun saptanması (10). Bunlar dışında serum transaminaz yüksekliği, laktat dehidrogenaz, bilirubin ve

ferritin değerlerinde yükselme ve hipokolesterolemi gibi bulgulara da rastlanabilir.

Bizim olgumuzda splenomegali olmamasına rağmen, 38.5 dereceden yüksek ateş ve pansitopeni olması, kemik iliğinde hemofagositoz saptanması ile HFS tanısı konmuştur. Trigliserid ve fibrinojen ölçümleri yapılmamıştır. Postmortem karaciğer biyopsisinde de hemofagositoz saptanması tanımızı doğrulamıştır.

Makrofajlar tarafından fagosite edilmiş hematopoetik hücreler, histolojik olarak sıklıkla kemik iliği, lenf nodları, karaciğer ve dalakta gösterilebilir. Ancak tüm organların da sitolojik olarak benign olmalarına rağmen aktif fagositoz gösteren lenfositik hücreler tarafında infiltre edilmeleri mümkündür.

HFS primer veya sekonder olabilir. Primer HFS otozomal resesif geçiş gösterir ve sorumlu gen 9. ve 10. kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir (11). Sekonder HFS'un en sık nedeni başta viral olmak üzere enfeksiyonlardır. Maliniteler ikinci sırada yer alırken nadiren kollajen doku hastalıkları ve başta antiepileptikler olmak üzere bazı ilaçlar da HFS'a yol açabilirler (4). Karaciğer transplantasyonundan sonra da nedeni açıklanamayan HFS olgusu bildirilmiştir (12). Bir çalışmada, 219 HFS'lu olgunun 163'ünde HFS'u tetikleyen organizma saptanabilmiş, Epstein-Barr virüs enfeksiyonu 121 olgu ile başı çekmiştir (13). Aynı çalışmada diğer sık tanımlanan virüsler sitomegalovirüs, adenovirüs, parvovirüs ve varizellazoster virüs olmuş ayrıca 11 olguda bakteriyel, 2 olguda fungal ve bir olguda da leşmanyasis bildirilmiştir.

Olgumuzda ailesel bir hematolojik hastalık veya nedeni saptanamayan bir ölüm hikayesi olmaması, saptanan HFS'un daha çok sekonder olabileceğini düşündürmüştür. Ancak sekonder HFS'a yol açabilecek sık nedenler araştırılmış ve HFS etyolojisi aydınlatılamamıştır.

HFS'un patogenezi halen çözülememiştir. Ancak enfeksiyonlara, malinitelere ve otoimmün faktörlere karşı T-lenfositlerden salınan sitokinlerin monosit-makrofaj sistem aktivitesini artırarak bu tabloya yol açtıkları düşünülmektedir. HFS tanılı olgularda T- lenfosit kaynaklı interlökin-2, TNF-alfa, interferon-gama gibi sitokinlerin yüksek düzeylerde saptanmış olması bu düşüncüyü desteklemektedir (14). Bu nedenle immünsüprese olmayan veya altta yatan bir enfeksiyöz ajan saptanmamış olgularda aşırı aktive olmuş lenfositlere ve makrofajlara karşı kemoterapi başlanması

önerilmektedir. Kemoterapötiklerden özellikle makrofajlar için toksik olan etoposid ve deksametazonun etkili olduğu bildirilmiştir (15). Diğer taraftan HFS'u tetikleyen altta yatan bir enfeksiyöz ajan tespit edildiğinde, antienfeksiyöz (antiviral, antibakteriyel, antifungal, antiparaziter) ajanlar tedaviyi oluşturacaktır. Ancak birçok HFS'lu olguda spesifik tedavi mümkün olmamaktadır. Altta yatan enfeksiyöz bir ajan tespit edilmeyen immünsuprese olgularda diğer tedavi seçenekleri ise intravenöz immünglobulin, koloni stimüle edici faktör, plazmaferez ve kemik iliği transplantasyonudur. Karaciğer transplantasyonundan sonra ve immünsüpresif tedavi altındayken bir olguda

gelişen HFS'un intravenöz immünglobulin, koloni stimüle edici faktör ve plazmaferez ile tamamen düzeldiği bildirilmiştir (12). Bizim olgumuzda da intravenöz immünglobulin tedavisi uygulanmış, yanıt alınamamıştır. Diğer tedavi seçenekleri planlanmış ancak olgu bu sırada kaybedilmiştir.

Sonuç olarak hemofagositik sendrom fulminan hepatite eşlik edebilir. Bu birliktelikteki sebep-sonuç ilişkisi açık değildir. Bizim olgumuzda olduğu gibi, splenomegalinin olmaması HFS tanısından uzaklaştırmamalıdır. Tanıda gecikildiği zaman prognozu son derece kötü olan HFS tanısı mümkün olan en kısa sürede konulmalı, tedavisi ise altta yatan etyolojiye göre yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Henter JI, Elinder G, Ost A, abd FHL Study Group of Histiocytic Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; 18: 29-33.
2. Oren H, Gulen H, Ucar C, et al. Successful treatment of infection associated hemophagocytic syndrome with intravenous immunglobulin. *Turk J Haematol* 2003; 20(2): 95-9.
3. Parizhskaya M, Reyes J and Jaffe R. Hemophagocytic syndrome presenting as acute hepatic failure in two infants: Clinical overlap with neonatal hemochromatosis. *Pediatric and Developmental Pathology* 1999; 2: 360-6.
4. Su JJ, Wang CH, Cheng AL, et al. Hemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus associated T-lymphoproliferative disorders: Disease spectrum, pathogenesis, and management. *Leuk Lymphoma* 1995; 19: 401-6.
5. 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(2): 256-64.
6. King PD, Diaz-Arias AA, et al. Reactive hemophagocytic syndrome simulating acute hepatitis. A case due to hepatic peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19(3): 234-7.
7. Faurshou M, Nielsen OJ, Hansen PB, et al. Fatal virus-associated hemophagocytic syndrome associated with coexistent chronic active hepatitis B and acute hepatitis C virus infection. *American Journal of Hematology* 1999; 61: 135-8.
8. Wu CS, Chang KY, Dunn P, et al. Acute hepatitis A with coexistent hepatitis C virus infection presenting as a virus-associated hemophagocytic syndrome: a case report. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(7): 1187-8.
9. Watanabe M, Shibuya A, Okuno J, et al. Hepatitis A virus infection associated with hemophagocytic syndrome: report of two cases. *Intern Med* 2002; 41(12): 1188-92.
10. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991; 18: 29-33.
11. Dofoureg-Lagelouse R, Jabado N, Le Diest F, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis to 10q21-22 and evidence for heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 172-9.
12. Z. Karasu, M. Kilic, S. Cagirgan, et al. Hemophagocytic syndrome after living-related liver transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2003; 35: 1482-4.
13. Gritta J, Shinsaku I, Goran EI, et al. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 435.
14. Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S, et al. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15: 92-8.
15. Henter JI, Arico M, Elinder G, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 417-33.