

## Hemofagositik lenfohistiositozda santral sinir sistemi komplikasyonları

### Central nervous system complications in hemophagocytic lymphohistiocytosis

Mervan Bekdaş<sup>1</sup>, Sevil Bilir Göksüğü<sup>1</sup>, Fatih Demirciođlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

<sup>2</sup> Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/Onkolojisi Bilim Dalı, Bolu

**Yazışma adresi:** Mervan Bekdaş, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Bolu, TÜRKİYE e-mail:merbek14@yahoo.com

Telefon:03742534656 Fax:03742534615

**Geliş tarihi / Received:** 10.09.2013

**Kabul tarihi / Accepted:** 07.04.2014

### Öz

Hemofagositik lenfohistiositoz, çok sayıda sistemi etkileyen, nadir görülen bir hastalıktır. Santral sinir sistemi tutulumu, prognozu etkilemesi ve ciddi sekel oluşturma riski nedeniyle çok önemlidir. Hemofagositik lenfohistiositozun santral sinir sistemi tutulumu ilişkili nörolojik bulgu ve komplikasyonların sıklıkları, özellikleri, morbidite ve mortaliteye etkisini irdeleyen yayın sayısı azdır. Bu yazıda, hemofagositik lenfohistiositozun santral sinir sistemi tutulumu ile ilişkili klinik tabloya dikkat çekmek istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Hemofagositik lenfohistiositoz, çocuk, santral sinir sistemi

### Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a rare disease, affecting multiple systems. Central nervous system involvement is very important because of the effect on the prognosis. Arising neurological symptoms as a result of this involvement are included in some publications, but the number of publications related to their frequency, characteristics, and relations with morbidity and mortality is rare. In this article, we wanted to attract attention to the picture of the central nervous system involvement as a result of hemophagocytic lymphohistiocytosis.

**Key Words:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis, child, central nervous system

### Giriş

Hemofagositik lenfohistiositoz (HLH), T hücre ve histiositlerin (makrofajlar, dendiritik hücreler) kontrolsüz proliferasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ile karakterize bir immün sistem bozukluğudur (1). Temel patofizyolojik mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte aşırı salgılanan pro-inflamatuvar sitokinlerin, yetersiz sitolitik

aktivite nedeniyle lenfosit ve histiositleri sürekli olarak uyardıkları kabul edilmektedir (2). Antijenik uyarıyla ortaya çıkan bu kontrolsüz ve inefektif immün cevap interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$ , interlökin (IL)-6, IL-10, makrofaj inflamatuvar protein a gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı miktarda salgılanmasına neden olmaktadır, bu etki ile retikuloendotelial sistem boyunca eritrosit, lökosit ve trombositler histiositler

tarafından fagosite edilmekte ve HLH'nin klinik tablosu ortaya çıkmaktadır (3-7). Sağlıklı bir immün sistem uyarıldığında, sitotoksik T lenfositler ve histiositler aktifleşir, salınan sitokinler ve kemokinler sayesinde enfekte hücre yok edilir ve antijenin ortadan kalkması ile immün cevap sonlanır. HLH'de ise sitolitik etkiden sorumlu genlerdeki mutasyonlar nedeniyle bu fonksiyon yerine getirilememekte ve immün sistem sürekli olarak uyarılmaktadır. Hastalığın primer (ailevi) ve sekonder formları bulunmaktadır. Tedavi edilmeyen primer vakalarda mortalite %100 iken, agresif tedavilere rağmen her iki formda mortalite hala yüksektir (8).

### **Primer (Familial) Hemofagositik Lenfhistiositoz**

Primer (Familial) hemofagositik lenfhistiositoz (FHL), otosomal resesif olarak kalıtılmakta ve sıklığının 50.000 canlı doğumda bir olduğu ifade edilmektedir (9). Ancak akraba evliliğinin yüksek olması nedeniyle, bu hastalığın ülkemizdeki sıklığının 7.5/10.000 gibi daha sık olduğu saptanmıştır (10). FHL'de lenfosit sitotoksitesinde hem enfekte hücrelere ve hem de antijen sunan hücrelere karşı gelişmektedir. Antijen sunan hücrelerin eliminasyonu T hücre aracılıklı immün cevapların sınırlandırılmasında negatif feedback etkisi sağlar. Özellikle sitotoksik T lenfositlerinin hastalığın patogenezinde doğal öldürücü (NK) hücrelerden daha önemli olduğu kabul edilmektedir (11). Etkin sitotoksik aktivite yokluğunda, antijen sunan hücreler sürekli olarak sitotoksik T lenfositlerini uyarmakta, bu da IFN- $\gamma$  gibi makrofaj aktivasyonunda anahtar rol oynayan sitokinlerin üretilmesine yolaçmaktadır (12). Aktive edilmiş T lenfositleri ve makrofajlar karaciğer, dalak, kemik iliği ve beyin gibi organları infiltre etmesi yanında daha fazla sitokin salgılayarak hastanın bir kısır döngünün içine

girmesine neden olmaktadır.

FHL çoğunlukla hayatın ilk aylarında klinik bulgu vermektedir. Hastaların sadece % 20'si 2 yaşından büyüktür, bunun yanında adölesan veya erişkin döneme kadar bulgu vermeyen olgular da bulunmaktadır (8,13,14). FHL perforin, syntaxin, UNC-13-4, UNC 18-2 mutasyonları yanında, Chediak-Higashi sendromu, Griscelli sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu, X-linked lenfoproliferatif sendrom, ciddi kombine immün yetersizlik sendromu ve lizinürik protein intoleransı ile ilişkilidir (15). Hastalığın bu formu spontan olarak veya enfeksiyonların tetikleme ile ortaya çıkabilmektedir (16).

FHL'nin bugüne kadar beş farklı formu ve dört farklı gen mutasyonu tariflenmiştir. Bu tariflenenler FHL vakalarının %90'nını kapsamaktadır (17) (Tablo 1). Tanımlanan bu genler perforin, MUNC13-4, syntaxin-11 and MUNC18-2 gibi lenfosit sitotoksitesinde anahtar rol oynayan proteinleri kodlamaktadır (18). Bu mutasyonların en sık saptananı perforindir. Perforin mutasyonu tüm HLH olgularının %15-50'sinde tespit edilmektedir (19). Perforindeki mutasyon, NK hücrelerin aktivasyonunda azalmaya neden olmaktadır. NK hücreler aktive olduğunda perforin ve granzim içeren granülleri salgılar, bu granüller hedef hücre membranında oluşturdukları gözenekler sayesinde osmotik lizis, protein yıkımı ve apoptozise yol açarlar (20). Perforin gen defekti, enfekte hedef hücrenin ortadan kaldırılamaması ve aşırı sitokin üretimine yol açmaktadır. MUNC13-4 gen mutasyonu ise olguların yaklaşık %30'unda tespit edilmektedir. Hastalığın bu tipinde sitolitik granüllerin ekzositoz ile sekresyonunda defekt bulunmakta olup, santral sinir sistemi tutulumu daha fazla oranda saptanmaktadır (21). Syntaxin 11 gen mutasyonu ise olguların yaklaşık %10'unda tespit edilmektedir. Hastalığın ortaya

çıkmasına neden olan defekt kesin olarak bilinmese de intraselüler membran yapıları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu mutasyonu olan hastalarda miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi daha sık oranda tespit edilmektedir (22). STXBP2 geninin nötrofil (23), T hücreleri, NK hücre ve monosit (24) içindeki hücre içi granülleri kontrol etmede önemli görevleri olduğu kabul edilmektedir. Daha nadir olarak görülen STXBP2 gen mutasyonuna sahip olgularda ise kolit, kanama bozuklukları ve hipogamaglobulinemi gibi farklı tablolar daha sık oranda görülmektedir (24,25).

### **Sekonder Hemofagositik Lenfhistiositoz**

Hastalığa neden olan genetik mutasyonların saptanamadığı, ailevi hastalık gibi genetik predispozisyon için güçlü bulguların olmadığı, sıklıkla ileri yaştaki hastalarda enfeksiyon, malignite, metabolik bozukluklar zemininde ortaya çıkan olgular sekonder HLH olarak adlandırılmaktadır. Sıklığı ile ilgili kesin bilgiler bulunmamakla birlikte, FHL'den daha sık olduğu düşünülmektedir (26). Bir erişkin çalışmasında yılda 100.000 yetişkin başına 0.36 malignite ilişkili HLH vakası bildirilmiştir (27).

Sekonder HLH'nin patogenezi daha tam olarak anlaşılamamıştır. Sitotoksik lenfosit, degranülasyon ve sitotoksikite çoğu olguda normal saptanmaktadır (28). Ancak antijen sunan hücre ve sitotoksik T lenfosit arasındaki denge, artan antijen sunan hücre aktivasyonu nedeniyle bozulmaktadır. Ayrıca, hücre içi patojenlerin toll-like reseptörler vasıtasıyla doğrudan antijen sunan hücreleri aktive ederek tablonun ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (29).

Sekonder HLH viral, bakteriyel, fungal ve parazitik enfeksiyonlar (30), otoimmün hastalıklar (31), oto-inflamatuvar hastalıklar (31) veya maligniteler (32) zemininde ortaya çıkabilmektedir. Her yaşta görülebilmekle

birlikte, en çok çocukluk döneminde görülmektedir (30,33).

Bazı hastalarda enfeksiyonun tedavisi ile saptanan HLH tablosundaki iyileşme, olayın altta yatan bir enfeksiyona sekonder olduğunu düşündürmektedir. Ancak HLH'li hastalarda enfeksiyon saptanması primer veya sekonder ayırımı için yeterli değildir, çünkü enfeksiyonlar her iki formun ortaya çıkmasına neden olabilirler. Ayrıca HLH'nin kendisi, sebep olduğu immünite bozukluğu nedeniyle de sekonder enfeksiyonlara yol açabilmektedir.

### **Merkezi sinir sistemi tutulumu**

HLH'de tanı anında veya tedavi sırasında tutulan organların en önemlilerinden biri de, merkezi sinir sistemidir (MSS) (34-36). MSS tutulumu hem morbidite hem de mortaliteyi artırarak hastalığın seyrini etkileyebilmektedir. Bu nedenle hastalığın kliniğini oluşturan temel bulgular yanında, eşlik eden nörolojik semptomların iyi bilinmesi tanının erken konulmasına yol açacaktır.

HLH'ye bağlı MSS tutulumunda üç farklı nöropatolojik değişiklik saptanmaktadır:

Evre 1: Lenfosit ve histiositlerin leptomeningeal infiltrasyonu, Evre 2: Perivasküler infiltrasyon ile birlikte komşu parankimin tutulumu, Evre 3: Lenfositler ve histiositlerin masif doku infiltrasyonu ve doku nekrozu varlığı ile karakterizedir (34).

Beyin dokusunu infiltre eden histiositler ve lenfositler tarafından myelindeki değişikliklerden sorumlu olan başta TNF- $\alpha$  gibi değişik sitokin ve nörotoksik faktörler salgılanmaktadır. Yine bu hücrelerce aktive edilen beyin makrofajları ve astrositler nörotoksik glutamat ve serbest radikalleri salgılamaktadır (37). Ayrıca, solüble IL-2 reseptör (sCD25) düzeyindeki artış HLH klinik bulgularının ortaya çıkması yanında, santral sinir sistemi tutulumu açısından da önemlidir (38). MSS tutulumunda primer olarak beyaz cevher

etkilenmektedir, bununla beraber parenkimal nekroz ve fokal demiyelinizasyon da meydana gelebilmektedir (34).

HLH'li hastalarda MSS tutulumu, farklı çalışmalarda %10 ile %73 oranında rapor edilmektedir (35,39-41). Hastalığın klinik tablosu oturduktan sonra ortaya çıkan MSS bulgularının gözden kaçırılması zordur. Ancak bazen MSS semptomları, hastalığın başlangıç bulguları olabilmektedir (42). Başvuru anında hematolojik tutulumu olmayan ve sadece nörolojik bulguları olan bu olgularda tanı oldukça güçtür. Bu hastalarda tanı hastalığın sistemik semptomlarının ortaya çıkmasına kadar gecikebilmektedir (36). Tanının gecikmesi tedavinin gecikmesine ve prognozun kötüleşmesine neden olmaktadır. Literatürde progresif MSS semptomları ile seyreden bazı HLH'li vakalarda teşhisin ancak biyopsi ile konulabildiği ifade edilmektedir (43). Bu nedenle uzun süreli kontrol altına alınamayan ateş yakınması ile birlikte bazı MSS bulgularının varlığında ayırıcı tanıda HLH'nin de olabileceğinin düşünülmesi morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Gürgey ve ark. (36) çalışmasında vakaların %18'inin HLH'nin sistemik bulguları olmaksızın, sadece MSS bulguları ile başvurabildiği gösterilmiştir. Horne ve ark. (39) çalışmasında % 37 olguda, Deiva ve ark. (44) çalışmasında % 63 olguda ve Haddad ve ark (35) çalışmasında da %73 olguda tanı anında nörolojik belirti ve bulguların olduğu görülmüştür.

HLH'nin MSS tutulumu tanısı klinik bulgulara, anormal beyin omirilik sıvısı (BOS) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) bulgularına göre konulmaktadır. MSS tutulumu olan hastalar semptomatik veya asemptomatik olabilirler. Semptomatik olan vakalarda tespit edilen klinik

ve laboratuvar bulguların hiçbirisi hastalığa özgü değildir. Hastalar asemptomatik olsa bile, bazı laboratuvar bulgularının sıklıkla tabloya eşlik ettiği gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda nörolojik semptomların sıklığı % 10 ile %46 arasında iken, anormal BOS bulgularının %47 ile %76.5 arasında değişebildiği belirtilmektedir (9, 34, 35, 39, 40, 45-48).

HLH'ye bağlı nörolojik bulgular tanı anında ve zamanla gelişebildiği gibi, HLH tedavisine bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. HLH tedavi protokolü uygulanan vakaların %29'unda nörotoksisite saptanmıştır. Bunlar genellikle siklosporine bağlı gelişen nörotoksisite ve posterior reversible ensefalopati sendromudur (49).

### **Klinik**

Çok farklı klinik tablolarla başvurabilen HLH'li hastalarda tanı klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgulara dayanmaktadır (50). Dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile HLH kliniğinden şüphelenilen vakalarda tanı tablo 2'de gösterildiği gibi laboratuvar sonuçları ile birleştirildiğinde kolayca konabilmektedir.

Hastalığın başlangıç bulguları ateş, hepatomegali, lenfadenopati ve değişik tipte döküntü gibi nonspesifik bir tablo şeklinde olabilmektedir. Splenomegali hastalığın major bulgularındandır. Nötropeniye bağlı gelişen ve antibiyotik tedavisine rağmen devam eden ateş en önemli tanı kriterlerinden birisidir. Tanı konulan her vakada mutlaka ateş şikayeti bulunmaktadır. Hepatit, ödem ve asit daha az saptanan bulgulardır. Anemiye bağlı solukluk, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, ekimoz ilk başvuru anında saptanabilmektedir (51-53). HLH hastaları bazen odağı bilinmeyen ateş (51), hepatit (53), akut karaciğer yetersizliği (54), yenidoğanda hidrops fetalis (55), veno-oklüziv hastalık (56), Kawasaki hastalığı (51), akut solunum yetersizliği (57) ve dissemine intravasküler koagülasyon (58)

gibi klinik tablolarla da başvuruabilmektedir.

HLH'de nörolojik tablo asemptomatik tutulumdan, komaya kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle HLH tanısı konan tüm hastalara, asemptomatik olsa bile, dikkatli bir nörolojik muayene ve lomber ponksiyon (LP) yapılmalı, lüzum halinde ileri radyolojik inceleme düşünölmelidir. Yalnızca tanı anında değil, tedavi sırasında da mental durum veya nörolojik bulgularda saptanan herhangi bir değişiklik, BOS incelemesi dahil tüm ileri laboratuvar incelemelerinin yapılmasını gerektirmektedir (49).

HLH'de MSS tutulumu mevcudiyetinde, klinik olarak başta konvülsiyon olmak üzere bilinç kaybı, meningismus, hipotoni, hemiparezi/tetraparezi, kranial sinir paralizileri ve ataksi gibi tablolar ortaya çıkabilmektedir. Gürgey ve ark. (36) çalışmasında en fazla konvülsiyon olmak üzere, bilinç kaybı, konfüzyon, hemipleji/hemiparezi, nistagmus, opustotonus opistotonus, psikomotor retardasyon ve spastisite görüldüğü ifade edilmiştir. Horne ve ark. (39) çalışmasında da aynı şekilde başta konvülsiyon olmak üzere, meningismus, bilinç bulanıklığı, kranial sinir paralizisi, psikomotor retardasyon, ataksi, irritabilite veya hipotoni gibi nörolojik bulguların görüldüğü bildirilmiştir. Bu veriler ışığında en sık tespit edilen nörolojik yakınmaların konvülsiyon ve bilinç değişikliği olduğu görölmektedir (Tablo 3).

Ensefalopati veya ensefalit de HLH'nin başvuru tabloları olabilmektedir. Literatürde bugüne kadar akut ensefalopati veya ensefalit benzeri tablolar ile başvurup FHL tanısı alan 4 olgu bildirilmiştir (48,59). Bunların ikisinde perforin gen mutasyonu rapor edilirken (59), progresif santral sinir sistemi hastalığı olan iki hastada ise tanı ancak otopsi ile konulabilmiştir (43).

### Laboratuvar

HLH'de en fazla tespit edilen laboratuvar bulguları sitopeni, hiperferritinemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, hipofibrinogenemi, hipertrigliseridemi, hipoalbuminemi ve hiponatremidir (8). Artan sCD25 düzeyi, azalan NK hücre aktivitesi, VLDL artışı ve HDL azalması HLH'li olgularda tespit edilebilen diğer laboratuvar bulgularıdır (60).

Hemofagositoz, hastalığın tanısında önem arz eden bir diğer bulgu olup, vakaların %25 ile %100'ünde dalak, karaciğer, lenf nodları, kemik iliği ve MSS'de saptanabilmektedir (60,61). Hemofagositoz, HLH'nin erken evresinde saptanamayabileceği gibi (52), sistemik inflamatuvar cevap sendromu ve çocukların multiorgan yetersizliği gibi klinik durumlarda da saptanabileceği akılda tutulmalıdır (62,63). Bu nedenle HLH tanısı sadece hemofagositoza dayandırılmamalıdır.

HLH'de en sık görölen MSS bulgularından biri menenjittir. Primer MSS bulguları ile başvuran hastalara yapılan LP'de BOS'ta lökosit ve protein değişiklikleri saptanabilmekte ve menenjit tanısı konulabilmektedir. Ancak enfeksiyöz menenjitten farklı olarak bu vakaların BOS kültüründe herhangi bir etken üretilmemektedir. HLH'li olgularda lökosit ve protein artışı ile giden BOS anomalileri olguların %47 ile %76'sında saptanabilmektedir (42,46) BOS'ta hemofagositoz ise, olguların sadece %24 ile %32'sinde saptanabilmektedir (35,44).

Literatürde HLH'nin MSS tutulumu olduğunda, olguların septik emboli kliniğini taklit eden bulgular ile de başvuruabileceği ifade edilmektedir. Emboli görünümleri sıklıkla korpus kallosum, beyin sapı ve gri cevher olmak üzere, beynin her yerinde multiple odaklar şeklinde görölebilmektedir (64).

Hemoglobin-haptoglobin kompleksi için bir reseptör olan soluble (s) CD163, makrofajların aktivasyonu için bir göstergedir. HLH'deki

sCD163'ün plazma seviyeleri infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve kanserlerde saptananlardan daha yüksektir (65). Aktive T lenfositleri ve dentritik hücreler tarafından üretilen sCD25 ve sCD163 HLH'nin tanı ve takibi için kullanılmaktadır (66).

### Görüntüleme yöntemleri

Beyinde, görüntüleme yöntemleri ile saptanan değişiklikler, klinik bulguların ciddiyetiyle paraleldir. Tablo ilerledikçe görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilen bulgular artmaktadır. MSS tutulumunda saptanan beyin tomografi bulguları, beyin atrofi, fokal hipodansite, genişleyen leptomenjial ve/veya parenkimal lezyonlar, kalsifikasyon, hemoraji ve subdural sıvı toplanması şeklinde olabilmektedir (34,35,57,67).

HLH'de MRI ile daha erken evrede ve daha fazla miktarda bulgu saptanabilmektedir. Deiva ve ark. (44) çalışmasında vakaların %33'ünde, Horne ve ark (39) çalışmasında ise vakaların %36'sında anormal MRI bulguları bildirilmiştir. HLH'de MRI ile diffüz leptomenjial ve perivasküler boyanma, serebral hemisferlerde yamalı alanlar, serebral ve serebellar diffüz parankimal hacim kaybı, çoklu nodüler veya ring tarzında parankimal lezyonlar, beyin ödemi, ventrikülomegali ve periventriküler T2 sinyal değişiklikleri saptanabilmektedir (68,69). Deiva ve ark. (44) çalışmasında anormal MRI bulgularının %80 vakada periventriküler, %60 vakada juxtakortikal, %60 vakada kortikal, %20 vakada korpus kallosum, %20 vakada talamus veya bazal ganglion, %60 vakada infratentorial, %13 vakada beyin sapı ve %60 vakada serebellumda yerleştiği gösterilmiştir.

### Tedavi

HLH, tanı ve tedavisinde büyük zorluklar yaşanan bir hastalıktır. Tedavi hiperinflamasyonun baskılanması, patojen hücrelerin ortadan

kaldırılması, organ fonksiyonlarının normale getirilmesi ve genetik hastalıkları olan bireyler için kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılması gibi yaklaşımları içermelidir (70).

FHL'lı olgularda, özellikle bir yaşın altındaki çocuklarda, klinik çok ağır seyretmekte, etkin tedavi yapılmazsa bu olgular kısa süre içinde kanama, sepsis ve multiorgan yetmezliği ile kaybedilmektedir (37). FHL'de, tedavi edilmediği takdirde yaşama şansı ortalama iki aydır (71). Yalnızca kemoterapi ile 5 yıllık yaşam şansı % 55 olup, tekrarlama ihtimali yüksektir. Bu nedenle bu vakalara KİT uygulanması tek küratif yol olarak gözükmektedir (72). Hastalığa erken tanı konulması ve KİT yapılması hem hastalığın kesin tedavisinin ve hem de nörolojik defisitleri engellemenin en etkili yolu olarak kabul edilmektedir (35,56). FHL tedavisinde HLH-2004 protokolü uygulanmaktadır, ancak sekonder HLH tedavisi için bir uzlaşma bulunmamaktadır. Sıklıkla önerilen alta yatan infeksiyonun tedavisi ve HLH-2004 tedavi protokolünün ilk 8 haftalık tedavinin uygulanmasıdır. Kemoterapiye yanıt alınamayan sekonder HLH'li olgulara KİT yapılması önerilmektedir. İnfeksiyonun neden olduğu bazı hafif vakalarda kortikosteroid ve intravenöz immünglobulin tedavisi yeterli olabilmektedir (73). Başlangıç tedavisinde kullanılan immun supresif ve/veya kemoterapötik ajanlar sitotoksik T lenfositlerini ve makrofajları baskılamayı amaçlamaktadır. Steroidler, sitokin tepkileri azaltarak, dentritik hücrelerin diferansiyasyonunu inhibe ederek ve lenfositler üzerine sitotoksik etki göstererek inflamasyonu inhibe ederler. Siklosporin A doğrudan doğruya sitotoksik T lenfositleri yanı sıra makrofaj fonksiyonu üzerinde etkilidir. Etoposid, antijen sunan hücreler gibi lenfositlerde de apoptoza neden olur. Bir anti-CD52 antikoru olan alemtuzumab, lenfositleri ve antijen sunan hücreleri etkiler (74).

HLH-2004 protokolüne göre nörolojik semptomları, persistan aktif MSS hastalığı ve MSS'de reaktivasyonu olan hastaların tedavisinde siklosporin, etoposid, dexametazon ve intratekal metotrexat kullanılmaktadır. KİT uygun donör bulunur bulunmaz en erken dönemde yapılmalıdır (17). Tedaviye yanıtız vakalarda antitimosit globulin, antiCD52 antikoru (alemtuzumab), anti-CD25 antikoru (daklizumab), anti-TNF antikoru (infiximab), plazma exchange ve yüksek doz metilprednizolon tedavilerinin kullanılması önerilmektedir (50,70,75). İntratekal metotreksat ve steroid hastalığın MSS tulumuna yöneliktir (74).

Yüksek seviyedeki sitokinler başta beyin olmak üzere çok sayıda organı tahrip etmektedir. Sitokin fırtınasının olduğu HLH'nin erken döneminde başlatılan siklosporin A tedavisi bu etkileri engelleyebilmektedir. Siklosporin A'nın nörotoksik etkilerini azaltmak için dozunun karaciğer fonksiyonlarına göre titre edilmesi gereklidir (70). Genelde kabul edilen görüş siklosporin A tedavisinin erken evrede başlatılmasıdır. Bununla beraber siklosporin A'nın erken evrede kullanılmasının MSS hasarını arttıracaklarını ileri süren çalışmalarda bulunmaktadır (49).

### **Kötü prognoz kriterleri**

HLH, kliniği ne kadar erken yaşta başlarsa prognozu o oranda kötü olmaktadır (76). Tedaviye dirençli sekonder HLH vakalarında da prognoz kötü seyretmektedir. Tanı anında hiperbilirubinemi, trombositopeni, hiperferritinemi ve beyin omurilik sıvısında pleositoz saptanması, tedavi başladıktan sonra ise persiste eden trombositopeni ve ateş, hemoglobin veya fibrinojen seviyelerinin normale gelmesindeki gecikmeler HLH'nin erken ölüm için önemli risk faktörleri olarak kabul

edilmektedir (77).

### **Nörolojik sekeller ve mortalite**

Son 2 dekatta bu hastalara uygulanan sitolitik ve immunsupresif ilaçlar ve KİT sayesinde yaşam şansı % 60'lara kadar ulaşmıştır (70). Ancak tanı ve tedavideki tüm ilerlemelere rağmen hastaların %40 ile %60'ında tedaviye yanıt alınamamakta ve hastalar infeksiyon, kanama ya da tedavi sürecindeki komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir (72,78).

HLH'nin başvuru nedeninin nörolojik bulgular olması, morbidite ve mortaliteyi arttıran bir etkidir. Hastalığın nörolojik bulgular ile başladığı vakalarda mortalite %48 iken, hastalığın başlangıcında nörolojik bulguların olmadığı vakalarda mortalite %24 olarak saptanmıştır. Bu hastaların iyileştikten sonra sekelleri de ağır olabilmektedir. Hastalığın nörolojik bulgular ile başladığı vakalardan hayatta kalanların %27'sinde ciddi nörolojik sekel saptanırken, diğerlerinin ise sadece %8'inde ciddi nörolojik sekel saptanmıştır. Hastalığın nörolojik bulgular ile başladığı vakalardan hayatta kalan çocukların %33'ünde okulda orta dereceli öğrenme güçlüğü saptanırken, diğerlerinin ise sadece %8'inde böyle bir patoloji saptanmıştır (44).

Sonuç olarak, HLH vakalarının MSS bulguları ile başvurabileceği akılda tutulmalıdır. En sık tespit edilen nörolojik semptomlar konvülsiyon ve bilinç değişiklikleridir. HLH düşünülen olgular dikkatli bir anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmelidir. FHL düşünülen olgulara genetik analiz yapılmalıdır. Klinisyen, hastalığın erken teşhisini koyabilirse nörolojik sekelleri azaltabilir. Bu sayede hastalığın sebep olabileceği morbidite ve mortalite oranları da azaltılabilir.

**Tablo 1:** Primer HLH tipleri ve özellikleri (17)

Tip	Genetik defekt	Kodlanan protein	İşlev
FHLH1	Gen lokusu belli ancak gen bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
FHLH2	Perforin1	Perforin	Vezikül içeriği
FHLH3	UNC13D	Munc13-4	Vezikül iteklemesi
FHLH4	STX11	Syntaxin11	Vezikül bağlanma ve birleşmesi
FHLH5	STXBP2	Munc18-2	Vezikül bağlanma ve birleşmesi

**Tablo 2:** HLH tanı kriterleri (50).

1. HLH ile uyumlu moleküler tanı veya X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom
2. Ya da aşağıdaki kriterlerden en az 3 tanesi <ol style="list-style-type: none"><li>Ateş</li><li>Splenomegali</li><li>Periferik kanda <math>\geq 2</math> sitopeni</li><li>Hepatit</li></ol>
3. Ve aşağıdaki kriterlerden en az 1 tanesi <ol style="list-style-type: none"><li>Hemofagositoz</li><li>Ferritin yüksekliği</li><li>Yaşa bağlı soluble interlökin-2 receptor (CD25)</li><li>Düşük doğal öldürücü hücre aktivitesi</li></ol>
4. Diğer destekleyici bulgular <ol style="list-style-type: none"><li>Hipertrigliseridemi</li><li>Hipofibrinojenemi</li><li>Hiponatremi</li></ol>



**Tablo 3:** HLH’li olgularda saptanan saptanan nörolojik bulgular

Özellikler (%)	Henter ve ark (34) (n=23)	Haddad ve ark (35) (n=16)	Gürgey ve ark (36) (n=15)	Horne ve ark (39) (n=193)	Yang ve ark (40) (n=43)
Konvülziyon	34.7	43.7	60	11.9	18.6
Bilinç kaybı	21.7	50	33.3		
Konfüzyon		6.2	33.3	3.6	
Hemipleji/ hemiparezi		6.2	20	0.5	4.6
Nistagmus	4.3		13.3		
Opustotonus	4.3		13.3		
Psikomotor retardasyon	8.6		13.3	3.1	
Spastisite	4.3		6.6	0.5	
Ense sertliği	21.7	6.2	6.6		
Hipotoni	4.3			2	
Ataksi	4.3	18.7		2	6.9
Kranial sinir paralizi	17.3			3.1	4.6

**Kaynaklar**

1)Imashuku S, Teramura T, Morimoto A, et al. Recent developments in the management of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1437-48  
 2)Imashuku S, Hibi S, Sako M, et al. Soluble interleukin-2 receptor: a useful prognostic factor for patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1995, 86:4706-711)  
 3)Ravelli A: Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:548-52  
 4)Osugi Y, Hara J, Tagawa S, et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89:4100-3  
 5)Teruya-Feldstein J, Setsuda J, Yao X, et al. MIP-1 expression in tissues from patients with hemophagocytic syndrome. *Lab Invest* 1999;79:1583-90  
 6)Schneider EM, Lorenz I, Müller-Rosenberger M, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytolysis but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis. *Blood* 2002;100:2891-8  
 7)Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004;124:4-14

8)Janka GE: Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007;21:245-53  
 9)Henter JI, Elinder G. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:428-35  
 10)Gurgey A, Gogus S, Ozyurek E et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:367-71  
 11)Behrens EM, Canna SW, Slade K, et al: Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *J Clin Invest* 2011;121:2264-771)  
 12)De Saint Basile G, Fischer A. Defective cytotoxic granule-mediated cell death pathway impairs T lymphocyte homeostasis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:436-45  
 13)Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al: Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:5794-98  
 14)Clementi R, Emmi L, Maccario R, et al. Adult onset and atypical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in siblings carrying PRF1 mutations. *Blood* 2002;100:2266-67  
 15)Ansuini V, Rigante D, Esposito S. Debate around

infection- dependent hemophagocytic syndrome in paediatrics. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:15-23  
 16)Henter JI, Ehrnst A, Andersson J, Elinder G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infections. *Acta Paediatr* 1993;82:369- 72  
 17)Rajagopala S, Singh N. Diagnosing and treating hemophagocytic lymphohistiocytosis in the tropics: Systematic review from the indian subcontinent. *Acta Medica Academica* 2012;41:161-174  
 18)De Saint Basile G, Menasche G, Fischer A. Molecular mechanisms of biogenesis and exocytosis of cytotoxic granules. *Nat Rev Immunol* 2010;10:568-79  
 19)Katano H, Cohen JI. Perforin and lymphohistiocytic proliferative disorders. *Br J Haematol* 2005;128:739-50  
 20)Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957-9  
 21)Menasche G, Feldmann J, Fischer A, et al. Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link between lymphocyte cytotoxicity and homeostasis. *Immunol Rev* 2005;203:165-79  
 22)Zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet* 2005;14:827-34

- 23) Brochetta C, Vita F, Tiwari N, et al. Involvement of Munc18 isoforms in the regulation of granule exocytosis in neutrophils. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008;1783:1781-91
- 24) Zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *Am J Hum Genet* 2009;85:482-92
- Meeths M,
- 25) Entesarian M, Al-Herz W, et al. Spectrum of clinical presentations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 patients with mutations in STXBP2. *Blood.* 2010;116:2635-43
- 26) Janka G: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: when the immune system runs amok. *Klin Padiatr* 2009;221:278-285
- 27) Machaczka M, Vaktas J, Klimkowska M, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma* 2011;52:613-191
- 28) Bryceon YT, Pende D, Maul-Pavicic A, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood* 2012;119:2754-63
- 29) Lartigue A, Courville P, Auquit I, et al. Role of TLR9 in anti-nucleosome and anti-DNA antibody production in lpr mutation-induced murine lupus. *J Immunol* 2006;177:1349-54
- 30) Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601-8
- 31) Rigante D, De Rosa G, Bertoni B, et al. Large pericardial effusion requiring pericardiocentesis as cardinal sign of macrophage activation syndrome in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27:767-70
- 32) Janka G, Imashuku S, Elinder G, et al. Infection and malignancy associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435-44
- 33) Wong K, Chan JK. Reactive hemophagocytic syndrome—a clinicopathologic study of 40 patients in an oriental population. *Am J Med* 1992;93:177-80
- 34) Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Padiatr* 1997;130:358-65
- 35) Haddad E, Sulis ML, Jabado N, et al. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997;89:794-8001
- 36) Gurgey A, Aytac S, Balta G, et al. Lymphohistiocytosis Central Nervous System Involvement in Turkish Children With Primary Hemophagocytic. *J Child Neurol* 2008;23:1293-99
- 37) Janabi N, Chabrier S, Tardieu M. Endogenous nitric oxide activates prostaglandin F2a production in human microglial cells but not in astrocytes. *J Immunol* 1996;157:2129
- 38) Ören H. Hemofagositik Sendrom. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2007;1:7-13
- 39) Horne A, Trottestam H, Aricò M, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008;140:327-35
- 40) Yang S, Zhang L, Jia C, et al. Frequency and development of CNS involvement in Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:408-15
- 41) Janka GE. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur tion of graft failure by a monoclonal antibody (anti-LFA-1-CD11a). *J Padiatr* 1983;140:221
- Tardieu M,
- 42) Lacroix C, Neven B, et al. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 2005;106:40-42
- 43) Rostasy K, Kolb R, Pohl D, et al. CNS disease as the main manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in two children. *Neuropediatrics* 2004;35:45-91
- 44) Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology* 2012;78:1150-56
- Kim MM
- 45) Yum MS, Choi HW, et al. Central nervous system (CNS) involvement is a critical prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Hematol* 2012;47:273-80
- 46) Hirst WJ, Layton DM, Singh S, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: experience at two U.K. centres. *Br J Haematol* 1994;88:731-39
- Ramachandran B,
- 47) Balasubramanian S, Abhishek N, et al. Profile of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children in a tertiary care hospital in India. *Indian Padiatr* 2011;48:31-5
- 48) Kieslich M, Vecchi M, Driever PH, et al. Acute encephalopathy as a primary manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:555-58
- 49) Thompson PA, Allen CE, Horton T, et al. Severe neurologic sideeffects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:621-5
- 50) Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:127-31
- 51) Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003;36:306-121
- 52) Arico M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996;10:197-203
- 53) Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:424-28
- 54) Ost A, Nilsson-Ardnor S, Henter JI. Autopsy findings in 27 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Histopathology* 1998;32:310-16
- 55) Stapp J, Wilkerson S, Stewart D, et al. Fulminant neonatal liver failure in siblings: probable congenital hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9:239-44
- 56) Ouachee-Chardin M, Elie C, De Saint BG, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics.* 2006;117:e743-e750
- 57) Fitzgerald N, McClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol* 2003;33:392-401
- 58) Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003;36:306-12
- 59) Feldmann J, Menasche G, Callebaut I, et al. Severe and progressive encephalitis as a presenting manifestation of a novel missense perforin mutation and impaired cytolytic activity. *Blood* 2005;105:2658-631
- 60) Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, et al. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin Exper Immunol* 2011;163: 271-83
- 61) Gupta A, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:192-94
- 62) Kuwata K, Yamada S, Kinuwaki E, et al. Peripheral hemophagocytosis: an early indicator of advanced systemic inflammatory response syndrome/hemophagocytic syndrome. *Shock* 2006;25:344-50
- 63) Gauvin F, Toledano B, Champagne J, et al. Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2000;28:3341-45
- 64) Turtzo LC, Lin DDM, Hartung H, et al. A Neurologic Presentation of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Which Mimicked Septic Emboli to the Brain. *J Child Neurol* 2007;22:863-64
- 65) Schaer DJ, Schleiffenbaum B, Kurrer M, et al. Soluble hemoglobin-haptoglobin scavenger receptor CD163 as a lineage-specific marker in the reactive hemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol* 2005;74:6-10
- 66) Blessing J, Prada A, Siegel DM, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor a-chain in macrophage activation syndrome and unrelated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:965-711
- 67) Rooms L, Fitzgerald N, McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis masquerading as child abuse: presentation of three cases and review of central nervous system findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics* 2003;111:636-40
- 68) Chung TW. CNS involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: CT and MR findings. *Korean J*

Radiol 2007;8:78-81

69)Goo HW, Weon YC. A spectrum of neuroradiological findings in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol* 2007;37:1110-17

70)Tang YM, Xu XJ. Advances in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Pathogenesis, Early Diagnosis/Differential Diagnosis, and Treatment. *The Scientific World J* 2011;11:697-708

71)Munoz Ruano MM, Castillo M. Brain CT and MR imaging in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AJR Am J Roentgenol*

1998;170:802-5

72)Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041-52

73)Bör Ö. Çocukluk Çağında Hemofagositik Sendromlar. *Güncel Pediatri* 2006;4:100-1

74)Bode SFN, Lehberg K, Maul-Pavicic A, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Research&Therapy* 2012;14:213-16

75)Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical

features, pathogenesis and therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:137-541)

76)Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;166:95-109

77)Trottestam H, Berglof E, Horne A, et al. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr* 2011;101:313-18

78)Sung L, King SM, Carcao M, et al. Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:550-54