

# Hemofagositik Lenfhistiyositozis

Özcan Bör

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Doç.Dr.

Hemofagositik lenfhistiyositozis (HLH) nadir görülen fatal seyirli bir fenomendir. Hemofagotizle karakterize malign olmayan immün regülasyon bozukluğudur. T lenfositler ve makrofajların kontrol edilemeyen aktivasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin (İnterferon gama, interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrozis faktör gibi) aşırı üretimi vardır. Primer (ailesel) ve sekonder HLH olmak üzere iki tipi olmakla beraber klinik bulgular aynıdır. Ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni, lenfadenopati en sık görülen bulgulardır (1-4). Ailesel HLH otosomal resesif kalıtım göstermekte ve genellikle süt çocukluğu döneminde görülmektedir. Sekonder HLH ise daha çok viral infeksiyonlar sonucu oluşmaktadır. Bu nedenle "virus assosiyel hemofagositik sendrom" olarak tanımlanmıştır. Bakteriyal, fungal veya protozoal infeksiyonların da HLH'ye neden olduğu görülünce "infeksiyon assosiyel hemofagositik sendrom" olarak isimlendirilmiştir. Sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit gibi kollajen doku hastalıklarına bağlı gelişen makrofaj aktivasyon sendromu, sekonder HLH içinde yer almaktadır. Bazı immün yetmezlikler ve malignansiler de HLH'ye neden olmaktadır (1-7).

## Patofizyoloji

HLH'de kemik iliği, karaciğer, dalak, lenf düğümü, deri gibi dokularda monosit, makrofaj, histiosit aktivasyonu ve proliferasyonu sonucu lökosit, eritrosit ve trombositlerin fagositozu ile klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Bu kontrol edilemeyen aktivasyon malign değildir. HLH'nin altta yatan patofizyolojisi son yıllarda tanımlanmıştır. Kabul edilen görüş; immünojen hücrelerin yetersiz apoptozisi ve makrofaj aktivasyonu ile aktive T hücrelerin proliferasyonu sonucu uygunsuz immün reaksiyon oluşmasıdır. Kesin mekanizma açık değildir (8-11). Özellikle ailesel HLH'da perforin gen mutasyonu sonucu "natural killer" (NK) hücrelerin aktivasyonunda azalma sorumlu tutulmaktadır. Perforin, 10q22 gen lokalizasyonunda, sitotoksik hücrelerin granüllerde bulunan major sitotoksik proteinlerden biridir. NK hücreler aktive olduğunda perforin ve "granzyme" içeren granülleri salgılayarak hedef hücre membranında gözenekler oluşturur, osmotik lizise ve protein yıkımına neden olur. Perforin eksikliği olan hayvan modellerinde hücre içi patojenlere karşı defans bozukluğu gösterilmiştir. Ancak ailesel HLH saptanan hastaların %20-30'unda perforin gen mutasyonu saptanmıştır. Son yıllarda ailesel HLH'ye neden olduğu öne sürülen Munc 13-4 gen mutasyonu tanımlanmıştır. Sitolitik granül ekzositozunda defekte yol açtığı öne sürülmektedir (12-16).

HLH'de NK hücre aktivitesi azalmakta fakat T hücre aktivasyonu ve ekspansiyonu sonucu büyük miktarda sitokin üretimi gerçekleşmektedir. İnterferon gama, interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrozis faktör alfa ve granülosit-makrofaj stimulating faktör artışı ve makrofaj aktivasyonu ile oluşan inflamatuvar reaksiyon klinik bulgulara neden olmaktadır. İnfeksiyon assosiyel HLH patofizyolojisinde viral ve nonviral patojenlerin TH1 immün cevabı tetiklediği ve yüksek düzeyde sitokin salınımına yol açarak HLH oluştuğu düşünülmektedir (8-10, 17,18).

## Epidemiyoloji

HLH her yaşta görülebilmektedir. Ailesel HLH daha çok infant döneminde (%70) saptanmaktadır. Sekonder HLH ise her yaşta görülebilmeye karşın çocukluk çağına daha fazladır. Ailesel HLH otosomal resesif kalıtım gösterdiğinden akraba evliliği fazla olan toplumlarda insidansı yüksektir. Perforin gen mutasyonu %20 iken Türkiye'de bu oran %30 bulunmuştur. Son yıllarda Munc 13-4 gen mutasyonunun ailesel HLH'ye yol açtığı gösterilmiştir (4,14,15,18).

HLH her iki cinste eşit olarak görülmektedir. İnsidansı yılda milyonda 1.2 vaka olarak rapor edilmiştir. 50 bin doğumda 1 vaka olduğu da belirtilmiştir (4,19). Son yıllarda sekonder HLH vakalarının daha iyi tanımlanabilmesi sonucu vaka sayısı artmaktadır.

İlk 1979 yılında, HLH'li hastalarda geçirdikleri viral infeksiyonlar serolojik testler ile saptanmış ve virus assosiyel HLH farklı bir klinik antite olarak öne sürülmüştür (20). Daha sonra HLH ile değişik infeksiyonların beraberliği rapor edilmiştir. HLH ile beraber infeksiyöz ve noninfeksiyöz nedenlerin tanımlanması ile reaktif veya sekonder HLH tanımı öne sürülmüştür (2,3,6,17,18).

HLH'li hastalarda pansitopeni ve NK hücre azalması olduğundan immün yetmezlik söz konusudur. Bu nedenle HLH'li hastalarda nadir bir mikroorganizma ile yaygın bir infeksiyon, immün düşkün kişide sekonder infeksiyon olduğunu gösterebilir. Bununla birlikte birçok hastada infeksiyonun tedavisi sonucunda HLH tablosunun düzelmesi HLH'nin altta yatan infeksiyona sekonder olduğunu göstermektedir (1-4,17,18). Özellikle Epstein Barr virusuna (EBV) bağlı sekonder HLH vakaları çoğunlukla bildirilmekle beraber diğer viruslar, bakteriyal, protozoal ve fungal etkenler HLH'ye neden olmaktadır. HLH ile beraberliği gösterilen mikroorganizmalar Tablo 1'de görülmektedir (21).

İnfeksiyonlar dışında SLE, RA gibi kollojen doku hastalıkları, X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık, Chediak Higashi Sendromu, Gricelli Sendromu gibi bazı immün yetmezlikler ve lenfoma, lösemi gibi malignansilerle birlikte HLH bildirilmiştir (1-6). "Histiocyte Society" nin yayınladığı HLH-2004 raporunda X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık, Chediak Higashi Sendromu ve Gricelli Sendromunun HLH'ye benzer tablo oluşturduğu, HLH tedavisi ile iyi sonuçlar alındığı ancak HLH dışında tutulması gerektiği bildirilmektedir (22).

Pediyatrik Hematoloji Derneği, Türk Histiosit grubunun 6 merkezden gelen sonuçlarına göre; sekonder HLH'ye neden olan hastalıklar Tablo 2'de gösterilmiştir (23).

## Klinik

HLH'nin en tipik bulguları ateş, hepatosplenomegali ve sitopenidir. Yedi günden uzun süren 38.5°C üzerinde ateş vardır. Pansitopeniye sekonder ekimoz ve solukluk görülebilir. Bazı vakalarda sarılık vardır. HLH'li hastaların %65'inde nonspesifik döküntü saptanmıştır. Konvulsiyon, ataksi, hemipleji, mental durum bozuklukları ve iritabilite gibi nörolojik semptomlar bildirilmiştir. Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı görülebilir (1-4).

HLH tanısı koymak için "Histiocyte Society"nin belirlediği ta-

nı kriterleri mevcuttur. Tablo 3'de görülen 8 kriterden 5'inin bulunması durumunda HLH tanısı konulmaktadır (2,22). Bu kriterler; ateş, splenomegali, sitopeni, hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi, kemik iliği, dalak veya lenf nodunda malignansi olmadan saptanan hemofagositoz, NK hücre aktivitesinin azalması veya olmaması, ferritin düzeyinin artması ve solubl CD25 düzeyinin yüksek olmasıdır. Daha çok eritrositlerin fagositozu görülmele beraber lökosit ve trombositler de fagosite edilmektedir. Aktive makrofajlar bir çok organı tutabilir (24). En sık etkilenen organlar; dalak, karaciğer, lenf nodları, kemik iliği ve santral sinir sistemidir. HLH'li hastanın kemik iliğinde saptanan hemofagositoz Şekil 1'de gösterilmiştir.

HLH'li hastalarda sitopeni, trigliserit yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü, ferritin yüksekliği dışında laktik dehidrogenaz yüksekliği, transaminaz, bilirubin yüksekliği, hiponatremi, protein, albumin düşüklüğü saptanabilir. Beyin omurilik sıvısının incelemesinde orta dereceli pleositoz görülebilir. PTT uzaması, fibrin yıkım ürünlerinin artışı saptanabilir. HLH'deki klinik ve laboratuvar bulgular Tablo 4'te gösterilmiştir (1,3,15, 24).

Bu tanısal kriterlere karşın klinik ve histolojik olarak HLH'nin ailesel veya sekonder ayırımı yapılamayabilir. Aile öyküsü, anne-baba arasındaki akrabalık tanıda yardımcıdır. Ailesel HLH daha çok ilk 2 yılda görülürken sekonder HLH her yaşta görülebilir (15,24).

**Tablo 1: Sekonder HLH'ye neden olan infeksiyon etkenleri.**

• Virus	EBV CMV Adenovirus Hepatit A, B, C Herpes simplex Parvovirus B-19 Varisella	HIV Kızamık Kızamıkçık Human Herpes virus 6 ve 8 İnfluenza Parainfluenza
• Bakteri	Brucella melitensis Mycobacteria tuberculosis Chlamydia psittaci Chromobacterium violaceum Orientia tsutsugamushi Borrelia burgdorferi	Salmonella typhi Coxiella burnetii Ehrlichia sp. Mycoplasma pneumoniae Rickettsia conorii Leptospira sp.
• Mantar	Aspergillus sp. Cryptococcus neoformans Penicillium marneffeii	Candida albicans Histoplasma capsulatum Pneumocystis carinii
• Parazit	Leishmania sp. Trychophyton beigellii Babesia microti	Toxoplasma gondii Plasmodium falciparum Strongyloides stercoralis

**Tablo 2: Sekonder HLH'ye neden olan infeksiyonlar ve diğer hastalıklar.**

İnfeksiyonlar	%	Diğer Hastalıklar	%
EBV	11,8	SLE	2
Parvo virus	7,8	Ülseratif kolit	2
Brucella	5,9	Psöriatik artrit	2
Borellia Burgdorferi	2	Aplastik anemi	2
Leishmania	2	Akut Lenfoblastik lösemi	23,6
Tüberküloz	2	Nedeni bulunamayan	13,8
Candida	2		
Kırım Kongo Hemorajik Ateşi	2		
Hepatit A virusu	2		
Rubella	2		

## Ayırıcı Tanı

Her saptanan hemofagositoz, HLH değildir. HLH tanısını koyabilmek için HLH tanı kriterlerine uyması gerekmektedir. Kan transfüzyonu yapılan hastalarda, sepsiste hemofagositoz görü-

reksat ve prednisolon (ilerleyici nörolojik semptomlar ve anormal BOS bulguları saptandığında) içermekte, 52 hafta devam etmekte ve kemik iliği nakli için uygun donör bulununca nakil önerilmektedir. Ancak hastanın genetik çalışma ve aile öyküsü ile ailesel HLH'den çok enfeksiyona sekonder HLH düşünüldüğünde;

**Tablo 3: HLH tanı kriterleri.**

HLH'yi tanımlayan moleküler tanı (perforin gen mutasyonu ve hMunc 13-4 mutasyonu) olması veya aşağıdaki 8 kriterden en az 5'inin olması

A) İlk tanı kriterleri

Klinik kriter:

- Ateş: Yedi gün yada daha uzun süreli 38.5 °C fazla ateş
- Splenomegali: 3 cm veya daha büyük palpabl olması

Laboratuvar kriter:

- Sitopeni: Periferik kanda 2 veya 3 seride saptanan düşüklük  
Hemoglobin 9g/dl altında olması  
Trombosit: 100.000/mm<sup>3</sup> altında olması  
Absolü nötrofil: 1000/mm<sup>3</sup> altında olması

- Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi: Açlık trigliserit düzeyinin 265 mg/dl üzerinde, fibrinojen düzeyinin 1.5 g/L altında olması

Histopatolojik kriter

- Kemik iliği, dalak veya lenf nodunda malignansi olmadan saptanan hemofagositoz

B) Yeni tanı kriterleri

- NK hücre aktivitesinin azalması veya olmaması
- Ferritin 500 mikrogram/L üzerinde olması
- Solubl CD25 yüksek olması (2400 U/ml)

Not: Ailesel HLH tanısı pozitif aile öyküsü olduğunda doğrulanır. Anne-baba akrabalığı ise anlamlı bir bulgudur.

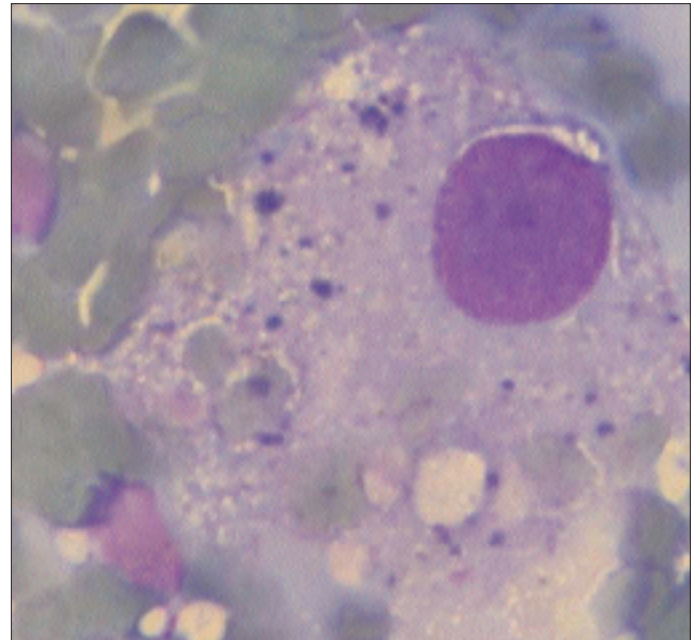
**Tablo 4: HLH' deki klinik ve laboratuvar bulgular.**

Klinik bulgular	%	Laboratuvar bulgular	%
Ateş	60-100	Anemi	89-100
Splenomegali	35-100	Trombositopeni	82-100
Hepatomegali	39-97	Nötropeni	58-87
Lenfadenopati	17-52	Hipertrigliseridemi	59-100
Döküntü	3-65	Hipofibrinojenemi	19-85
Nörolojik bulgular	7-47	Hiperbilirubinemi	74

lebilir. Bir çok HLH vakasına dikkat edilmediğinde tanı konulamayabilir veya sepsis gibi yanlış tanı alabilir. Ayrıca Langerhans hücreli histiyozis, X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom, Chediak Higashi Sendromu, Gricelli Sendromu, lisinürik protein intoleransı, DiGeorge sendromu ve Omenn sendromundan ayırımı yapılmalıdır (22,25,26).

## Prognoz ve Tedavi

Ailesel HLH tedavi edilmediği zaman fatal seyirlidir ve ortalama yaşam yaklaşık 2 ay kadardır. EBV'ye sekonder gelişen HLH'nin prognozunun kötü olduğu bildirilmektedir. "Histiocyte Society" 1994 yılında HLH-94 protokolü geliştirmiş ve dünyada yaygın olarak kullanılmıştır. Bu protokol 2004 yılında bazı seçilmiş vakalarda intratekal metotreksat ve steroid eklenerek modifiye edilmiştir. Bu tedavi; deksametazon (10 mg/kg/gün iki hafta, 5 mg/kg/gün iki hafta, 2.5 mg/kg/gün iki hafta, 1.25 mg/kg/gün iki hafta daha sonra 2 haftada bir 3 gün 10 mg/kg/gün), etaposide (150 mg/m<sup>2</sup> iv, ilk iki hafta; haftada iki, 6 hafta; haftada bir, daha sonra iki haftada bir), siklosporin (6 mg/kg/gün iki doz bölünerek ve kan düzeyi 200 mikrog/L olacak şekilde) ve intratekal metot-



**Şekil 6:** Kemik iliği aspirasyonunda hemofagositoz görünümü.

altta yatan infeksiyonun tedavisi ve HLH-2004 tedavi protokolünün ilk 8 haftalık tedavisinin verilerek takip edilmesi, eğer reaktivasyon varsa tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (2,22,27,28). Türk Histiyosit grubu HLH-94 protokolünü esas alarak, deksametazona yüksek doz metil prednizolon seçeneği ve İVİG ekleyerek modifikasyonu uygulamaktadır.

Sonuç olarak uzun süreli ateş, sitopeni ve hepatosplenomegali saptanan hastalarda HLH düşünülmeli ve öncelikle kemik iliği aspirasyonu yapılarak hemofagositoz araştırılmalıdır. Düşünülmeyen için HLH tanısı atlanabilmekte ve çoğunlukla sepsis olarak değerlendirilmektedir.

## Kaynaklar

- Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*, 1983; 140: 221-30.
- Henter JI, Elinder G, Öst A, and the FHL Study Group of the Histocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991;18: 29-33.
- Arico M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Diagnosis, treatment and prognostic factors. Report of 122 children from the International Registry. *Leukemia* 1996; 10: 197-203.
- Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr*, 1997; 130: 352-7.
- Ramanan AV, Baildam EM, Wynn RF. Macrophage activation syndrome is hemophagocytic lymphohistiocytosis-need for the right terminology. *J Rheumatol* 2002; 29: 1105.
- Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection- and Malignancy-Associated Hemophagocytic Syndromes: Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 435-44.
- Dufourcq-Lagelouse R, Pastural E, et al. Genetic basis of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome. *International Journal of Molecular Medicine* 1999; 4: 127-33.
- Osugi Y, Hara J, Tagawa S. et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89: 4100-3.
- Teruya-Feldstein J, Setsuda J, Yao X, Kingma DW, Straus S, Tosato G, Jaffe S. MIP-1 expression in tissues from patients with hemophagocytic syndrome. *Lab Invest* 1999; 79: 1583-90.
- 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.
- Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood* 1989; 73: 1228-32.
- Stapp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286: 1957-9.
- Henter JI, Arico M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (Primary HLH). *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 417-33.
- Ericson KG, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 590-7.
- Henter JI, Elinder G, Söder O, et al. Incidence and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1991;80: 428.
- Feldmann, J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc 13-4 is Essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 2002; 115: 461-73.
- Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2004; 124: 4-14.
- Lacz LL. Lymphohistiocytosis. [www.emedicine.com/ped/topic745.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic745.htm) 2004
- Sung L, King SM, Carcao M, Trebo M, Weitzman SS. Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24: 550-4.
- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1979; 44: 993-1002.
- Fisman DN. Hemophagocytic Syndromes and Infection. *Emerg Infect Dis*. 2000; 6: 601-8.
- Henter JI and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group. Treatment Protocol of The Second International HLH Study Sweden 2004. ([groups.yahoo.com/group/turkhistiosit/files/HLH](http://groups.yahoo.com/group/turkhistiosit/files/HLH) 2004)
- Celkan T, Patroğlu T, Özyürek E, ve ark. Sekonder lenfohistiyotik hemofagositoz ulusal veriler (6 merkezli çalışma). *Turkish Journal of Haematology (suppl)* 2004; 21: 171.
- Henter JI. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)- Symptoms, signs and diagnosis of a rapidly fatal childhood disease. [www.histio.org/society/HLH/henter1.shtml](http://www.histio.org/society/HLH/henter1.shtml) 2004.
- Listinsky CM. Common reactive erythrophagocytosis in axillary lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 189-92.
- Suster S, Hilsenbeck S, Rywlin AM. Reactive histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in hematopoietic organs: a reevaluation of the benign hemophagocytic proliferations. *Hum Pathol*. 1988; 19: 705-12.
- Henter JI, Samuelsson-Horne AC, Arico M, et al. Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with HLH-94 Immuno-Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100: 2367-73.
- Henter JI, Arico M, Egeler M, et al. HLH- 94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 342-47.