

Hemofagositik lenfohistiyositozis tanısında zorluklar: Olgu sunumu *Difficulties in diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Case report*

Fatih Mehmet Azık, Duygu Gümüş, Saime Ergen, Atilla Çayır

Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bölümü

ÖZET

Histiosit Grubu tarafından hemofagositik lenfohistiyositozis tanı kriterleri 1991 yılında yayınlanmış, ancak bazı hastalarda tanı için gerekli kriterlerin bir veya birkaçının hastalığın geç dönemlerine kadar görülemeyebildiği belirlenerek hemofagositik lenfohistiyositozis tanı ve tedavi kılavuzu 2004 yılında yenilenmiştir. Tanıda ve tedavi başlanmasındaki gecikme morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir.

Hemofagositik lenfohistiyositozisin ailevi mi, genetik zeminde mi gelişmiş olduğunun belirlenemediği sekonder olması muhtemel durumlarda; hastanın durumu ciddi, persistan ve rekürren ise hemofagositik lenfohistiyositozise yönelik tedavi başlama endikasyonu vardır. Burada başlangıçta tanı için gerekli kriterlerin hepsini taşımayan bir hastamızda, hemofagositik lenfohistiyositozisin atipik seyrini ve altta yatan hastalığın kesinleştirilememesine rağmen hastanın genel durumunun bozulması ile başlanan steroid tedavisinin tanı kriterlerinin bir araya gelmesini geciktirdiği bir olgumuzun tanısında ve tedavisinde yaşanan güçlükleri tartışmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Lenfohistiyositozis, Hemofagositik sendrom, tanı, tedavi

ABSTRACT

In 1991, diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis were presented by the Histiocyte Society; however, a number of patients may develop one or more of the diagnostic criteria late during the course of the disease. With these concerns in mind, the diagnostic guidelines have been revised at 2004. Delay in diagnosis may result in high morbidity and mortality. If we don't verify the patient has a genetically disease or a familial form of hemophagocytic lymphohistiocytosis, and if the disease is severe, persistent, or recurrent, we have to start specific therapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Here, we report the difficulties in diagnosis and treatment in a case with an atypical and insidious course in whom all criteria are not fulfilled at the beginning, and although the corticosteroid usage for suspicious underlying disease made the diagnosis conflict, and delayed criteria for hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Keywords: Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic syndrome, therapy, diagnosis

GİRİŞ

Hemofagositik lenfohistiyositozis (HLH), ender görülen bir hastalık olup, görülme sıklığı Türkiye'de primer HLH'de %0.055, sekonder HLH'de %0.052 olarak bildirilmiştir¹. Histiosit Grubu'nun 1991 yılında kabul ettiği HLH tanı kriterleri ortak klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları temel almaktaydı. Tanı için gerekli kriterlerinin hepsini taşımayan bazı hastalarda HLH atipik ve sinsi bir seyir gösterebilir. İlginç olarak bir kısım hastada tanı için gerekli kriterlerin bir veya birkaçı hastalığın geç dönemlerine kadar ortaya çıkmayabilir².

Tanı koymayı güçleştiren soru işaretlerinin olması ve son yıllarda klinik ve laboratuvar bulgularının daha iyi anlaşılması ile artan bilgi birikimi tanı kriterlerinin tekrar belirlenmesi gerekliliğini beraberinde getirmiş ve HLH tanı kriterleri 2004 yılında yenilenmiştir^{3,4}. Hemofagositik lenfohistiyositozis 1991 tanı kriterlerinin beşi, 2004 tanı kriterlerinde de güncelliğini korumuştur; 1. ateş, 2. splenomegali, 3. en az iki seriyi etkileyen sitopeni,

Geliş Tarihi / Received: 03.03.2008, Kabul Tarihi / Accepted: 20.04.2009

Yazışma Adresi /Correspondence: Fatih Mehmet Azık Adres: Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bölümü, E-mail: mfatihazik@yahoo.com

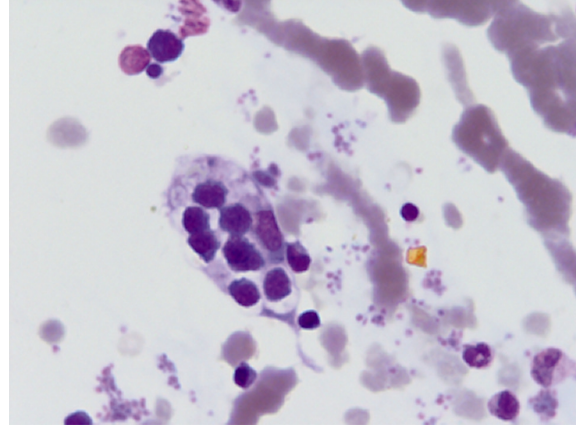
4. hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinogenemi ve 5. kemik iliği, dalak ya da lenf düğümlerinde hemofagositozun gösterilmesidir². Yeni olarak üç kriter daha eklenmiştir; bunlar 6. natural killer hücre aktivitesinde azalma ya da yokluk, 7. hiperferritinemi, ve 8. soluble interleukin-2 reseptör düzeyinde yüksekliktir. Tüm bu sekiz kriterin beşinin olması tanı için gereklidir. Ancak tanı moleküler olarak desteklenebiliyorsa beş kriterin tamamı gerekli değildir⁵.

Başlangıçta tanı için gerekli kriterlerin hepsini taşımayan hastamızda, HLH'nin atipik seyrini ve hastanın genel durumunun bozulması üzerine başlanan steroid tedavisinin tanı kriterlerinin bir araya gelmesini geciktirmesine bağlı olarak olgumuzda yaşadığımız tanı ve tedavideki güçlükleri tartışmayı amaçladık.

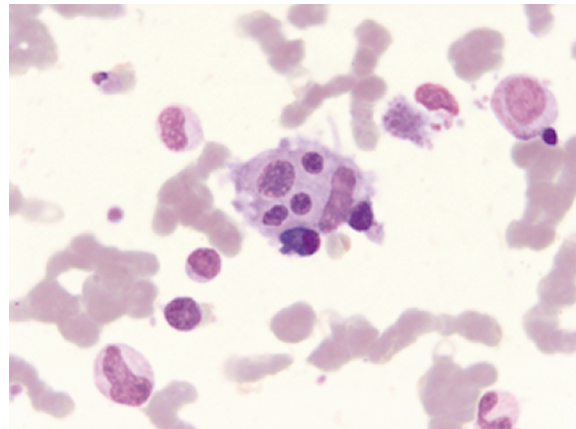
OLGU

13 yaşında erkek, altı aydır süren antibiyotiklere yanıtız olan yüksek ateş ve karın ağrısı yakınması ile başvurdu. Özgeçmişinde son altı ay içerisinde taze peynir yeme öyküsü vardı. Soy geçmişinde akraba evliliği yoktu. Ailede benzer ateşli hastalık öyküsü veya kardeş ölüm öyküsü mevcut değildi. Dedesi tüberküloz nedeni ile tedavi edilmişti. Fizik muayenede cilt ve konjunktivalarda solukluk, hepatosplenomegali (karaciğer orta klavikular hatta 2 cm, dalak orta klavikular hatta 5 cm) saptandı. Tam kan sayımında (Hgb:9.2gr/dl, WBC:3.200/mm³, TNS:1.540/mm³, Plt:158.000/mm³) bisitopeni olduğu görüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı 100mm/saat'in üzerindedi. Biyokimyasal incelemesi normaldi. Viral ve bakteriyel incelemeler (seroloji, kültür) negatifti. Kemik iliği aspirasyon incelemeleri tanı koydurucu değildi. Tekrarlayan karın ağrısı nedeniyle inflamatuvar bağırsak hastalığını araştırmak amacıyla yapılan kolonoskopide patoloji tespit edilemedi. Enfeksiyon nedenlerini açıklamak için tekrarlanan tetkiklerde (Brucella, Tüberküloz dahil) herhangi bir etken tespit edilemedi. Karın ağrıları giderek şiddetlenen hastada Ailevi Akdeniz Ateşi ve buna bağlı vaskülit olabileceği düşünüldü. Ailevi Akdeniz Ateşi mutasyon incelemesi gönderilmekle birlikte aile öyküsü olmamasına rağmen hastanın genel durumu bozulması üzerine nefroloji bölümü tarafından kolşisin tedavisi başlandı. Bununla birlikte non-granümatöz vaskülit ön tanısıyla pulse metilprednisolon tedavisi verildi. Ateşi düşen hastanın karın ağrısı azalmakla birlikte devam etti,

bisitopeni ve sedimentasyon yüksekliğinde belirgin düzelme olmadı. Yaklaşık beş ayın sonunda, giderek büyüyen splenomegali (10cm), başlangıçta olmayan daha sonra ortaya çıkan ve ağırlaşan pansitopeni (Hgb 6gr/dl, WBC 2.900/ mm³, TNS 600/mm³, Plt 129.000/mm³), hiperferritinemi (13.656 mg/dl), hipertrigliseridemi (1.296 mg/dl) saptandı. Tekrarlanan kemik iliği aspirasyonu incelemesinde hemofagositoz yapan makrofajlar görüldü (Figür 1, Figür 2). Hastaya HLH tanısı ile HLH-2004 protokolü başlandı. Kemoterapi ve aldığı diğer semptomatik tedavilere rağmen klinik ve labarotuvuar olarak iyileşme sağlanamayan hasta tedavinin 50. gününde sepsis nedeniyle kaybedildi.



Şekil 1. Kemik iliği aspirasyon incelemesinde hemofagositoz



Şekil 2. Kemik iliği aspirasyon incelemesinde hemofagositoz

TARTIŞMA

Hemofagositik lenfohistiyoizozisin iki alt tipi bulunmaktadır: Primer HLH otosomal resesif geçişli olup hastalarda aile öyküsü olabilir ve genellikle erken çocukluk döneminde görülen nadir bir hastalıktır. Sekonder HLH enfeksiyon, malinite, romatolojik ve otoimmün hastalıklara ikincil gelişebilen tiptir⁶. Hastalığın tanı ve tedavisinin gecikmesi durumunda erken dönemde mortalite oranı çok yüksektir. HLH tanı konulması güç bir hastalıktır. Ayrıcı tanıda, özellikle nedeni bilinmeyen uzun süreli ateş ve splenomegali olan hastalarda mutlaka düşünülmesi gerekir. Erken tanı ve tedavi mortalite ve morbiditeyi azaltmak açısından önemlidir⁵⁻⁸. Bizim hastamızda hastaneye başvurmadan beş ay önce başlayan ve daha sonrasında beş ay daha devam eden semptomlara rağmen ancak bu sürenin sonunda HLH kriterleri bir araya geldi. Bazı hastalarda HLH tanı kriterlerinin aynı anda bir araya gelmediği, zaman içerisinde bulguların saptanabileceği bilinmektedir.

Bizim hastamızda başvurudan sonra yapılan kemik iliği aspirasyon incelemelerinde hemofagositoz görülmemiştir. Bu durumda kemik iliği dışındaki dokulardan örneğin karaciğer veya lenf düğümü biyopsisi yapılarak hemofagositoz aranması HLH tanı kriterlerinde yer almaktadır. Ayrıca hastamızda vaskülit tanısı düşünülerek verilen pulse metilprednizolon tedavisinin HLH tanısını güçleştirdiği kanaatindeyiz. Bu olguda olduğu gibi tanı kesin değilse steroid verilmesi bu hastaların tanısını daha da güçleştirmektedir. HLH tanısı düşünülüyorsa tanıya götürecek laboratuvar bulgularının haftada bir iki kez tekrar edilmesi ve hemofagositozun farklı dokularda aranması gereklidir. Tanı konulur konulmaz tedavi en kısa sürede başlanmalıdır. HLH-2004 tedavi kılavuzuna göre yaklaşım şu şekilde olmalıdır. Eğer alta yatan neden tedavi edilebilecek bir enfeksiyon ise tedavi edilmelidir, ancak bu tedavinin her zaman HLH tedavisi için yeterli olamayabileceği ve HLH'ye spesifik tedavi gerekebileceği bilinmelidir. Alta yatan

hastalık gösterilemese bile hastanın durumunun ciddi olması HLH'ye spesifik tedavi başlama endikasyonudur. HLH-2004 tedavi kılavuzuna göre sekiz haftalık kemoterapi verildikten sonra hasta değerlendirilir. 1. Ailevi veya genetik olarak HLH tanısı kesinleştirilmiş ise HLH tedavisi sürdürülmeli ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılana kadar bu tedavi devam ettirilmelidir. 2. HLH gösterilememiş ama sekiz haftalık tedavinin sonunda hastalık persistan seyrediyor ise yine HKHT yapılana kadar bu tedavi devam ettirilmelidir. 3. HLH gösterilememiş ama sekiz haftalık tedavinin sonunda rezolüsyon sağlanmış ise tedavi sonlandırılır. Ancak bu grupta reaktivasyon ortaya çıkarsa diğer iki grupta olduğu gibi kemoterapi HKHT yapılana kadar sürdürülmelidir⁵. Tanı ve tedavi kılavuzundan da anlaşıldığı gibi ister primer HLH ister sekonder HLH de morbidite ve mortalite çok yüksektir ve çoğu hastada HKHT gerekebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gürgey A, Seçmeer G, Tavit B, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1116-1117.
2. Henter J-I, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991;18:29-33.
3. Janka GE, Schenider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004;124:4-14.
4. Henter J-I, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:157-174.
5. Henter JI, Horne AC, Arico' M, et al. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-131.
6. Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemaphagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997;130:352-357.
7. Henter JI, Arico' M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:417-433.
8. 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.