

# ÇOCUKTA HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ: OLGU SUNUMU

HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS IN CHILDHOOD:

A Case Report

Berrak SARIOĞLU  
Dilber BEKTAŞLAR  
Serap AKSOYLAR  
Ümit BAYOL  
Fatma Nur AKTAŞ  
Işın YAPRAK  
Savaş KANSOY

## SUMMARY

A 10 Month old baby presented with fever, cough, diarrhea associated with splenohepatomegaly, pancytopenia, hypertriglyceridemia and hipofibrinogenemia. There was histiocytosis in the bone marrow examination. He died on the 26th day after being admitted to hospital. He died on the 5th day of the chemotherapy. We determined hemophagocytosis in solid organs on postmortem examination. As a result of these findings he was diagnosed hemophagocytic lymphohistiocytosis and was reported because it was also a rare and fatal syndrome.

(Key words: Hemophagocytosis, Histiocytosis, Splenohepatomegaly)

## ÖZET:

Yüksek ateş, öksürük, ishal tablosuyla gelen; splenohepatomegali, pansitopeni, hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi ve kemik iliği aspirasyonunda histiyosit artışı saptanan 10 aylık erkek çocuk Hemofagositik Lenfohistiyositoz (Histiyositoz Sendromu) tanısı aldı. Yatışının 26., kemoterapinin 5. gününde eksitus oldu. Otoside organlarda hemofagositoz gösteren histiyositler saptandı. Nadir görülmesi, öldürücü bir antite olması nedenleriyle sunuldu.

(Anahtar Sözcükleri : Hemofagositoz, Histiyositoz, Splenohepatomeali)

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği (Doç.Dr.I Yaprak Kli. Şefi,  
Doç.Dr.S Kansoy Kli. Şefi, Uz.Dr.S Aksoylar Pediyatrik Onkolog,  
Uz.Dr.B Sarıoğlu, As.Dr.D Bektaşlar)  
Patoloji Laboratuvarı (Doç.Dr.Ü Bayol Lab. Şefi, Uz.Dr.FN Aktaş)  
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35120 İZMİR

Yazışma: Uz.Dr.B Sarıoğlu

Histiyositoz sendromları, mononükleer fagositik sistem hücrelerinin proliferasyon ile birlikte olan veya sonuçlanan klinik durumları gösteren bir hastalıklar grubudur (1).

Şu andaki sınıflamaya göre 3 bölümde incelenir(1,2):

I : Langerhans hücreli histiyositoz(LCH). Eskiden histiyositoz X olarak adlandırılan bu grubun başlıca hücreleri patolojik Langerhans hücreleridir.

II: Langerhans hücreleri dışındaki histiyositler veya mononükleer fagositlerin birikimi ile birlikte olan şu durumları kapsar:

A.Hemofagositik Lenfohistiyositoz Sendromu

1- Enfeksiyonlar

2-Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH)

3-Familial eritrofagositik lenfohistiyositoz (FEL).

4-Diğer malinitelerle birlikte olan hemofagositik senromlar

B. Diğer Durumlar

1-Masif lenfadenopatili sinüs histiyositoz

2- Juvenil ksantogranulom

3-Kendi kendine iyileşen retikülo histiyositoz

4-Histiyositik nekrotizan lenfadenit (Ki-Kuschi hastalığı)

III: Malin histiyositik hastalıklar. Akut monositik lösemi, malin histiyositozlar ve gerçek histiyositik lenfomaları kapsar.

Histiyositoz sendromları içerisinde Langerhans hücreleri dışındaki hücrelerin tutulduğu hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), nadir sıklıkla öldürücü seyreden bir erken çocukluk dönemi hastalığıdır. HLH tanısı, genetik veya biyolojik gösterge tanımlanmadığı için genellikle gecikmiş olarak veya otopsi sonrasında konur. Ateş, splenomegali, sitopeni, hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi ve malinite kanıtı olmaksızın hemofaositoz, tanı kriterleridir. Kemoterapi ve veya kemik iliği nakli tedavide kullanılan yöntemlerdir (3).

## OLGU

10 aylık erkek olgu (B.D.) (doğum tarihi: 13.4.1996), 2 gündür devam eden yüksek ateş, öksürük ve günde 10-15 kez olan yeşil renkli, mukuslu ishal yakınmalarıyla başvurusu sonucunda, 17.2.1997 tarihinde SSK Tepecik Eğitim Hastanesinde Süt Çocuğu Servisine (prot no: 1397) yatırıldı.

Öyküsünde, asfikrik doğuma ait belirtiler dışında özellik tanımlanmadı. Soy geçmişinde, anne-baba arasında 1. derece akraba evliliği tesbit edildi.

Fizik Muayene:

Ağırlık: 9500gr (75-90p)

Boy: 74 cm(50-75p)

Baş çevresi: 43.4cm (50p)

Kalp tepe atımı: 100/dk

Solunum sayısı: 30/dk

Kan basıncı: 90/60mmHg

Ateş: 39.5°C(rektal)

Olgunun genel durumu orta, bilinci açık, soluk görünümdeydi. Hidrasyonu orta derecede bozuktu. Dinlemekte her 2 akciğer alt zonlarında krepitan raller alınıyordu. Diğer sistem bakılarında patolojik bulgu saptanmadı.

Laboratuvar:

Olguda, hemoglobin(Hb): 5.1gr/dl, hematokrit(Ht): %16.8, beyaz kan hücresi (BKH): 8900mm<sup>3</sup>, kırmızı kan hücresi (KKH): 3380000/mm<sup>3</sup>, ortalama eritrosit hacmi (OEH): 49.7 fl, ortalama eritrosit Hb (OEHb): 15pg, trombosit: 239000/mm<sup>3</sup> bulundu. Sedimentasyon: 25mm/s, CRP: (+++) idi.

Alanin aminotransferaz (ALT):54 U/1, gamaglutamil transpeptidaz (GGT): 390 u/1, total protein: 5.6 gr/dl, albümin: 2.8 gr/dl, trigliserid (TG):230 mg/dl, demir(Fe):26 Mg/dl, laktik dehidrogenaz (LDH): 1176 U/1, ferritin:1051 ng/ml, fibrinojen:50 mg/dl, protombin zamanı (PZ): 18 sn, aktive protrombin zamanı (APTZ): 46 sn bulundu. Bu düzeyler, çalışılan laboratuvar kitinin normallerine göre patolojik değerlerdi. Olgunun böbrek fonksiyon testleri normal

sınırlardaydı.

Olgunun idrar, gaita ve beyin omurilik sıvısı kültürlerinde üreme olmadı. Kan kültüründe sitrobakter üredi. İmipenem ve trimetoprim sulfametaksazol dışında diğer antibiyotiklere ampicilin-sulbaktan sefazolin, seftizoksim, natilmisin, kloramfenikol) dirençliydi. Tekrarlanan kemik iliği aspirasyon yaymalarında hipoplazik kemik iliği zemininde histiyosit artışı görüldü. Hemofagositoza ait görünüm saptanmadı. Olgunun PPD'si (-) olup, grup aglütinasyon, Rose Bengal, monospot testleri ve kalın damla, leishmania-IFAT, HIV-ELİSA, Ebstein Barr virus-antiVCA tetkikleri negatif bulundu. A, B, C tipi hepatitler için yapılan testler (-) idi. İmmünglobulin A,G,M,E düzeyleri normal sınırlardaydı. TORCH antikorları (-) olarak bulundu.

Posteroanterior (PA) akciğer grafisinde bilateral interstisiyel tipte bronkopnömonik infiltrasyon saptandı. İki yönlü kraniyografi, uzun kemik grafileri, ayakta direk karın grafisi normal bulundu. Bilgisayarlı beyin, toraks ve karın tomografilerinde serebral sulkuslarda genişleme, hepatosplenomegali ve at nalı böbrek anomalisi saptandı.

Olgu, akut gastroenterit, orta derecede dehidratasyon ve ön tanularıyla yatırıldı. Rehidrate edilerek 100 mg/kg/gün ampicilin-sulbaktam ile tedaviye başlandı ve derin anemisi nedeniyle 10 cc/kg taze kan trasfüzyonu uygulandı. Genel durumu bozulan vücudunda makülopapüler döküntüler gözlenen, karaciğer ve dalağı palpabl halen gelen olgunun tedavisi, sefazolin 200mg/kg/gün ve kan kültür antibiyogramına uygun olarak imipenem 60 mg/kg/gün şeklinde yeniden düzenlendi. Destek amaçlı olarak taze kan ve taze donmuş plazma transfüzyonları uygulandı.

İsrarlı yüksek ateş, splenohepatomegali, vücutta görülen makülopapüler döküntüler, pansitopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde ilerleyici bozulma, hipertrigliseridemi, hipofibrinogenemi, kemik iliğinde histiyositlerde artış nedeniyle, tanısında histiyositoz sendromları düşünülen olgu, yapılan konsültasyon sonucunda Çocuk Onkoloji

servisine alındı.

Olguya klinik tanıya yönelik olarak 30 mg/kg/gün metil prednizolon (3 gün) ve vinblastin (6 mg/m<sup>2</sup>/ hafta) ile kemoterapi başlatıldı. Kemoterapinin 5. gününde (14.3.1997) giderek gelişen karın distansyonu, organomegalide artış, ağır solunum sıkıntısı tablosuyla kaybedildi. Olguya, 17.3.1997 tarihinde aile izni alınarak otopsi yapıldı. Otopsi sonucunda patolojik bulgular şunlardı:

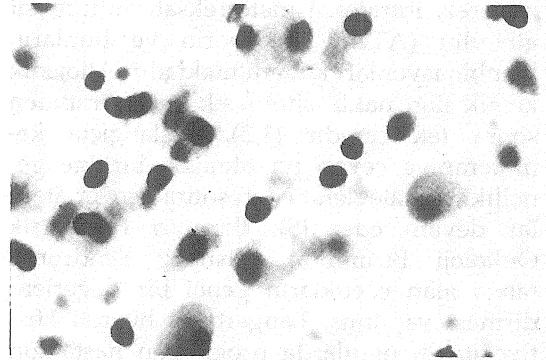
1. Histiyositoz sendromu (enfeksiyona eşlik eden hemofagositik sendromu-IAHS) (Resim 1)

2. Sepsis

3. Akciğerde granülomatöz yanıt

4. At nalı böbrek

5. Meckel divertikülü



RESİM 1: Eritrofagositoz (HE x 1000)

## TARTIŞMA

Histiyositozlar grubu içinde yer alan Hemofagositik lenfohistiyositozun (HLH) tanısı klinik, laboratuvar ve histopatolojik kriterlerle konur (1). Etiyoloji ve patogenezi iyi bilinmemektedir (4). Enfeksiyonların HLH 'de tetikleyici ajan olarak rol aldıkları düşünülmektedir. Ebstein Barr virusu, sitomegalovirus veya rubella virusu gibi kronik viral enfeksiyonlarla sıklıkla birlikte görülür (4,5).

HLH'nin tüm tanısal kriterlerinin

varlığında aile öyküsü mevcutsa Familial Hemofagositik Lenfositozdan (FHL) bahsedilir (6,7). Yaşamın ilk aylarında görülen FHL, otozomal resesif kalıtımla geçer. FHL ve enfeksiyona eşlik eden hemofagositik sendrom (IAHS) durumlarında başlangıçta yapılan kemik iliği tetkikinin 2/3 vadede spesifik kanıtı sağlamadığı bildirilmektedir (4,5). Tekrar edilen kemik iliği aspirasyonlarının tanısal başarı yönünden önemi dikkat çekicidir (5).

Seyrek görülen, sıklıkla fatal seyreden HLH'de tanı sıklıkla otopsi ile konulmaktadır (3). Otopsi veya biyopsilerle elde edilen doku örneklerinde histiyosit ve lenfoid hücre infiltrasyonları ve eritrofagositoz görülmektedir (8).

Hayatı tehdit edici bir hastalık olması nedeniyle hemofagositozu içeren klinik tablo tamamlanmadan önce tedavi başlatılmalıdır (3). Tedavide kortikosteroidler, vinblastin, VP-16, kan değişimi transfüzyonu, plazmaferez, intratekal metotreksat, antitimosit globulin (ATG), siklosporin ve bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. Allojenik kemik iliği nakli, sitotoksik kemoterapiden sonra tek çaredir (1,2). Başlangıçta kemoterapiye cevap iyi olmakla birlikte genellikle ilk alevlenmeden sonra benzer ataklar devam eder (5). İki ayrı Pediatrik Onkoloji Biriminde, Histiyoz Sendromu tanısı alan çocukların genel bir değerlendirilmesi yapılmış, Langerhans hücreli Histiyositozlu olgularda prognozun hastalığın

başlangıç yaşı ve organ yetmezliği ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür(9,10).

10 aylık olup akut gastroenterit tablosuyla gelen, aile öyküsü tanımlanmayan olgumuzda; gelişen ısrarlı yüksek ateş, splenohepatomegali, makülpapüler döküntüler, yüksek trigliserid ve düşük fibrinojen düzeyleri, kemik iliğinde histiyosit artışı tanıda enfeksiyonla ilişkili HLH düşünülmesine neden olmuştur. Serolojik olarak belirli bir viral etken saptanmamış, kan kültüründe sitrobakter üremiştir. Tekrarlayan kemik iliği aspirasyonlarında yoğun histiyosit artışı olmakla birlikte hemofagositoz görülmemiştir.

Klinik tanının fatal bir hastalık olması nedeniyle tanı kriterleri tamamlanmadığı halde olguya vinblastin ve metilprednizolon ile kemoterapi başlatılmıştır. Yapılan kemoterapi ve destek tedaviye rağmen olgu multiorgan yetersizliği nedeniyle kaybedilmiştir. Otopsi sonrasında elde edilen doku örneklerinde yaygın olarak mikronekroz odakları saptanmış ve hemofagositik Lenfositoz sendromu (sınıf II) ve sepsis tanısı almıştır.

Sonuç olarak, erken çocukluk çağının ender görülen ve fatal seyreden bir hastalığı olan hemofagositik lenfositoz tanısında karşılaşılan güçlükler ortaya konulmuş, uzun süreli genel nonspesifik semptomları ve sistemik bulguları olan olguların ayırıcı tanısında Histiyositoz sendromlarının da düşünülmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P. Histiocytosis Syndromes. In: Lanzkowsky P, ed. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. 2nd ed. New York. Churchill Livingstone. 1995 ; 493-511.
2. Ladish S, Jaff ES. The Histiocytoses. In: Pizzo P A, Poplack D G. *Principles and Pediatric of Practice Oncology*. Philadelphia. JB Lippincott Company 1989 ; 491-504.
3. Arico M, Janka G, Fisher A, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International registry. *Leukemia* 1996 ; 10 : 197-203.
4. Nezelof C. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis as a Syndrome: Correlation of Clinicopathological Data. *Pediatric Hematol Oncol* 1989 ; 6 : 207-11.

*diatric Hematology and Oncology* 1989 ; 6 : 247-51.

6. Henter J-I, Ehrnst A, Andersson J, Elinder G. Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and viral infections. *Acta Paediatr* 1993 ; 82 : 369-72.
7. Janka GE. Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983 ; 140 : 221-30.
8. Goldberg JC, Nezelof C. Familial Lymphohistiocytosis: The Pathologist's View. *Pediatric Hematol Oncol* 1989 ; 6 : 199-205.
9. Karadeniz C, Büyükpamukçu M, Sarıalioğlu F, et al. Langerhans cell histiocytosis: a report of 99 cases. *Tur J Cancer* 1992 ; (1) : 25-38.
10. Çetingül N, Öztıp S, Kavaklı K, Özünun I, Nişli G, Hekimgil N. Histiocytic syndromes in children. *Tur J Pediatrics* 1997 ; 39 : 287-94.