

Çocukluk Çağında Hemofagositik Sendromlar

Özcan Bör

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

Hemofagositik sendromlar, histiosit hastalıkları içinde malign olmayan makrofaj ilişkili grupta olup primer ve sekonder hemofagositik lenfositozlar olarak isimlendirilmektedir.

Hemofagositik lenfositozis (HLH), T lenfositlerin ve makrofajların kontrol edilemeyen aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofagositoz sonucu ateş, hepatosplenomegali, sitopeni ile karakterize nadir görülen fatal seyirli bir fenomendir.

Tarihçe:

1952	Farquhar:	Familyal Hemofagositik Retikülozis
1979	Risdall:	Virus assosiyeli hemofagositik sendrom
1983	Jaffe:	Hemofagositik sendrom ve T hücreli lenfoma
1993	Stephan:	Makrofaj aktivasyon sendromu

Sınıflandırma ve etioloji

Primer ve sekonder HLH olmak üzere iki tipi olmakla beraber klinik bulgular aynıdır.

Genetik, primer HLH

- Familyal HLH
 - Perforin mutasyonu
 - Diğer mutasyonlar (syntaxin, Munc 13-4)
 - Bilinmeyen mutasyonlar
- İmmün yetmezlik sendromları
 - Chediak Higashi Sendromu
 - Griscelli Sendromu
 - X-Linked Lenfoproliferatif Sendrom

Akkiz, sekonder HLH

- Ekzojen
 - İnfeksiyonlar, toksinler (virus assosiyeli HLH, infeksiyon assosiyeli HLH)
- Endojen
 - Doku hasarı
 - Radikal stres
 - Metabolik ürünler
- Malignansiler
- Kollojen doku hastalıkları (Makrofaj aktivasyon sendromu)

Genetik ve patofizyoloji

Primer HLH'de tanımlanmış genetik defektler;

- Perforin gen mutasyonu
- UNC13D gen mutasyonu (Munc13-4)
- Syntaxin gen mutasyonu

Ayrıca HLH'ye neden olan immün yetmezlik sendromlarında sorumlu genler;

- Griscelli sendromunda RAB27A geni
- Chediak-Higashi sendromunda LYST geni
- X-linked lenfoproliferatif sendromda SH2D1A geni

HLH'de bilinen tüm genetik defektler sitolitik granül fonksiyonlarını etkilemektedir. Perforin, sitotoksik hücrelerdeki granüllerde bulunan major sitotoksik proteinlerinden biridir. NK hücreler aktive olduğunda perforin ve "granzyme" içeren granülleri salgılayarak hedef hücre membranında gözenekler oluşturur, osmotik lizise ve protein degradasyonuna neden olur. Perforin gen mutasyonu sonucu NK hücrelerin aktivasyonunda azalmakta, T hücre aktivasyonu ve ekspansiyonu sonucu büyük miktarda sitokin üretimi gerçekleşmektedir. İnterferon gama, IL-1, IL-6, TNF alfa ve GM-CSF artışı, makrofaj aktivasyonu ve hemofagositoz sonucu oluşan inflamatuvar reaksiyon klinik bulgulara neden olmaktadır.

Secunder HLH patogenezi tartışmalıdır. İnfeksiyon assosiyeli HLH'de viral ve nonviral patojenlerin TH1 immün cevabı tetiklediği ve yüksek düzeyde sitokin salınımına yol açarak HLH olduğu düşünülmektedir.

Epidemiyoloji

HLH her yaşta görülebilmektedir. Primer HLH daha çok infant döneminde, ilk 1-2 ayda saptanmaktadır. Sekonder HLH ise her yaşta görülebilmesine karşın çocukluk çağında daha fazladır. Primer HLH otosomal resesif kalıtım gösterdiğinden akraba evliliği fazla olan toplumlarda insidansı yüksektir. Perforin gen mutasyonu %20 iken Türkiye'de bu oran %30 bulunmuştur. HLH her iki cins-te eşit olarak görülmektedir. İnsidansı yılda milyonda 1.2 vaka olarak rapor edilmiştir. Son yıllarda sekonder HLH vakalarının daha iyi tanımlanabilmesi sonucu vaka sayısı artmaktadır.

HLH'li hastalarda infeksiyon saptanması primer veya sekonder HLH ayırımı için yeterli değildir. Her iki form da infeksiyonla baş-

layabilir. Ayrıca primer HLH'li hastada pansitopeni ve NK hücre aktivitesinde azalma olduğundan sekonder infeksiyon görülebilir. Bununla birlikte birçok hastada infeksiyonun tedavisi sonucunda HLH tablosunun düzelmesi HLH'nin altta yatan infeksiyona sekonder olduğunu da göstermektedir. HLH'ye neden olan birçok virus, bakteri, mantar ve parazit tanımlanmıştır.

Klinik

HLH'nin en tipik bulguları ateş, hepatosplenomegali ve sitopenidir. Uzun süren 38.5 derecenin 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 irritabilite gibi nörolojik semptomlar bildirilmiştir. Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı görülebilir.

HLH tanısı koymak için "Histiocyte Society"nin belirlediği tanı kriterleri mevcuttur.

HLH tanı kriterleri

HLH'yi tanımlayan genetik defekt bulunması

Klinik ve laboratuvar kriterler (8 kriterden en az 5'inin olması)

- Ateş
- Splenomegali
- Sitopeni: Periferik kanda 2 veya 3 seride saptanan düşüklük
Hemoglobin 9g/dl altında olması
Trombosit: 100.000/mm³ altında olması
Absolü nötrofil: 1000/mm³ altında olması
- Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi
- NK hücre aktivitesinin azalması veya olmaması
- Ferritin 500 nanogram/ml üzerinde olması
- Solubl CD25 yüksek olması (2400 U/ml)
- Kemik iliği, dalak veya lenf nodunda hemofagositoz

HLH'li hastalarda sitopeni, trigliserit yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü, ferritin yüksekliği dışında laktik dehidrogenaz yüksekliği, transaminaz, bilirubin yüksekliği, hiponatremi, protein, albumin düşüklüğü saptanabilir. BOS incelemesinde orta dereceli pleositoz görülebilir. PTT uzaması, fibrin yıkım ürünlerinin artışı saptanabilir.

Bu tanısal kriterlere rağmen HLH'nin primer veya sekonder ayırımı yapılamayabilir. HLH'yi tanımlayan genetik defekt bulunması primer HLH olduğunu gösterir. Ancak bu defektler yoksa hastanın yaşının küçük olması ve pozitif aile öyküsü olduğunda primer HLH tanısı konabilir. Anne-baba arasındaki akrabalık tanıda yardımcıdır.

Prognoz ve Tedavi

Primer HLH tedavi edilmediği zaman fatal seyirlidir ve ortalama yaşam yaklaşık 2 ay kadardır. Infeksiyona sekonder gelişen HLH'de %50 mortalite bildirilmiştir. Tedavide semptomlara yol açan hipersitokinemiye baskılamak gerekmektedir. HLH'nin standart tedavisi "Histiocyte Society"nin önerdiği HLH-2004 protokolüdür. Bu tedavide; kortikosteroid, siklosporin A ve etaposid kombinasyonu kullanılmaktadır. Primer vakalarda, kemik iliği nakli için uygun donör bulununca nakil önerilmektedir. Infeksiyona sekonder HLH düşünüldüğünde; altta yatan infeksiyonun tedavisi ve HLH-2004 tedavi protokolünün ilk 8 haftalık tedavisinin verilerek takip edilmesi, eğer reaktivasyon varsa tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Ancak infeksiyonun neden olduğu bazı hafif vakalarda kortikosteroid ve intravenöz immünglobulin yeterli olabilmektedir. Makrofaj aktivasyon sendromu olan hastalarda yüksek doz kortikosteroid ve/veya siklosporin A önerilmektedir.

Sonuç olarak uzun süreli ateş, sitopeni ve hepatosplenomegali saptanan hastalarda HLH da düşünülmeli ve kemik iliği aspirasyonu yapılarak hemofagositoz araştırılmalıdır.