

Ailesel Hemofagositik Lenfohistiyoz Tanılı İki Olgu

Two Cases with Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Hadi GEYLAN,^{a,b}
Kamuran KARAMAN,^{a,b}
Mecnun ÇETİN^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bÇocuk Hematoloji ve Onkoloji BD,
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Van, TÜRKİYE

Received: 26.10.2017
Received in revised form: 13.12.2017
Accepted: 26.12.2017
Available online: 28.11.2018

Correspondence:
Hadi GEYLAN
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD, Van,
TÜRKİYE/TURKEY
drhadigeylani@gmail.com

ÖZET Hemofagositik lenfohistiyoz (HLH), aşırı miktarda inflamatuvar sitokin salgılayan aktive edilmiş lenfositlerin ve histiyositlerin kontrolsüz bir şekilde proliferasyonu sonucunda ortaya çıkan aşırı hiperinflamasyonun yol açtığı ölümcül bir durumdur. Perforin gen mutasyonu, HLH ile birlikte tanımlanan ilk genetik defektir. HLH; ateş, pansitopeni, splenomegali ile kemik iliği, karaciğer veya lenf nodlarında hemofagositoz ile karakterize farklı bir klinik tablodur. Bu çalışmada, fenotipik ve laboratuvar olarak tanımlanmış, ailesel HLH'li iki olgunun sunulması amaçlanmıştır. HLH tanısı, Histiyoit Cemiyeti'nin kılavuzlarına göre yapıldı. Hemofagositik lenfohistiyozlu iki olguda; ateş, hâlsizlik ve kilo kaybı mevcuttu. İki olguda da trombositopeni, nötropeni, hipertrigliseridemi, hiperferritinemi, hepatosplenomegali ve kemik iliği incelemelerinde hemofagositoz saptanmıştır. Olguların genetik analizi, perforin geninin kodlama bölgesi ile gerçekleştirilmiştir. Olgularımızda perforin geni mutasyonu mevcuttu. HLH; nadir görülmekte; ancak zamanında tedavi edilmediğinde mortal seyretmektedir. HLH'nin klinik semptomları ve tanı kriterlerine ilişkin farkındalık, erken dönemde immünsüpresif tedavilerin başlanması hayat kurtarıcı olabildiği gibi kök hücre nakli yapılmasına da imkân tanıyabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: PRF1 protein, insan; lenfohistiyoz; hemofagositik; çocuk

ABSTRACT Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a fatal condition of severe hyperinflammation that results from an uncontrolled proliferation of activated lymphocytes and histiocytes secreting high amounts of inflammatory cytokines. The perforin gene mutation was the first genetic defect to be described in association with HLH. HLH is a distinct clinical entity characterized by fever, pancytopenia, splenomegaly and hemophagocytosis in bone marrow, liver or lymph nodes. We present phenotypical and laboratory description of two patients with familial HLH. The diagnosis of HLH was made according to the guidelines of the Histiocyte Society. Fever was present in two patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. The other most common symptoms were malaise and weight loss. Hepatosplenomegaly was present in two patients. Hemophagocytosis was documented in bone marrow examinations of two cases. Thrombocytopenia, neutropenia, hypertriglyceridemia and hyperferritinemia were found in two patients. Genetic analysis of the patients were performed, with the coding region of the perforin gene. Our cases had perforin gene mutation. HLH is a rare but mortal disease when not treated on time. Awareness of clinical symptoms and diagnostic criteria of HLH, initiation of early immunosuppressive treatment; life-saving as well as allowing for stem cell transplantation.

Keywords: PRF1 protein, human; lymphohistiocytosis; hemophagocytic; child

Hemofagositik lenfohistiyoz (HLH); T-lenfositler ve natural killer (NK) hücrelerin fonksiyonlarında bozulma, makrofaj ve T-lenfositlerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofagositoz sonucu ateş, hepatosplenomegali ve sitopeninin ön planda olduğu klinik tablo ile karakterizedir. Hastalığın genetik (primer) ve edinsel

(sekonder) olmak üzere iki şekli bulunmaktadır. Sekonder hastalar aile öyküsü, akraba evliliği ve özellikle genetik kusurun bulunmaması ile ailesel vakalardan ayrılmaktadır. Genetik (primer) HLH grubunda otozomal resesif familial hemofagositik lenfositik lenfositik (FHLH) vakaları ile Griscelli sendromu, Chediak-Higashi sendromu ve X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom gibi immün yetmezliklerin zeminde yer aldığı vakalar bulunmaktadır.¹

Ailesel HLH hastalarının %70-80'i bir yaşın altında tanı alırken, nadir de olsa ergenlik döneminde ya da erişkin döneminde tanı alan geç başlangıçlı hasta raporları da bulunmaktadır.¹ HLH oldukça fatal seyirli olup, insidansı 1,2 vaka/milyon yıl olarak tahmin edilmektedir. Hemofagositoz; kemik iliği ve diğer dokularda eritrosit, lökosit ve trombositlerin histiyositler tarafından fagosite edilmesi olarak tanımlanmaktadır. Ailesel hastalarda moleküler tanı ile *FHLH-1* 9q21.3-22 ilişkili gen, *FHLH-2* perforin (*PRF 1*) geni, *FHLH-3* *UNC 13 D* (17q25) geni ve *FHLH-4* *stx11*(6q24) geni en çok saptanan mutasyonlardır. Bunlardan *FHLH-2* perforin (*PRF 1*) geni tüm ailesel hastaların %20-40'ını oluşturmaktadır. Ülkemizde de en çok saptanan mutasyondur. HLH tedavisiz bırakılırsa primer formu %100, sekonder formu %50 civarında ölümcül seyretmektedir.^{1,2} Ailesel HLH tedavisinde tek küratif tedavi seçeneği uygun donörden yapılan kök hücre naklidir. Kök hücre nakli yapılan veya uygun donör bulunana kadar verilecek tedavi kemoterapidir.

Bu çalışmada, nadir görülen perforin gen mutasyonu pozitif, ailesel HLH'li iki çocuk olgunun klinik ve laboratuvar özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Bilinen bir rahatsızlığı olmayan dört aylık kız olgunun iki aylık aşılı yapıldıktan bir hafta sonra ateş, ishal, kusma ve solukluk şikâyetleri başlamış. Yapılan tetkiklerinde pansitopeni saptanması üzerine olgu kliniğimize getirildi. Öz geçmişinde ailenin ilk çocukları olduğu, miadında ve normal vajinal yolla 3.500 g ağırlığında doğduğu, yenido-

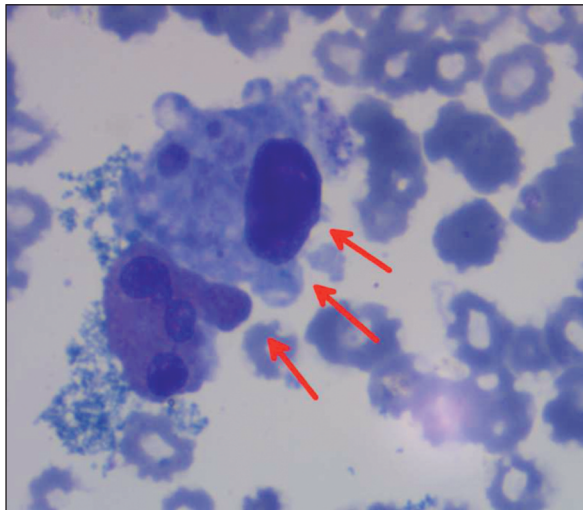
ğan döneminde herhangi bir problemi olmadığı, geçirdiği önemli bir hastalığı olmadığı öğrenildi. Soy geçmişinde; anne ve babanın hala-dayı çocukları oldukları ve olgumuz dışında başka çocuklarının olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede; vücut sıcaklığı: 38,5 °C, kan basıncı: 80/50 mmHg, cilt ve mukozalar aşırı soluk görünümde, dalak: 5 cm ve karaciğer: 3 cm kadar palpabl idi. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin: 6,3 g/dL, kırmızı küre $2,5 \times 10^9/L$, beyaz küre sayısı: $3 \times 10^9/L$, mutlak nötrofil sayısı: $400/mm^3$, trombosit sayısı: $53 \times 10^9/L$, serum trigliserid düzeyi: 529 mg/dL, serum ferritin düzeyi 1.172 µg/mL olarak saptandı (Tablo 1). İlk bakılan serum bilirubin, serum ürik asit, karaciğer enzimleri, serum sodyum ve fibrinojen düzeyleri normal sınırlarda saptandı. İzlemlerinde karaciğer enzimleri yükseldi, serum sodyum ve fibrinojen düzeyleri düştü ve ferritin serum düzeyi 34.000 µg/mL'ye kadar yükseldi. Kemik iliği aspirasyonu değerlendirilmesinde hemofagositoz yapmış histiyositler görüldü (Resim 1). Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de; hafif düzeyde serebral atrofi ile uyumlu bulgular, serebellar beyaz cevherde ve ponsta histiyositoz tutulumuna sekonder dejeneratif değişiklikler olarak değerlendirildi. Olguya Histiyosit Cemiyeti'nin 2009 HLH tanı kriterlerine göre; ateş, pansitopeni, hepatosplenomegali, hiperferritinemi, hipertrigliseridemi ve kemik iliği incelemesinde, hemofagositoz yapmış histiyosit saptanması ile HLH tanısı konuldu. Olguya HLH 2004 kemoterapi protokolü başlandıktan sonra kliniğinde 24 saat içinde belirgin düzelme saptandı ve ateşi düştü. Olgunun çalışılan perforin geni 2.3 ekzonda p.G149S (c.445G>A) mutasyonu homozigot olarak pozitif saptandı. Olgu primer HLH olarak kabul edilerek, kök hücre nakli yapılması açısından aile içi ve akraba dışında donör saptanamayınca, anneden haploidentik kök hücre nakli yapılması planlandı. Fakat bu sırada olguda HLH reaktivasyonu gelişti ve bir yaş civarında kaybedildi.

OLGU 2

Daha öncesinde tamamen sağlıklı olan 5,5 yaşındaki erkek olgunun öyküsünden; son 20 gündür ateş, iştahsızlık, hâlsizlik, karın şişliği ve kilo kay-

TABLO 1: Olguların laboratuvar ve klinik özellikleri.

	Olgu 1	Olgu 2
Hemoglobin (g/dL)	6,3	12
Nötrofil sayısı (mm ³)	400	800
Trombosit sayısı (mm ³)	53,000	70,000
Trigliserit (mg/dL)	529	422
Fibrinojen (mg/dL)	41	340
Ferritin (ng/mL)	1172	1753
Alanin aminotransferaz (U/L)	38	301
Aspartat aminotransferaz (U/L)	14	115
Total bilirubin (mg/dL)	0,7	2,6
Laktat dehidrogenaz (U/L)	328	603
Sodyum (mmol/L)	137	128
Bun üre azotu (mg/dL)	16	7
Kreatinin (mg/dL)	0,6	0,2
Kemik iliğinde hemofagositoz	var	var
Tanıda splenomegali	var	var
Tanıda hepatomegali	var	var
Ateş	var	var
Kilo kaybı	var	var
Perforin gen mutasyonu	2,3 ekzonda p,G149S(c.445G>A)	3,2 ekzonda A523D

**RESİM 1:** Olgu 1'in kemik iliği aspirasyonunda hemofagositoz yapmış histiyosit (May-Giemsa boyası, x100).

bının olduğu öğrenildi. Öz geçmişinde büyüme ve gelişmesinin yaşitları ile uyumlu olduğu ve geçirdiği önemli bir hastalık olmadığı öğrenildi. Anne ve baba arasında ikinci derece akrabalık olduğu saptandı. Yaşayan iki kız ve bir erkek sağ ve sağlıklı kardeşi mevcut, ölen kardeş öyküsü yoktu.

Fizik muayenede; vücut sıcaklığı: 38,6 °C, kan basıncı: 90/60 mmHg, dalak ve karaciğer 3 cm kadar palpabl idi. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin: 12 g/dL, kırmızı küre; 4,4x10⁹/L, beyaz küre sayısı: 3,2x10⁹/L, mutlak nötrofil sayısı: 800/mm³, trombosit sayısı: 70x10⁹/L, laktat dehidrogenaz: 603 U/L, serum alanin transferaz düzeyi: 301 U/L, serum aspartat transferaz düzeyi: 115 U/L, serum trigliserid düzeyi: 422 mg/dL, serum sodyum düzeyi: 128 mEq/L, serum ferritin düzeyi: 1753 µg/mL, serum bilirubin düzeyi: 2,6 mg/dL olarak saptandı (Tablo 1). Kemik iliği aspirasyonu değerlendirilmesinde hemofagositoz yapmış histiyositler görüldü. Beyin MRG'de, bilateral koroid pleksuslarda kist ve leptomeningeal kontrastlanma artışı saptandı. Olguya Histiyosit Cemiyeti'nin 2009 HLH tanı kriterlerine göre; ateş, bisitopeni, hepatit, splenomegali, hiperferritinemi, hipertrigliseridemi, hiponatremi ve kemik iliği incelemesinde hemofagositoz yapmış histiyosit saptanması ile HLH tanısı konuldu. Olguya HLH 2004 kemoterapi protokolü başlandı ve kliniğinde 24 saat içinde belirgin düzelme saptandı ve ateşleri düştü. Hastanın çalışılan perforin geni 3.2 ekzonda A523D mutasyonu homozigot olarak pozitif saptandı. Olgu primer HLH olarak kabul edilerek, kök hücre nakli yapılması için aile içi ve yurt dışı donör taramasında insan lökosit antijeni ile tam uyumlu donör saptanamadığından, nakil merkezince anneden haploidentik kök hücre nakli yapıldı, ilkinde başarılı olunamadı. Ancak, ikinci kez anneden yapılan haploidentik kök hücre nakli sonrası, olgu son üç aydır remisyonda komplikasyonsuz olarak ayaktan izlem altında bulunmaktadır.

TARTIŞMA

Ailesel HLH; nadir görülen otozomal resesif geçişli, infant ve erken çocukluk döneminde ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni ve değişik derecelerde nörolojik tutulumla karakterize bir hastalıktır.¹ Histopatolojik olarak lenfosit ve makrofajlar dalak, karaciğer, kemik iliği, lenf nodları ve santral sinir sistemini (SSS) infiltre etmektedir.¹ Serumda inflamatuvar sitokinlerden tümör nekrozis faktör-alfa, interferon-γ ve interlökin-6 gibi bazı sitokinlerin düzeylerindeki artış; kontrol edilemeyen T lenfosit ve

makrofaj aktivasyonuna işaret etmektedir.¹ Sitotoksik T ve NK hücrelerinin aktivitesi kalıcı olarak düşük veya hiç yoktur. Eğer bu hastalar tedavisiz kalırsa, kaçınılmaz olarak ölümlerle sonuçlanmaktadır.¹ Oysa kemoterapi ve kök hücre naklinin kombinasyonu ile hastaların büyük bir bölümünde kür sağlanabilmektedir.¹ FHLH'li hastalarda SSS tutulumu gelişmeden önce kök hücre nakli yapılması önerilmektedir.³

Ailesel HLH'ye sebep olan şimdiye kadar dört mutasyon bildirilmiştir. Bunlar; *PRF1* (*FHL2*), *UNC13D* (*FHL3*), *STX11* (*FHL4*) ve *STXBP2* (*FHL5*)'dir.² Almanya'da yapılan bir çalışmada; 34 hastanın 7 (%20)'sinde ve Türk kökenli olan 20 hastanın 6 (%30)'sında perforin mutasyonu saptanmıştır. Bu çalışmadaki bulgularla; perforin mutasyonunun FHLH'lerin %20-40'ından sorumlu olabileceği öngörülmektedir.¹ Yine Hindistan'da yapılan 41 vakalık bir çalışmada; perforin mutasyonu hastaların %40'ında saptanmış, benzer olarak Türkiye'de %43, Amerika'da %50 ve Japonya'da %40 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada; hastaların %92'sinde ateş, %100'ünde hepatosplenomegali, %100'ünde sitopeni, %100'ünde hemofagositoz, %100'ünde hiperferritinemi, %58'inde hipertrigliseridemi, %55'inde hipofibrinojenemi ve %85'inde sCD25 düzeylerinde artış saptanmıştır.² Olgumuzda da ölçemediğimiz sCD25 düzeyi dışındaki diğer kriterler mevcuttu. Bu çalışmada, ortalama tanı yaşı 3,5 ay olmak üzere; hastaların %70'i yaşamın ilk altı ayı içinde tanı almıştır.² Olgularımızda da olduğu gibi, Türk kökenlilerde perforin mutasyonunun daha sık görülmesinin akraba evliliğinin daha sık olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

PRF1 geninin moleküler olarak tanımlanması, FHL2 tanılı etkilenmiş ailelerde prenatal tanı açısından da hayati önem arz etmektedir.² HLH'li geniş radyolojik serilerde meningeal tutulumun nadir saptanmasına karşın, leptomeninkslerin sıklıkla patolojik tutulumları ve beyin parankiminde perivasküler alanlara doğru uzanım gösterdiği gözlenmiştir.⁴ Olgularımızın beyin MRG'lerinde ise olgu 1'de serebellar beyaz cevherde ve ponsta histiositöz tutulumuna sekonder dejeneratif değişiklikler saptanır iken, olgu 2'de ise leptomeningeal kontrastlanma artışı görülmüştür.

Türklerde yapılan üç ayrı çalışmada, perforin mutasyonu yaklaşık %24-44 arasında görülmüştür. W374X mutasyonu en sık saptanan perforin mutasyonu olarak tanımlanmıştır.⁵ İlk olgumuzda perforin geni 2.3 ekzonda homozigot p.G149S (c.445G>A) mutasyonu, ikinci olgumuzda da perforin geni 3.2 ekzonunda homozigot A523D mutasyonu saptadık.

Hindistan'da yapılan çalışmada; homozigot perforin mutasyon saptananlar ile saptanmayanlar karşılaştırıldığında, homozigot mutasyonlu olanlarda daha küçük yaşta (ortalama 3,5 aylıkken) hastalığın ortaya çıktığı saptanmıştır. Heterozigot perforin mutasyonu olanların ortalama tanı yaşı sekiz yıl olarak saptanmış, sadece bir hasta üç aylıkken tanı almıştır.² Olgularımızın ise biri dört aylık diğeri 5,5 yaşında idi.

Son yıllarda serum ferritin düzeylerinin yüksekliği, özellikle >10.000 µg/mL değerler HLH tanısında daha çok önem arz edilmeye başlanmıştır.⁵ İki olgumuzda da başvuru anında serum ferritin düzeyleri belirgin yüksek idi, hatta birinci olgumuzun izlemlerinde 34.000 µg/mL gibi yüksek değerlere kadar çıktı.

Günümüzde uygulanan immünoşüpresif tedavi şemaları geliştirilmeden önce, HLH hastalarında tanıdan sonraki bir yıllık sağkalım %5 civarında iken; deksametazon, siklosporin A, etopozid, intratekal metotreksat ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN)'nden oluşan HLH-94 protokolüyle üç yıllık toplam sağkalım %50-70'e ulaşmıştır.⁶ 2004 yılında bu protokol yenilenerek HLH-2004 protokolü geliştirilmiştir. Sekiz haftalık başlangıç tedavisi sonrası FHLH hastaları, genetik defektin saptandığı hastalar ve tedaviye yanıt vermeyen ya da tedavi kesildiğinde nüks eden hastalara uygun donör varlığında acil olarak HKHN yapılması önerilmektedir. Sekonder olduğu düşünülen hastalar sekiz haftalık başlangıç tedavisine yanıt verirse, tedavilerinin kesilmesi ve bundan sonraki dönemde yakından izlenmeleri, relaps geliştiği takdirde bu hastaların primer olarak değerlendirilmeleri ve HKHN'ye yönlendirilmeleri vurgulanmaktadır.⁷ Olgularımızın ikisi de HLH-2004 protokolü almıştır. İlk olgumuza anneden haploidentik kök hücre nakli yapılması planlanmış; fakat bu sırada olguda HLH reaktivasyonu gelişmiş

ve olgu bir yaş civarında kaybedilmiştir. İkinci olgumuza ise 10 haftalık HLH-2004 protokolü sonrası anneden haploidentik kök hücre nakli yapılmış, ilkinde başarılı olunamamıştır. Ancak ikinci kez anneden yapılan haploidentik kök hücre nakli sonrası, olgu son üç aydır remisyonda komplikasyonsuz olarak izlem altında bulunmaktadır.

Sonuç olarak, akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkemizde uzun süreli ateş, hepatosplenomegali, sitopeni ve döküntü ile gelen hastalarda primer HLH ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Erken dönemde immünoşüpresif tedavilerin başlanması; hayat kurtarıcı olabildiği gibi kök hücre nakli yapılmasına da imkân tanıyabilmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru-
dan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Hadi Geylan; **Tasarım:** Kamuran Karaman; **Denetleme/Danışmanlık:** Hadi Geylan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Hadi Geylan; **Analiz ve/veya Yorum:** Kamuran Karaman; **Kaynak Taraması:** Mecnun Çetin; **Makalenin Yazımı:** Mecnun Çetin; **Eleştirel İnceleme:** Kamuran Karaman; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Mecnun Çetin; **Malzemeler:** Hadi Geylan.

KAYNAKLAR

- Göransdotter Ericson K, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, Söderhäll C, Samuelsson A, Janka G, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 2001;68 (3):590-7.
- Mhatre S, Madkaikar M, Desai M, Ghosh K. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) patients in India. *Blood Cells Mol Dis* 2015;54(3):250-7.
- Kogawa K, Lee SM, Villanueva J, Marmor D, Sumegi J, Filipovich AH. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood* 2002;99(1):61-6.
- Chiapparini L, Uziel G, Vallinoto C, Bruzzone MG, Rovelli A, Tricomi G, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with neurological presentation: MRI findings and a nearly miss diagnosis. *Neurol Sci* 2011;32(3):473-7.
- Yenicesu I, Geneviève de SB, Emeksz HC, Dalgıç B. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with A665G perforin gene mutation: a case report. *Türk J Haematol* 2012;29(3):265-9.
- Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100(7):2367-73.
- Henter JI, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):124-31.