

Hemofagositik Lenfohistiyozis: Olası Patogeneze Bakış

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Overview of the Possible Pathogenesis: Review

Dr. Zafer BIÇAKÇI,^a
Dr. Ayşe METİN^b

^aÇocuk Hematoloji Bölümü,
Ankara Demetevler Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,

^bÇocuk İmmünoloji Bölümü,
Ankara Çocuk Hastalıkları
Hematoloji Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 18.05.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 16.11.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Ayşe METİN
Ankara Çocuk Hastalıkları
Hematoloji Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk İmmünoloji Bölümü, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
drametin@gmail.com

ÖZET Hemofagositik lenfohistiyozis (HLH) sıklıkla ölüme götüren bir hastalık olup, sendromik veya nonsendromik ailevi (primer, FHLH) veya akkiz formları vardır. FHLH, sıklıkla viral bir enfeksiyonun tetiklemesi ile bebeklik döneminde bulgu verir ve otozomal resesif olarak kalıtılır. Doğal öldürücü (NK) ve CD8⁺ sitotoksik T-lenfositlerin kullandığı perforin/granzim sistemini ilgilendiren çeşitli gen defektleri sorumludur. Bu gen defektleri perforin sentezi, vezikül taşınması, vezikülün membranla füzyonu ve degranülasyonunun bozulmasına yol açar. Sekonder HLH (SHLH) ise bu bilinen genetik mutasyonlar olmaksızın, belirgin immün aktifleşme ile seyreden enfeksiyon, malignite ve otoimmünite ile birlikte görülür. HLH'nin her iki formunda da ortak olarak tanı belirteçleri ateş, bisitopeni, hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi, hiperferritinemi, hemofagositoz, kanda yüksek serbest interlökin-2 reseptör (CD25) düzeyi, CD8⁺ T ve NK hücre aktivitesinde azalma veya kayıp ve splenomegalidir. Aynı fenotip, sepsis, sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS), multiorgan disfonksiyon sendromu (MODS), ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) olan hastalarda da görülür. Ancak tedavileri oldukça farklıdır. FHLH/SHLH'de kemoterapi ve kemik iliği aktarımı kullanılırken ağır sepsis/SIRS/MODS'da antibiyotikler ve destek tedavisi verilir. MAS ise kısıtlı immünsüpresyonla tedavi edilir. Klinik ve laboratuvar benzerliğe rağmen farklı prognoz ve tedavi bu hastalıkların daha iyi anlaşılmasını ve hızlı ayırt edici tanıyı gerekli kılmaktadır. Bu derlemenin amacı; bu ortak fenotipin nasıl geliştiğini anlayabilmek amacıyla, güncel bilgiler ışığında hemofagositik sendromun fizyopatolojisinde rol oynayan hücreler, sitokinler ve HFS tanı kriterlerini oluşturan biyokimyasal sonuçların oluşumunu gözden geçirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lenfohistiyozis, hemofagositik; makrofajlar

ABSTRACT Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is an invariably fatal disease, with familial (primary, FHLH) which may be syndromic or nonsyndromic and acquired (secondary, SHLH) forms. FHLH has an autosomal recessive inheritance, usually seen in infancy, commonly triggered by a viral infection. Various inherited immune deficiencies related with perforin/granzyme system of natural killer (NK) and CD8⁺ cytotoxic T-lymphocytes are found to be responsible. These defects may be either in perforin synthesis or its dysregulated release due to abnormal vesicle transport, fusion with membrane and degranulation. SHLH has been associated with infections, malignancy and autoimmunity, secondary to a significant immune activation together with no known genetic mutations. Either forms of HLH is characterized by fever, cytopenia of two lines, hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia, hyperferritinemia, hemophagocytosis, elevated soluble interleukin-2 receptor (CD25), decreased CD8⁺ T or NK cell activity and splenomegaly. This common phenotype is also seen in patients with sepsis, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiorgan dysfunction syndrome (MODS), and macrophage activation syndrome (MAS). However therapeutic options are radically different. Chemotherapy and bone marrow transplantation have been used for treatment of FHLH/SHLH whereas antibiotics and supportive treatment are used in severe sepsis/SIRS/MODS. MAS is treated with limited immunosuppression. Clinical and laboratory similarities, but different prognosis and treatment of FHLH, SHLH versus sepsis/SIRS/MODS/MAS necessitates better understanding and identification of these processes. In this literature review we explored the cells, cytokines, biochemical characteristics and the proposed pathological mechanisms in HLH in order to understand how this common phenotype develops.

Key Words: Lymphohistiocytosis, hemophagocytic; macrophages

Hemofagositik lenfositiositoz (HLH) sıklıkla hızla ölüme götüren, ailevi veya akkiz tipleri olan nadir bir hastalıktır. Ailevi (primer, FHLH) hastalık otozomal resesif geçiş gösterir ve daha çok bebeklik döneminde bulgu verir. Akkiz (sekonder, SHLH) hastalık ise daha değişken bir hastalık olup her yaşta bulgu verebilir. FHLH sıklıkla viral enfeksiyonla tetiklenirken, SHLH, enfeksiyonlar [sıklıkla Epstein-Barr virüs (EBV)], malignite ve otoimmün hastalık gibi ciddi immün uyarılma durumları ile birliktelik gösterir. Histiyosit cemiyeti HLH tanısı için beş tanı belirteci geliştirmiş olup bunlar klinik: a) Ateş, b) Splenomegali ve laboratuvar: c) En az iki hücre dizisini içine alan sitopeniler, d) Hipofibrinojemi ve/veya hipertrigliseridemi ve e) Hemofagositozdur.¹ FHLH'de kemik iliği, dalak veya lenf nodlarında malignitenin ekarte edilmiş olması gerekir. Bunlara ek olarak üç belirteç daha ilave edilmiştir. Bunlar: f) Doğal öldürücü (NK) ve/veya CD8⁺ sitotoksik T-hücre aktivitesinde düşüklük veya yokluk, g) Hiperferritinemi ve h) Kanda serbest çözünür interlökin (IL)-2 düzeyinde yüksekliktir. Hastada moleküler mutasyon analizinin HLH ile uyumlu çıkması hariç tutulursa, tanı için sekiz kriterden beşinin bulunması gereklidir.^{1,2}

FHLH vakalarının çoğu 2 hafta-7 yaş arası bebek ve çocuklardır ve bunların 2/3'ü hayatın ilk 3 ayı içinde bulgu verir. Sıklıkla solukluk, irritabilite, iştahsızlık, ishal, gelişememe vardır. Nadiren özgül olmayan, makülopapüler cilt döküntüsü görülür. Hastaların 1/3'ünde pulmoner efüzyonlar vardır. Klinik seyir genelde ilerleyici ve etkin tedavi verilmediği takdirde yaklaşık 6 hafta içinde ölümcüldür. Hastaların yaklaşık %75'inde tanı sırasında santral sinir sistemi (SSS) tutulumu vardır. Hastalık bazen sadece SSS'yi ilgilendirir ve konvülsiyonlara neden olur. Çoğu hasta sepsis, kanama, beyinde lenfositiositoz ile ilgili menenjitte ikincil konvülsiyonlar ile kaybedilir.

FHLH, sendromik ve sendromik olmayan şekilde 2 alt gruba ayrılır. NK ve CD8⁺ sitotoksik T-lenfositlerin kullandığı perforin/granzim sistemini ilgilendiren çeşitli gen defektleri sorumludur. Bu gen defektleri perforin sentezi, vezikül taşıması, vezikülün membranla füzyonu ve degranü-

lasyonunun bozulmasına yol açarlar. Sendromik FHLH, X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom-1,2 (XLS-1,2), Chediak-Higashi sendromu (CHS), Griscelli sendromu (GS) ve lizinürik protein intoleransı (LPI) olarak beş hastalığın klinik seyrini karakterize eder.¹⁻⁴ CHS'de *LYST* ve GS'da *RAB27A* ve LPI'de *SLC7A7* mutasyonlarının saptanması tanıyı doğrular. Erkek hastada XLS-1,2'nin ekarte edilmesi (*SH2D1A* ve *XIAP* mutasyonları) gerekir.

Sendromik olmayan FHLH, insanda, perforinin sentez, fonksiyon ya da salınımindaki bozuluklara bağlıdır. Perforin (*PRF1*) gen mutasyonuna bağlı hastalık FHL2, sitolitik veziküllerin hücre membranına füzyonunu sağlayan Munc 13-4 ve Munc 18-2 adlı yapışma proteinlerinin yokluğu sırasıyla FHL3 ve FHL5, veziküllerin taşınmasını sağlayan syntaxin 11 (*STX11*) mutasyonuna bağlı hastalık FHL4 olarak klasifiye edilmiştir.^{1,3} FHL3, FHL4 ve FHL5'te sitotoksik lenfositlerin litik vezikülleri plazma membranının hemen altında birikim gösterirler. Perforin genindeki nonsense veya "frameshift" mutasyonlar hemen daima perforin sentezi ve sitotoksik işlevlerde tam kayıpla sonuçlanır. Ancak missense mutasyon varlığında normalin %10-50'si arasındaki bir perforin aktivitesi korunur, hafif bir enfeksiyonda sitotoksik T-lenfosit ve NK hücre sitotoksitesini sağlamada bu düzey yeterli olabilir. Voskoboinik ve ark. geç ve atipik prezentasyonlu FHLH vakalarında, *PRF1* geninde missens mutasyonlar ve parsiyel perforin aktivitesi bulmuşlardır.⁵ Perforinin ve sitotoksik aktivitenin tam yokluğu ile kısmi yokluğu arasındaki bu fark FHLH ile SHLH ayırımı ve SHLH ile ağır sepsis/sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)/multiorgan disfonksiyon sendromu (MODS)/makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) arasındaki benzerliği açıklamada önemli olabilir. Bu nedenle *PRF1* geninin toplumda yaygın bulunan (sağlıklı kişilerin %4-8'inde) ve fonksiyonel bozukluğa yol açan A91V allelinin ağır enfeksiyon varlığında SHLH oluşturma potansiyeli vardır. Bunun dışında, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) polimorfizmi gibi diğer genetik faktörler de SHLH'nin ortaya çıkmasına yol açabilir.⁶ Sepsisli hastalarda granzim sistemi anormallikleri de tariflenmektedir. Gran-

zimlerin (serin proteaz) farklı moleküler ağırlık gösteren allellerinin sıklığı yoğun bakım servisindeki sepsisli hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu allellerin yüksek plazma düzeyleri ile ağır sepsis varlığı uyum göstermektedir. Bu alleller, septik akut respiratuar distres ve MODS'ta da rapor edilmiştir. MAS'ta NK hücre fonksiyon bozukluğu tarif edilmiştir.⁶

Eğer sendrom başka bir sürece sekonder gelişirse ve bilinen genetik mutasyonlar bulunamazsa SHLH olarak sınıflandırılır.⁷⁻¹⁰ SHLH, enfeksiyonlar, ciddi sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS),¹¹ MODS,¹² otoimmün hastalıklarda (MAS),¹³ lösemi, lenfoma^{14,15} ve kemik iliği transplantasyonu¹⁶ ile birlikte görülebilir. SHLH görülebilen otoimmün süreçler juvenil romatoid artrit,¹⁷ sistemik lupus eritematozus (SLE)^{18,19} ve Kawasaki hastalığıdır.²⁰

Enfeksiyonla hemofagositoz birlikteliğinin araştırıldığı bir otopsi çalışmasında 107 hastanın %64.5'inde HLH tariflenmiş olup, hepsinde ciddi enfeksiyon bulunmaktadır. Buna karşılık kardiyovasküler nedenlerden ölen hastaların hiçbirinde kemik iliğinde hemofagositoz bulunmamıştır.²¹ Hemofagositoz gösteren bu makrofajlarda hemoksijenaz-1, ferritin ve granzimlerin de yüksek pozitif olduğu bulunmuştur. Bu bulgular; ateşli silah veya abdominal anevrizma rüptürü gibi nedenlerden ölen nonseptik yoğun bakım hastalarının karaciğer ve kemik iliğinde bulunmamıştır.²² SHLH en sık olarak intrasellüler mikrobiyal patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar ile birlikte görülür.²³ SHLH'de viral nedenler, Sitomegalo-virüs (CMV), EBV,²⁴⁻²⁶ parvovirüs B19, avian influenza H5N1 virüsü,²⁷ hepatit B ve C,^{28,29} insan immün yetmezlik virüsü,³⁰ influenza A,³¹ Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi,^{32,33} bakteriyel nedenler, Stafilokok,^{25,34} Gram-negatif sepsis,^{26,35} ve *Mycobacterium Tuberculosis*,³⁶ fungal ve parazitik nedenler, histoplazmozis,³⁷ leişmaniazis³⁸ ve malaryadır.³⁹

HLH'de temel hiperinflamatuvar durumun etiyopatogenik mekanizması heterojen, fakat klinik görünüm ortaktır.⁷ Neden ve sonuçlar (hayatta kalım veya ölüm) arasındaki olası fizyopatolojik süreci, mikroorganizma, enfekte edilen hücre cinsi ve

salgılanan sitokinler tayin eder. Bu nedenle bu sürece katılan başlıca hücre, molekül ve sitokin işlevlerinin bilinmesi, tedavide karşıt tedbirlerin alınması bakımından önemlidir. Günümüzde HLH tedavisinde (KİT hariç) kullanılan ilaçlar sitokin salgılanmasını durdurmaya ve çoğalan hücre sayısını azaltmaya yöneliktir. Steroidler sitokin üretimini (IL-1 ve TNF- α) gen düzeyinde baskılamak, siklosporin A, CD4⁺ T-lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasını kalsinörini inhibe ederek moleküller seviyede azaltır. Etopozid ise total makrofaj sayısını düşürerek immün baskılanmaya katkı sağlamaktadır. MAS, ciddi sepsis/SIRS/MODS tanı kriterleri aynıdır. MAS, TNF inhibitörleri ile tedavi edilirken, enfeksiyon sonucu gelişen septik şok TNF inhibitörleri ile tedavi edilememektedir.⁴⁰⁻⁴⁷ Tanı kriterleri aynı olan ve aynı tedaviye farklı yanıt veren bu iki durumun arasındaki fark; akla, sepsise bağlı olan şokta TNF'den farklı sitokinlerin de bu sürece dâhil olabileceğini getirmektedir.

Bu nedenle, bu derlemenin amacı; güncel bilgiler ışığında HLH fizyopatolojisinde rol oynayan lenfosit ve histiyositler, ürettikleri sitokinler ve bunların HLH tanı kriterlerini oluşturan biyokimyasal sonuçlarının oluşumunu gözden geçirmektir.

HEMOFAGOSİTİK SENDROMA GİRİŞ MEKANİZMALARI

HİSTİYOSİTLER (ANTİJEN SUNAN HÜCRELER)

Dolaşımdaki monosit, mobil ve fikse doku makrofaj ve dendritik hücreleri, antijen sunan hücre (ASH)'ler olarak adlandırılan mononükleer fagositik hücrelerdir. Doku makrofajları özgül uyarı almadıklarında istirahat halinde düşük fonksiyonda kalırlar. Makrofajın aktifleşmesi, görevi mikroorganizmanın yok edilmesi ve sonra homeostazisin sağlanması olan özel fonksiyonlara neden olur.⁴⁸⁻⁵⁰ ASH'lerin ortak özellikleri fagositoz, mikrobiyal antijenlerin işlenmesi ve HLA moleküllerinin yapısı içinde T-lenfosite sunulması ve antijen-özgül immün yanıtın oluşumu için T-lenfositin inflamatuvar sitokinlerle uyarılmasıdır. ASH, Toll-benzeri reseptörleri (TLR) ile mikroorganizmalara has olan moleküler dizileri özgül olmayan bir şekilde tanır.

Aktifleşen hücre, interlökin-12 (IL-12), IL-18 ve interferon (IFN) alfa/beta üreterek antijene özgül, fakat daha önce antijenik uyarı almamış olan (naiv) T-lenfositleri çoğalma ve farklılaşma için uyarır. Bu farklılaşma kapsamında, T-hücreler (CD4⁺T_h1, CD8⁺T) ve NK hücrelerin, IL-12 uyarısına verdikleri en önemli sitokin yanıtı IFN-gama (INF-γ)'dır. IL-12, CD4⁺ yardımcı-T-lenfosit (Th) INF-γ üreten başlıca alt grup olan T_h1'e farklılaşma için uyarır. Bu şekilde daha fazla INF-γ üretimi olur. Özellikle, CD8⁺ T-hücreleri makrofajların klasik bir aktivatörü olan INF-γ'nın önemli bir kaynağıdır. CD8⁺ T-hücreleri INF-γ salgılama yeteneği kazanırken, bununla birlikte sitotoksik fonksiyonlar da kazanır ve perforin/granzim bağımlı mekanizmalar vasıtasıyla virüs ile enfekte hücreleri öldürmeye başlar. Damar endotelini de TNF ile sinerjik olarak uyararak enfeksiyon bölgesine T-lenfosit adezyon ve ekstrasvazyonunu sağlar.

INF-γ makrofaj hücre-içi öldürme mekanizmalarını aktifleştiren en önemli sitokindir, fagosit oksidaz ve indüklenabilir nitrik oksit sentaz transkripsiyonunu uyararak reaktif oksijen ara ürünleri ve nitrik oksit sentezini sağlayarak makrofaj mikrobisidal işlevini artırır. ASH'lerin Sınıf I ve II HLA moleküllerinin gösterimini artırır ve daha fazla antijenin sunumunu teşvik eder. Makrofajlara benzer şekilde, damar endotel hücreleri de INF-γ'ya cevap olarak Sınıf II HLA gösterimlerini artırır. Yüksek miktarda INF-γ'ya maruz kalırsa, nonimmün hücre tiplerinin çoğunda Sınıf II HLA molekülleri gösterimi oluşur. Nadir durumlar hariç bu hücrelerin CD4⁺ T-hücrelerine antijen sunması olası değildir. Nöronlarda da Sınıf II HLA moleküllerinin ekspresyonu görülmez.⁴⁷

Patojenler, özellikle viral patojenler, doğal immün yanıtlar ile hızlı bir şekilde tam olarak elimine edilemediğinde, aktive makrofajların sitokin ve kemokin üretimi sürer ve T-lenfositlerin aktivasyon sürekliliğini sağlarlar. Bu şekilde, sitotoksik T- hücrelerin selektif olarak artışı, immün sistemde bir dengesizlik ve ortamda sitotoksik T-hücrelerden üretilen INF-γ ve diğer sitokinlerin aşırı miktarlara ulaşmasına yol açar.⁴⁰ FHLH'de perforin eksikliğinde ASH'ler etkili bir şekilde elimine edi-

lemez ve bu T-hücrelerinin sürekli uyarılmasıyla sonuçlanır. Bunun yol açtığı sürekli aktivasyon ve çoğalma sitotoksik T, NK ve diğer hücrelerden (makrofajlar gibi) IL-1, IL-2, sCD25 (sIL-2 reseptörü), IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, INF-γ, TNF-α, "transforming growth factor-beta (TGF-β)", M-CSF ve GM-CSF gibi sitokinlerin aşırı miktarda salgılanmasına neden olur. Başta INF-γ olmak üzere aşırı salgılanan bu sitokinler devamlı bir makrofaj aktifleşmesi, yayılımı ve sonuçta parankimatöz organ infiltrasyonlarına neden olur.⁴¹⁻⁴⁷

İmmün yanıtın sonunda ise T-lenfosit, makrofaj ve diğer hücre tiplerinden salgılanan IL-10 ve TGF-β makrofaj aktivitesini, Sınıf II azaltır ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretim ve salınımını artırır, T-lenfosit efektör fonksiyonunu ve çoğalmasını inhibe eder. Kısaca, enfeksiyöz ajana karşı T_h1 ve T_h2 hücrelerinin oransal aktivasyonu, enfeksiyonun sonucunu belirleyicidir.⁴⁷ Mononükleer fagositik sistemin ve T-lenfositlerin aşırı aktifleşme ve sitokin sekresyonları HLH'de en önemli rolü oynayan fizyopatolojik faktördür.

NORMAL OPSONİZASYON, FAGOSİTOZ MEKANİZMASI VE HEMOFAGOSİTOZ

Antikorlar, Fab bölgeleri ile mikroba bağlandığında Fc bölgeleri dışarı doğru uzantılar oluşturur. Fc bölgeleri, nötrofiller ve makrofajlarda eksprese edilen FcγRI (CD64) adı verilen yüksek afiniteli bir reseptör ile bağlantı kurarlar. Sonuçta fagositik hücre, plazma membranını opsonize olmuş mikrobun çevresini saracak şekilde açar ve mikrobu fagozom denilen daha sonra da lizozom ile kaynaşan bir vezikül içine alır. Antikor Fc-FcγRI bağlanması fagosit aktifleşir, çünkü FcγRI fagositlerde birçok biyokimyasal yolağı tetikleyen bir sinyal zincirine sahiptir. INF-γ makrofaj yüzeyinde FcγRI'nin gösterimini artırır. Ayrıca INF-γ tarafından indüklenen immünglobulin (Ig)G alt tipleri (IgG1 ve IgG3) fagositler üzerindeki Fc reseptörlerini bağlar ve komplemanı aktive eder ve bu mekanizmaların her ikisi opsonize edilen mikroorganizmanın fagositozunu sağlar.⁴⁷

KOMPLEMAN RESEPTÖRLERİ

Kompleman sisteminin birçok biyolojik aktivitesi değişik hücreler üzerinde eksprese edilen membran

reseptörlerine kompleman parçalanma ürünlerinin bağlanması ile meydana gelir. Bu reseptörlerden en iyi tanımlanmış olanı, C3 parçacıkları için yüksek afinite taşıyan, Tip 1 kompleman reseptör (CR1/CD35) olup başlıca işlevi C3b ve C4b ile kaplı partiküllerin fagositozunu sağlamak ve dolaşımdan immün kompleksleri temizlemektir. CR1'ler, eritrosit, nötrofil, monosit, eozinofil, T ve B lenfositler üzerinde gösterilirler. CR1 lenf nodunda folliküler dendritik hücreler üzerinde de bulunur. CR1'e C3b veya C4b ile kaplı partiküllerin bağlanması, özellikle antikor ve FcγR bağlanmaları ile eş zamanlı olduğunda, fagosit mikrobisidal mekanizmalarını aktive eden sinyaller artar. Eritrositler üzerindeki CR1, C3b ve C4b'ye tutunarak dolaşan immün kompleksleri bağlar ve kompleksleri karaciğer ve dalağa taşır. Dalaktaki fagositler immün kompleksleri eritrosit yüzeyinden koparır ve eritrositler dolaşıma dönerler. Kompleman aktivasyonu hücre yüzeyine kovalent olarak bağlanan C3b ve iC3b'nin üretimine yol açar. Hem C3b hem iC3b, makrofaj ve nötrofiller üzerindeki reseptörlere özgül olarak bağlanmalarından dolayı opsonin olarak hareket ederler. C3b ve C4b, CR1'i, iC3b ise CR3 (MAC-1) ve CR4'ü bağlar. INF-γ tarafından sağlanan makrofaj aktivasyonu CR1 aracılı fagositozu da artırır.⁴⁷

Enfeksiyon, sitokin artışı, antijen, antikor, kompleman reseptörleri ve hemofagositoz arasındaki bu ilişkiler ışığı altında HLH'nin oluşumuna dair şu şekilde bir hipotez kurulabilir: HLH'de hedef hücre veya mikroorganizmanın yok edilememesi sonucu ortamda sürekli mikroorganizma ve/veya mikroorganizmanın antijenik ürünleri (mikroorganizma hücre duvar bileşenleri, sekrete edilen ürünler ve toksinler) bulunur.⁵¹ Bu yüzden mikroorganizma ve antijenik ürünlerine karşı antikor geliştirmesi, immün kompleks oluşumu ve kompleman aktifleşmesi beklenir. Kompleman sisteminin aktifleşmesi hücre yüzeyine sıkı bağlanan C3b ve iC3b'lerin artışına yol açar. Eritrosit üzerindeki CR1/CD35, C3b ve C4b'ye tutunarak dolaşan immün kompleksleri bağlar ve karaciğer ve dalağa taşır. HLH'de INF-γ'nın aşırı üretimi; aşırı makrofaj aktivasyonuna, IgG1 ve IgG3 yapımının artmasına, FcγRI ve CR1 aracılı fagositozu da artırmasına

neden olur. Makrofaj reseptörlerinin artan miktar ve fonksiyonu sonucu antikor veya komplemanla opsonize edilen immün kompleksler ile kaplı eritrositler de immün kompleks fagositozu için seçicilik kazanır. Makrofaj reseptörleri immün kompleks-eritrosit ayrımı göstermeksizin immün kompleks ile kaplı eritrositlerin tümünü fagosite eder. Böylece hemofagositozis gerçekleşir.

Aktive makrofajın lizozomlarında bol miktarda reaktif oksijen ara ürünleri, nitrik oksit ve proteolitik enzimler üretilir ki bunların tümü fagosite edilmiş mikrobu ve hücreyi sindirirler. Hemofagositoz sonucu fagosite edilen eritrositlerin parçalanması sonucu hemogloblin açığa çıkar. Hemogloblin hem ve globin olarak ayrılır. Globulinler tekrar protein yapımında kullanılmak üzere aminoasitlere ayrılır. Hem ise hemoksijenaz-1 enzimi aracılığı ile serbest demir (Fe⁺²), karbon-monoksit ve biliverdine ayrılır. Biliverdin, biliverdin redüktaz ile hızla bilirubine çevrilir. Karbon-monoksit ve bilirubin, inflamasyona karşı koruyucu bir antioksidan mekanizmadır.⁵² Ayrıca eritrositlerin parçalanması sonucu aspartat aminotransferaz (AST), alonin aminotransferaz (ALT) ve laktoz dehidrogenaz (LDH) seviyesi artar. Bu nedenle Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nin patogenezinde HLH'nin rolünün araştırıldığı bir çalışmada yüksek ferritin seviyesi ile trombosit sayısı arasında negatif, AST, ALT ve LDH arasında ise pozitif korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir.⁵³ Portal alanda hücre infiltrasyonu (T-lenfosit, histiyosit ve makrofaj), kanaliküllerde Kupffer hücre proliferasyonu ve staz sonucu ALP, GGT seviyelerinde artma ve kronik hepatit gibi karaciğer sentez fonksiyonlarında azalma (PT/PTT, albumin vb.) gözlenir.⁴³

SANTRAL SİNİR SİSTEMİNDE HEMOFAGOSİTOZ

Vücuttaki hemen hemen bütün dokular fazla miktardaki sıvıyı interstisyel alandan uzaklaştırabilecek lenf sistemine sahiptir. Ancak, derinin yüzeyel kısımları, SSS, periferik sinirlerin iç kısımları, kasların endomisyum tabakası, plasenta, kıkırdak, kemik ve kemik iliğinde lenf sistemi bulunmaz.⁵⁴ Embriyoda damarların ve kan hücrelerinin gelişimi ile eş zamanlı olarak kemik iliği kökenli monosit öncüllerinden mikroglia hücreleri gelişir. Mikrog-

lia, sinir dokusundaki mononükleer fagositik hücrelerdir. SSS'de inflamasyon ve onarımda görev yaparlar. Nötral proteaz ve oksidatif radikaller üreterek bunları sağlarlar. Mikroglia hücreleri aktifleştiklerinde uzantılarını geri çeker makrofaj morfolojik görünümüne dönerek, ASH olarak davranırlar. Bazı sitokinleri salgılar ve SSS lezyonlarının yol açtığı hücresele artıkları uzaklaştırırlar.

HLH'de SSS tutulumunu leptomeningeal histiyosit ve lenfosit infiltrasyonu oluşturur. Reaktif astrosit ve mikroglial hücre proliferasyonunun olduğu yerlerde daha fazla tutulum ile infiltratlar perivasküler alan içine uzanır. Masif doku infiltrasyonu, özellikle beyaz cevheri etkiler ve bazen nekroz alanları ile sonuçlanmasını takiben ortaya çıkar.⁵⁵

SSS lenf sistemini içermediğinden lenfoid bir organ değildir. Dolayısıyla antijen işlenmesi ve sunumu yapamaz. HLH antijen işlenmesi ve sunumuyla ilişkili bir hastalık olmasına rağmen SSS gibi lenfoid organı bulunmayan bir organda HLH'nin olması sitokin fırtınası ve özellikle yüksek INF- γ seviyesinin mikroglia üzerindeki etkisiyle açıklanabilir. Yüksek INF- γ seviyesi; ya monositlerin kandan beyin dokusuna geçmesi nedeni ile mikroglia hücrelerine dönüşmelerini ya da SSS'de yerleşik bulunan mikroglia hücrelerinin aktifleşmesini veya her iki durumun birarada olmasını sağlayarak mikroglia hücrelerini aktive eder. Mikroglia aktifleşmesi SSS'de HLH'ye neden olabilir.^{47,56,57}

HEMOFAGOSİTİK SENDROMUN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ OLUŞUM MEKANİZMALARI

Ateş

Ateşin oluşumunu başlatan pirojenler ekzojen ya da endojen kaynaklı olabilir. Ekzojen pirojenler lipopolisakkarid, süperantijenler, peptidoglikanlar, muramildipeptidler veya viral ürünler olabilir. En çok bilinen endojen pirojen sitokinler ise IL-1, TNF- α , IL-6 ve INF- γ 'dır. Pirojenik sitokinler mononükleer fagositler başta olmak üzere, değişik hücrelerden salgılanırlar ve bu sitokinler arasındaki kompleks ilişkiler sonucunda prostaglandin sentezi artar ve termoregülatör eşik değeri yukarı çekilir.⁴⁷

Hipofibrinojenemi

Hemofagositik sendromda akut faz reaktanlarının sentezini sağlayan sitokin (IL-6, IL-1 ve TNF- α) seviyeleri yüksektir. Bir akut faz reaktanı olan fibrinojen sentezini sağlayan yüksek IL-6 seviyelerine bağlı olarak hiperfibrinojenemi olması gerekirken hipofibrinojenemi olması aşırı derecede artmış olan TNF- α ve INF- γ 'nın koagülasyon kaskadını tetiklemesi, koagülasyon faktörlerini (Faktör II, V, VII ve fibrinojen) tüketmesi ve endotel fonksiyonlarına etkisiyle açıklanabilir. Yaygın damar içi pıhtılaşmasına (YDP) zemin hazırlayan hastalık hemen her zaman mevcuttur ve HFS iki ayrı mekanizma ile YDP gelişmesine yol açmaktadır. Birinci mekanizma, sistemik inflamatuvar yanıtın uyarılması sonucu sitokin fırtınası ve koagülasyonun aktifleştirilmesi iken, ikinci mekanizma ise prokoagülan maddelerin salınımının artmasıdır. Tetikleyen etken ne olursa olsun, fizyopatolojide ana organ endoteldir. Endotelin temel görevleri pıhtılaşmayı engellemek, beyaz kürelerin damar duvarına adezyonunu sağlayarak dokuya geçişlerini kolaylaştırmak, damar duvarı geçirgenliğini ve vasküler tonusu sağlamaktır. TNF, endotelin normal antikoagülan özelliklerinin kaybının sonucu olarak intravasküler tromboza neden olur. TNF endotel hücrelerinde koagülasyonun güçlü bir aktivatörü olan doku faktörünün gösterimini artırırken, koagülasyon inhibitörü olan trombomodülünün gösterimini baskılar. INF- γ 'da damar endotel hücrelerini uyarır ve endotel hücreleri üzerinde TNF etkilerinin pek çoğunu, T-lenfosit adezyon ve ekstravazyonun gelişmesini etkili hale getirir.⁴⁷ YDP patogenezinin koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki dengenin bozulması sorumludur. Koagülasyon aktifleşmesi ile trombin yapımı artarken, fizyolojik antikoagülan (protein C, protein S, antitrombin III) ve prokoagülanların harcanması ve hipofibrinolizis sonucu protrombin, fibrinojen ve trombositler azalırlar. Koagülasyon aktivasyonu, intrensek sistem rolü minimal olmak üzere doku faktör-Faktör VIIa etkileşimi ile başlar ve trombin üretilir. Dolaşımdaki monosit, nötrofiller ve endotel, doku faktör kaynağını oluşturmaktadır. Yoğun olarak trombin yapımı devam ederken, fizyolojik antikoagülanlar da harcanır. Trombinin en önemli

inhibitörü olan antitrombin III düzeylerindeki azalmadan, antitrombin III'ün hızla tüketilmesine ek olarak aktif nötrofillerden salgılanan elastaz ile yıkımın artması da sorumludur.^{8,58}

HİPERFERRİTİNEMİ

Hem prokaryot ve hem de ökaryotlar demiri depolamak için ferritin üretirler. Memeli ferritin molekülleri H (ağır) ve L (hafif) protein subünitlerinin 24-subünit heteropolimer kompleksleridir. Dalakta olduğu gibi karaciğer ferritini L subünitten zengin, buna karşın, kalp ferritini H subünitten zengindir. Artan H-subünit içeriği artan demir kullanımı ile bağlantılı iken, artan L-subünit içeriği artan demir depolanması ile bağlantılıdır. H/L oranı hücre çoğalması ile artar. Bu yüzden, ferritin değişken bir demir kaynağı (deposu) sağlar. Ferritinin çoğu hücre içinde bulunmasına rağmen, ölçülebilir bir miktarı serumda bulunur. Hücre içi düzeyleri, özellikle karaciğerde, serum düzeyinden birkaç kat daha fazla miktardadır. Bu yüzden, küçük bir miktar hücreyel yıkım kısmen çok miktarda ferritin salınımına neden olur.⁵⁹ Tipik olarak serum ferritin düzeyi HLH'de belirgin bir şekilde yüksektir.^{60,61} 10.000 µg/L'yi aşan serum ferritin düzeyi HLH'nin tanısını destekleyen bir belirteçtir ve oldukça duyarlıdır.⁶²⁻⁷⁰ Bununla beraber, HLH'de hastaların çoğunda ferritin düzeylerinde artış olmasına rağmen, tümü aşırı hiperferritinemi göstermez.⁶⁴ HLH'de hiperferritineminin etiyojisi genellikle ciddi inflamasyon ile ilişkilidir. Hiperferritinemi; hiperoksi, hipoksi, endotoksin ve inflamatuvar sitokinler dâhil, çoklu inflamatuvar sürece cevaben eksprese edilen 32-kDa indüklenebilir bir ısı şok proteini, hemoksijenaz-1'in artmasına bağlıdır.^{52,65} Hemoksijenaz-1 hem'in serbest demir (Fe⁺²), karbon-monoksit ve biliverdine ayrılmasını katalize eder. Hemoksijenaz-1 aktivasyonuna cevaben, oksidatif stresi alevlendirebilen demiri ortadan kaldırmak için ferritin sentezi de artırılır.⁵² İnflamatuvar yanıtın primer bir mediatörü olan IL-1β tedavisi ile insan hepatoma hücrelerinde ferritin sentezi artarken, TNF'nin de fare hücre kültürlerinde ferritin mRNA düzeylerini artırdığı gösterilmiştir.^{66,67} Bu sitokinler protein sekrete eden hücrelerde ferritin sentezini de artırabilir. Ayrıca

IL-6, hepsidin ekspresyonuna neden olur. Sonuçta, hepsidin ekspresyonu artan makrofaj demir depolanması ve muhtemelen artan serum ferritinine katkıda bulunur.⁶⁷ Ferritin aktive makrofajlardan salınır ve hastalık aktivitesini gösteren bir belirteçtir. Özet olarak, HLH'de INF-γ, IL-1, IL-6 ve TNF'nin aşırı salgılanması makrofajları aktive etmek suretiyle oksidatif stresi artırır. Oksidatif stresin ve sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF) artması hemoksijenaz-1 aktivasyonuna neden olarak ferritin sentezini artırır.⁵² Ayrıca karaciğer hücre hasarı sonucu hücre içi ferritin açığa çıkması da serum ferritininin artmasına katkıda bulunur.

HİPERTRİGLİSERİDEMİ

Enfeksiyon yerinde üretilen kemokinler postkapiller venülde endotelin luminal yüzeyine, heparan sülfat glikozaminoglikanların bağlandığı yere taşınırlar ve yüksek konsantrasyon gösterirler. Kemokinler burada endotel üzerinde yuvarlanan lökositler üzerindeki özgül kemokin reseptörlerine bağlanır. Kemokin reseptörlerinin uyarılması sonucu, endotel yüzeyine lökositlerin sıkı bağlanmasını sağlayan integrinlerin afinitesi artar. Post kapiller venül endoteli yüzeyinde heparan sülfat glikozaminoglikanlara bağlı olarak bulunan lipoprotein lipaz, başlıca yağ dokusu ve çizgili kas hücrelerinde sentezlenir ve salgılanır.⁴⁷ Lipoprotein lipaz, şilomikron ve VLDL'de bulunan TG'lerin yağ asitlerine hidrolizi için gereklidir. Glikozaminoglikanlardan türeyen heparin fizikokimyasal özelliği ve damar endotelinde fazla oranda birikmesi nedeni ile, damar çeperinde güçlü bir elektronegatif yük oluşturur.⁶⁸ Bu da heparinin damar endoteli üzerinde pıhtı oluşmasını engellemesine katkıda bulunur. Heparin, antitrombin ile birlikte trombositlerin agregasyonunu önleyebilir. Bu özelliği de onun antikoagülan etkisine ikincil bir katkı yapar. Antikoagülan etki yapmayan dozlarda uygulansa bile, heparin, damar endotelinden ve karaciğer ile yağ dokusundan lipoprotein lipaz enziminin dolaşıma salınmasına neden olur. Heparin ile endotel hücrelerinden dolaşıma lipoprotein lipaz salınması sonucu şilomikronlardan ve VLDL'den trigliseridlerin hidrolizi sağlanır.⁶⁹ Lipoprotein lipazın işlev ve miktarında yetersizlik durumunda trigliseridlerden yağ asitleri

hidrolize edilemez ve bunun sonucu olarak serum trigliserid düzeyleri artar. HLH'de serumda trigliserid düzeylerinin yüksek olması, yüksek TNF- α düzeyinin, lipoprotein lipaz sentez ve aktivitesini azaltmasına; IL-1 ve TNF- α 'nin tetiklediği inflamatuvar yanıt sonucunda adezyon moleküllerinin endotelten salınıp, glikozaminoglikanlar ile lipoprotein lipaz-heparinin birliktelik koşullarının değişmesine bağlı olabilir.⁴⁷ Bu koşullar altında hepa-

rinin, damar çeperinde oluşturduğu elektronegatif yük değişir. INF- γ da hipertrigliseridemi oluşmasına dolaylı olarak katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak HLH farklı genetik ve çevresel şartlar nedeni ile oluşabilen halen sıklıkla fatal ve son 10 yıl içinde tedavi başarısı oldukça artmış olan bir hastalık olmakla beraber patofizyolojisi hakkındaki bilgilerin artması gelecekte daha başarılı bir tedavi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Henter JL, Horne A, Arico 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.
- Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6(1):137-54.
- Fischer A, Latour S, de Saint Basile G. Genetic defects affecting lymphocyte cytotoxicity. *Curr Opin Immunol* 2007;19(3):348-53.
- Cote M, Menager MM, Burgess A, Mahlaoui N, Pickard C, Schaffner C, et al. Munc 18-2 deficiency causes familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patient's NK cells. *J Clin Invest* 2009;119(12):3765-73.
- Voskoboinik I, Sutton VR, Ciccone A, House CM, Chia J, Darcy PK, et al. Perforin activity and immune homeostasis: the common A91V polymorphism in perforin results in both presynaptic and postsynaptic defects in function. *Blood* 2007;110(4):1184-90.
- Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(3):387-92.
- Degar BA, Fleming MD, Rollins BJ. Histiocytoses. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG, eds. *Oncology of Infancy and Childhood*. 1sted. Philadelphia (PA): Saunders Elsevier; 2009. p.963-88.
- Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983;140(3):221-30.
- Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007;21(5):245-53.
- Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmun Rev* 2004;3(2):69-75.
- Kuwata K, Yamada S, Kinuwaki E, Naito M, Mitsuya H. Peripheral hemophagocytosis: An early indicator of advanced systemic inflammatory response syndrome/hemophagocytic syndrome. *Shock* 2006;25(4):344-50.
- Gauvin F, Toledano B, Champagne J, Lacroix J. Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28(9):3341-5.
- Stabile A, Bertoni B, Ansuini V, La Torraca I, Salli A, Rigante D. The clinical spectrum and treatment options of macrophage activation syndrome in the pediatric age. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10(2):53-9.
- Celkan T, Berrak S, Kazanci E, Ozyürek E, Unal S, Uçar C, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases: a multicenter study from Turkey. *Turk J Pediatr* 2009;51(3):207-13.
- Yılmaz M, Vural F, Töbü M, Ertan Y, Büyük F. Hemophagocytic syndrome with erythrocyte phagocytosis by the myeloid precursors in a patient with AML-M2. *Turk J Hematol* 2008; 25(1):42-4.
- Sreedharan A, Bowyer S, Wallace CA, Robertson MJ, Schmidt K, Woolfrey AE, et al. Macrophage activation syndrome and other systemic inflammatory conditions after BMT. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(7):629-34.
- Arlet JB, Le TH, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006;65(12):1596-601.
- Abdallah M, B'Chir Hamzaoui S, Bouslama K, Mestiri H, Harmel A, Ennafaa M, et al. Acute pancreatitis associated with hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus: a case report. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29(10):1054-6.
- Kaneko K, Matsuda M, Sekijima Y, Hosoda W, Gono T, Hoshi K, et al. Acute respiratory distress syndrome due to systemic lupus erythematosus with hemophagocytic syndrome: an autopsy report. *Clin Rheumatol* 2005;24(2):158-61.
- al-Eid W, al-Jefri A, Bahabri S, al-Mayouf S. Hemophagocytosis complicating Kawasaki disease. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17(4):323-9.
- Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, Wehler M, Kirchner T, Hahn EG. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients--a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med* 2004;32(6):1316-21.
- Schaer DJ, Schaer CA, Schoedon G, Imhof A, Kurrer MO. Hemophagocytic macrophages constitute a major compartment of heme oxygenase expression in sepsis. *Eur J Haematol* 2006;77(5):432-6.
- Silva-Herzog E, Detweiler CS. Intracellular microbes and haemophagocytosis. *Cell Microbiol* 2008;10(11):2151-8.
- Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44(3):259-72.
- Sato S, Kawashima H, Oshiro H, Hasegawa D, Kashiwagi Y, Takekuma K, et al. Virological and immunological characteristics of a 19-year-old Japanese female with fatal outcome with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Clin Virol* 2004;31(3):235-8.
- Gurgey A, Secmeer G, Tavil B, Ceyhan M, Kuskonmaz B, Cengiz B, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(12):1116-7.
- Hsieh SM, Chang SC. Insufficient perforin expression in CD8+ T cells in response to hemagglutinin from avian influenza (H5N1) virus. *J Immunol* 2006;176(8):4530-3.

28. Aleem A, Al Amoudi S, Al-Mashhadani S, Siddiqui N. Haemophagocytic syndrome associated with hepatitis-B virus infection responding to etoposide. *Clin Lab Haematol* 2005;27(6):395-8.
29. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Matsui Y, Hasegawa K, Imamura H, et al. Hemophagocytic syndrome after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2006;38(5):1425-8.
30. Sun HY, Chen MY, Fang CT, Hsieh SM, Hung CC, Chang SC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an unusual initial presentation of acute HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(4):1539-40.
31. Mou SS, Nakagawa TA, Riemer EC, McLean TW, Hines MH, Shetty AK. Hemophagocytic lymphohistiocytosis complicating influenza A infection. *Pediatrics* 2006;118:e216-9.
32. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004;10(8):1379-84.
33. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, Doganci L, Tulek N, Guler N, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: five patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol* 2008;83(1):73-6.
34. Ito S, Takada N, Ozasa A, Hanada M, Sugiyama M, Suzuki K, et al. Secondary hemophagocytic syndrome in a patient with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia due to severe decubitus ulcer. *Intern Med* 2006;4(5)5:303-7.
35. El Khoury N, Lassoued K, Pellé G, Foucher A, Costa MA, Rondeau E, et al. Hemophagocytosis associated with an *Escherichia coli* sepsis: a case report. *Rev Med Interne* 2003;24(10):688-91.
36. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2006;6(7):447-54.
37. Koduri PR, Chundi V, DeMarais P, Mizock BA, Patel AR, Weinstein RA. Reactive hemophagocytic syndrome: a new presentation of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;21(65):1463-5.
38. Agarwal S, Narayan S, Sharma S, Kahkashan E, Patwari AK. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis. *Indian J Pediatr* 2006;73(5):445-6.
39. Saribeyoglu ET, Anak S, Agaoglu L, Boral O, Unuvar A, Devcioglu O. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis induced by malaria infection in a child with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21(3):267-72.
40. Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood* 2004;104(3):735-43.
41. Aricò M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2001;114(4):761-9.
42. Tang Y, Xu X, Song H, Yang S, Shi S, Wei J, et al. Early diagnostic and prognostic significance of a specific Th1/Th2 cytokine pattern in children with haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 2008;143(1):84-91.
43. Billiau AD, Roskams T, Van Damme-Lombaerts R, Matthys P, Wouters C. Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN-gamma-producing lymphocytes and IL-6- and TNF-alpha-producing macrophages. *Blood* 2005;105(4):1648-51.
44. Bechan GI, Egeler RM, Arceci RJ. Biology of Langerhans cells and Langerhans cell histiocytosis. *Int Rev Cytol* 2006;254:1-43.
45. Prahald S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 2001;28(9):2120-4.
46. Henzan T, Nagafuji K, Tsukamoto H, Miyamoto T, Gondo H, Imashuku S, et al. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol* 2006;81(1):59-61.
47. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Antigen processing and presentation to T lymphocytes. *Cellular and Molecular Immunology*. 6th ed. Chapter 6. Philadelphia: Department of Biotechnology, Saunders Elsevier; 2007. p.113-36.
48. Goerdts S, Orfanos CE. Other functions, other genes: alternative activation of antigen-presenting cells. *Immunity* 1999;10(2):137-42.
49. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003;3(1):23-35.
50. Mosser DM. The many faces of macrophage activation. *J Leukoc Biol* 2003;73(2):209-12.
51. Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, Norda R, Rydvall A, Vikerfors T. Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* 2003; 31(6):1730-6.
52. Otterbein LE, Soares MP, Yamashita K, Bach FH. Heme oxygenase-1: unleashing the protective properties of heme. *Trends Immunol*. 2003;24(8):449-55.
53. Torti SV, Kwak EL, Miller SC, Miller LL, Ringold GM, Myambo KB, et al. The molecular cloning and characterization of murine ferritin heavy chain, a tumor necrosis factor-inducible gene. *J Biol Chem* 1988; 263(25):12638-44.
54. Kierszenbaum AL. *Histology and Cell Biology*. 1st ed. Philadelphia (PA): Mosby; 2002.
55. Yang S, Zhang L, Jia C, Ma H, Henter JI, Shen K. Frequency and development of CNS involvement in Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(3):408-15.
56. Rooms L, Fitzgerald N, McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis masquerading as child abuse: presentation of three cases and review of central nervous system findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics* 2003;111;(5 Pt 1):e636-40.
57. Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89(3):794-800.
58. Aytaç S, Gürgey A. [Disseminated intravascular coagulation]. *Katkı Pediatri Dergisi* 2009; 31(2):309-16.
59. Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Regulation of protein of iron metabolism (ferritin). In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7thed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p.530-4.
60. Esumi N, Ikushima S, Hibi S, Todo S, Imashuku S. High serum ferritin level as a marker of malignant histiocytosis and virus-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1988;61(10):2071-6.
61. Esumi N, Ikushima S, Todo S, Imashuku S. Hyperferritinemia in malignant histiocytosis and virus-associated hemophagocytic syndrome. *N Engl J Med* 1987;316(6):346-7.
62. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(6):1227-35.
63. Henter JI. Pronounced hyperferritinemia: expanding the field of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(6):1127-9.
64. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6(7):457-63.
65. Abraham NG, Drummond G. CD163-Mediated hemoglobin-heme uptake activates macrophage HO-1, providing an antiinflammatory function. *Circ Res* 2006;99(9):911-94.
66. Rogers JT, Bridges KR, Durmowicz GP, Glass J, Auron PE, Munro HN. Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to interleukin-1. *Biol Chem* 1990;265(24):14572-8.

67. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113(9):1271-6.
68. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006;133(1):19-34.
69. Spillmann D, Lookene A, Olivecrona G. Isolation and characterization of low sulfated heparan sulfate sequences with affinity for lipoprotein lipase. *J Biol Chem* 2006;281(33):23405-13.
70. Barut S, Dincer F, Sahin I, Ozyurt H, Akkus M, Erkorkmaz U. Increased serum ferritin levels in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever: can it be a new severity criterion? *Int J Infect Dis* 2010;14(1):e50-4.