

Famlyal Hemofagositik Lenfhistiositoz

Dr.Olcay KANDEMİR*
Doç.Dr. Türkan PA TIROĞLU**
Prof.Dr. TahirE. PA TIROĞLU*
Dr.Zübeyde GÜNDÜZ**

İlk olarak 1952'de Farguhar Claireaux tarafından tarif edilmiş olan Famlyal Hemofagositik Lenfhistiositoz (FHL), genellikle otozomal resesif geçiş gösteren ve nadir görülen bir sendromdur (2). Aile hikayesi olmayan izole vakalar da bildirilmiştir (6). intermittant ateş, pansitopeni, hepatosplenomegali, lenfadenopati ile seyrederek ve hızlı fatal bir gidişe sahiptir (1,6,8). Kan elemanlarını özellikle eritrositleri fagosite etmiş histiositler karaciğer, dalak, lenf bezleri ve periferik kanda görülebilir (1,6,9).

Bu makalede FHL tanısı verdiğimiz bir otopsi vakasına ait bulgular literatür bilgileri ışığında tartışıldı.

Vaka Takdimi

Kırk beş günlük kız hasta (H.S. 449970), beş gündür beri devam eden ateş, nefes darlığı ve emme şikayetleriyle Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniğine getirildi. 23 yaşındaki anne ve 27 yaşındaki baba sağlıklı ve birinci dereceden akraba idiler. Birinci çocuk kız ve 6 aylıkken ölmüş; İkinci çocuk erkek ve 40 günlükken ölmüştü. Her ikisinde de karaciğer ile dalağın büyük olduğu söylenmiş, ölüm sebepleri bilinmiyordu.

Fizik muayenede genel durum kötü, cilt soluk ve ikerikti. Enjeksiyon yerlerinden kanamaları vardı. Karaciğer 7 cm, dalak 5-6 cm kosta kenarını geçiyordu. Oskültasyonda sağ akciğerde raller duyuldu.

Laboratuvar bulguları idrarda PH:5, dansite:1021, protein: +++++, bilirubin: + mikroskopisinde eritrositler izlendi. Hb: 3.6 gr/dl, BK: 12700/mm³, periferik yaymada: çomak %14, parçalı %30, lenfosit %56, eritrositler normokrom, hafif anizositoz ve poikllositoz gösteriyordu. Trombosit sayısı 20000/mm³ idi. BUN: 24 mg/dl, kan şekeri: 42 mg/dl, total bilirubin: 4.5 mg/dl, direkt bilirubin: 3.6 mg/dl, ALT: 505 Ü, AST: 147 Ü, alkalen fosfataz: 156 Ü, total protein: 5.7 gr/dl, albumin: 3.7 gr/dl. Kan gazları: PH: 6.743, PCO₂: 27.5 mmHg, PO₂: 22.8 mmHg, HC0₃:3.7 mmol/lit, O₂ saturasyonu:

91.36 bulundu. Kan grubu A Rh (+), kan kültüründe üreme olmadı. Lomber ponksiyonda: protein: 16 mg/dl, şeker: 14 mg/dl, bol lenfosit görüldü ve BOS kültüründe üreme olmadı. Akciğer grafisinde sağ parakardiyak infiltrasyon izlendi. PTZ: 1.5 dakikadan, PTT: 3 dakikadan uzundu. TORCH: Toksoplazma Ig G (+) Ig M (-), Rubella (-), CMV (-), HBs Ag (-) bulundu.

Bu bulgularla hasta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisine kabul edildi ve 20 dakika sonra hematemez şeklinde bol kanama ile eksitus oldu. Tanı gayesi ile tam otopsi istendi.

Patolojik Bulgular: Patoloji Anabilim Dalına getirilen 4600 gr ağırlığında ve 52 cm boyundaki eks kız bebeğin her üç vücut boşluğu açıldı. Karaciğer ve dalak normalden daha büyüktü. Submandibular, servikal supraklavikular, mediastinal ve paraaortik lenf bezleri en büyüğü 2 cm'yi geçmeyecek şekilde belirgin olarak büyümüştü. Bütün organlardan parçalar alındı. 5-7 mm'lik kesitler H-E ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

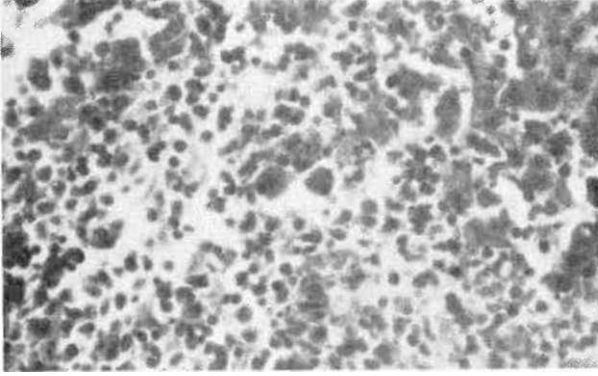
Karaciğerde portal mesafelerde yoğunlaşmış ve periportal sahalara taşmış mononükleer hücre infiltrasyon odakları dikkati çekiyordu. Bu infiltrasyon lenfosit ve histiositlerden meydana gelmişti, yer yer plazma hücreleri görüldü. Histiositlerin bazılarının sitoplazmasında eritrositler, bir kaçında lökosit parçaları bulunmaktaydı. Portal ve periportal sahalarda yoğun olmakla birlikte sinüzoidler aynı hücrelerle doluydu (Şekil 1). Kupffer hücreleri belirgin, bazılarının sitoplazmasında fagositik materyal izleniyordu. Ekstramedüller hemopoez yaygındı, infiltrasyon kalın bir bant halinde Glisson kapsülü altında devam ediyordu. Karaciğer parankiminde konjesyon belirgindi. Sinüzoidlerde eritrosit kümeleri ve bazı sahalarda hemorajik nekroz izlendi. Yağlanma hiç bir sahada görülmedi.

Dalak ve lenf bezlerinde şiddetli konjesyon hakimdi. Dalakta beyaz pulpa alanları silinmiş, sinüzoidler tıka basa eritrositlerle doluydu; özellikle santral arterler

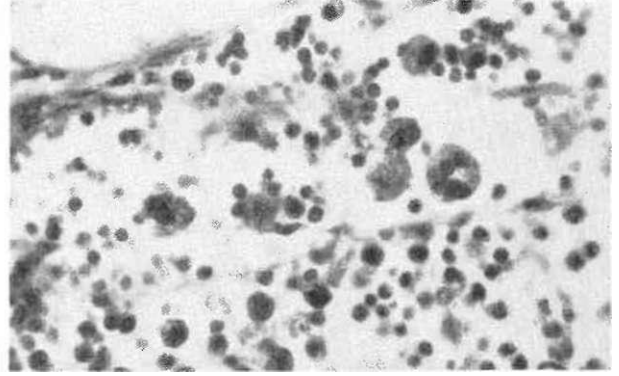
* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

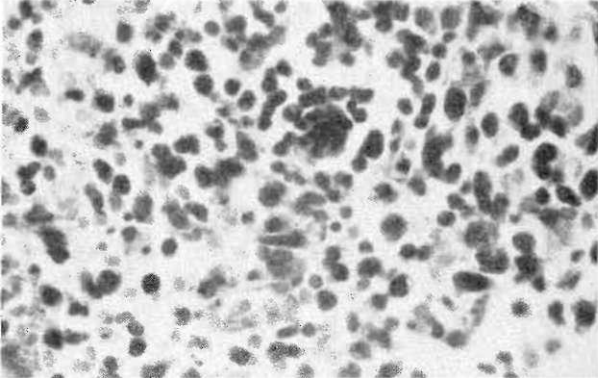
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, KAYSERİ



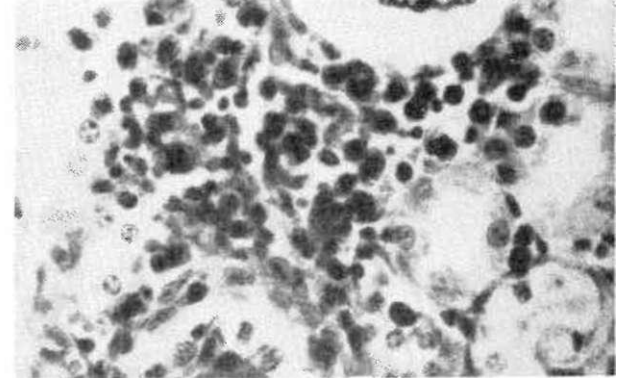
Şekil 1. Karaciğerde potta) mesafelerde ve slnüzoidlerde lenfosit ve histiositlerden meydana gelen mononükleer hücre infiltrasyonu ve her sahada ekstramedüller hemopoez ve ortada kan elemanlarını fagosite etmiş histiositler görülmektedir (H-E, X400).



Şekil 2. Lenf bezi parankiminde ve kapsüle de taşmış infiltrasyon içinde eritrosit ve lökositleri fagosite etmiş histiositler dikkati çekmektedir (H-E, X1000),



Şekil 3. Akciğerde inter alveolar septumları ve yer yer alveol boşluklarını dolduran lenfohistiositik hücreler, ekstramedüller hemopoez hücreleri ve ekstravaze eritrositler gözlenmektedir (H-E, X1000).



Şekil 4. Böbrek interstisiumunda ekstramedüller hemopoez ile lenfosit ve histiositlerden meydana gelen infiltrasyon izlenmektedir (H-E, X1000).

etrafında olmak üzere, fakat bütün parankimde karaciğerdekine benzer şekilde kan hücrelerini fagosite etmiş, histiositler, lenfositler ve eritropoez odakları izlendi. Lenf bezlerinde germinal merkezler seçilemiyordu. Aynı hücreler lenf bezlerinde de görüldü, infiltrasyon lenf bezi kapsülüne ve çevre dokuya yayılmıştı (Şekil 2).

Timusda bağ dokusunun ayırdığı lobüllerin korteks ve medulla sınırı zorlukla seçiliyor, medullada az sayıda Hassai cisimcikleri görülüyordu. Korteksde lenfositler yoğun olmak üzere bütün parankimde, lobüller arası bağ dokusunda ve kapsülde lenfohistiositik infiltrasyon gözlemlendi.

Akciğerde normal havalanma gösteren alveol yapılarının yanı sıra bazı geniş sahalarda yoğun lenfosit ve histiosit infiltrasyonu dikkati çekti, infiltrasyon interalveolar septumları kalınlaştırmış, bronşlar çevresinde de kümelenmişti. Aynı alanlarda histiositlerin bazılarında

hemofagositoz gözlemlendi. Konjesyon akciğerde de görülmüyordu (Şekil 3).

Böbrekte aynı lenfohistiositik infiltrasyon interstisiumunda yoğun odaklar oluşturmaktaydı. Hemofagositoz yapmış histiositler ve lenfositler mevcuttu. Ayrıca bu sahalarda konjesyon ve kapiller proliferasyonu da dikkat çekiyordu (Şekil 4),

Sürenal kodeksinde ve rnyokard lifleri arasında mononükleer hücre infiltrasyonu göze çarpıyordu.

Beyin ve beyincik kesitlerinde hafif ödem dışında bir değişiklik yoktu, Meninkslerde ise yoğun lenfosit ve daha az sayıda histiositler mevcuttu.

Kemik iliği sellüler görünümde, eritroid seri hücreleri çoğalmış megakaryositlerin sayısı artmıştı. Fagositik histiositler görülmedi.

Bu bulgular ve klinik görünüm ile vaka FHL olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Otopsi sonucu incelenen bütün dokulardaki histiositik proliferasyon, atipi ve mitoz göstermiyordu. Kemik ve deri lezyonları yoktu, infiltrasyonlarda eozinofii mevcut değildi. Bu nedenle histiositosis X grubundan ayrılmaktaydı. Bazı FHL vakalarında deri lezyonu bildirilmiş olmakla birlikte döküntüler histiositosis X'deki egzematoid değildir. X'e bağlı retikülohistiositozda atipik mononükleer hücre infiltrasyonu matür plazma hücreleri ile birlikte ve hemotagositoz görülmez (8).

1976'da Perry ve arkadaşları 1952'den o zamana kadar FHL tanısı verilmiş 38 vakayı derleyip değerlendirmişler. Bunların 21'inde kardeş hikayesi tesbit edilmiş ve hayat süresi 1-32 hafta arasında bulunmuştur. Aynı çalışmada otopsi bulguları da verilmiştir. Karaciğer, dalak, lenf bezi, kemik iliği, akciğer, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve santral sinir sisteminde diffüz histiositik infiltrasyon gözlenmiş, eritrofagositoz tesbit edilmiştir (8).

Bizim vakamızda farklı olarak gastrointestinal sistem infiltrasyonu ve karaciğerde yağlanma görülmedi. Diğer klinik bulgular, aile hikayesi ve histolojik görünüm literatür ile uyumluydu.

FHL'de pulmoner infiltrasyonun hem erken hem de geç dönemde görülebileceği ve %29 vakada santral sinir sistemi veya leptomeningeal tutulumun ölüm sebebi olabileceği bildirilmiştir (1,4,5). Ayrıca pansitopeniye bağlı kanamalar, humoral ve hücrel immünitenin bozulması, hiperlipidemi ortaya çıkabilir. Bazı yayınlarda hiperlipidemi sonucunda karaciğerin yağlandığı ve kan lipid seviyesinin takibinde kullanılabilceği belirtilmiştir (4,8).

Etyolojiye yönelik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırmacılar hiç bir etken bulunmayıp muhtemelen otozomal resesif geçen famiyal bir hastalık olduğunu, bir kısım araştırmacı ise yayınladıkları bir kaç vakada virusa bağlı inklüzyonlar gözlediklerini ileri sürmüşlerdir. Özellikle sitomegalovirus, Epstein-Barr virüsü, herpes gibi viruslar suçlanmış ve bu virusların eritrosit membranında meydana getirdiği antijenik değişiklik sebebiyle ortaya çıkan otoimmün bir hastalık olduğu belirtilmiştir (5,7-9).

1986'da Kletzel ve arkadaşlarının bildirdiği aile hikayesi olmayan bir vakada 7 ve 12. kromozomlarda bozukluk tesbit edilmiş, bazı FHL vakalarının kromozom defektine bağlı olabileceği savunulmuştur. Stimüle edilmiş periferik kan kültüründe kromozom analizi sonucunda bazı hücrelerin lösemik hücrelere benzer anormal karyotip gösterdiği aynı çalışmada gösterilmiştir (5).

Bizim vakamızda karaciğer, dalak, lenf bezi, timus, akciğer, kalp, böbrek, sürrenal ve leptomeningeal tutulum gözlendi. Işık mikroskopunda virusa ait olabilecek inklüzyon cisimciği mevcut değildi. Anne babanın kardeş çocuğu olması, diğer çocukların benzer tablo ile kaybedilmesi otozomal resesif geçiş gösteren bir kromozom defektini düşündürdü. Aileye bu yönde bilgi verildi.

Prognozu kötü olan FHL'de 1980'den bu yana bazı kemoterapi uygulamalarının remisyonu sağladığı rapor edilmiştir (1,3). Klinikte yapılabilecek karaciğer, dalak, lenf bezi veya kemik iliği biyopsileri hastayı kaybetmeden tanıya götürecektir ve sonuçlar henüz çok iyi olmasa da tedavi için çalışılacaktır. Bu nedenle hem pediatri hem de patoloğun FHL gibi bir hastalığı hatırlaması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Amoruso DR, Hays T, Zwartjes WJ, Tubergen DG. Favara BE. Succesful treatment of lymphohistiocytic reticulosis with phagocytosis with Epipodophyllotoxin VP 16-213. *Cancer* 1980;45:2516-20.
2. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial heme-phagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952; 27:519.
3. Füllerton P, Ekert H, Hoking C, Tauro GP. Hemphagocytic reticulosis. *Cancer* 1975; 36:441-5.
4. Gross Kieselstein E, Navon P, Branski D, Abrahamov A, Dollberg L. Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis in infancy. *Eur J Pediatrics* 1981; 136:223-5.
5. Kletzel M, Gollin SM, Gloster ES, Jimenes JF, Golladay SE, Berry DH. Chromosome abnormalities in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer* 1986; 57:2153-7.
6. Lanzkowsky P. *Pediatric Onkology*. Cape Town, Mc Graw-Hill Book Company, 1983:310-46.
7. Mrozek EC, Weisenburger DD, Grierson HL, Markin R, Purtilo DT. Fetal infectious mononucleosis and virus-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:530-5.
8. Perry MC, Harrison EG, Burgert ED, Gilchrist GS. Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer* 1976; 38:209-18.
9. Risdall RJ, Mc Kenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH, Simmons RL, Brunning RD. Virus-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1979; 44:993-1002.