

# Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom: Splenomegali, Lenfadenopati ve Otoimmün Sitopenilerle Başvuran Bir Olgu

## Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: Presented Case with Splenomegaly, Lymphadenopathy and Autoimmune Cytopenias: Case Report

Dr. Emine ZENGİN,<sup>a</sup>  
Dr. Nazan SARPER,<sup>a</sup>  
Dr. Suar ÇAKI KILIÇ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Hematoloji BD,  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kocaeli

Geliş Tarihi/Received: 13.02.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 19.08.2009

*Bu olgu sunumu 6. Ulusal Pediatrik  
Hematoloji Kongresi (22-26 Mayıs  
2007, Bursa)nde poster olarak sunul-  
muştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Emine ZENGİN  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Hematoloji BD, Kocaeli,  
TÜRKİYE/TURKEY  
eminezengin@yahoo.com

**ÖZET** Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (OİLPS) daha çok çocuklarda görülen kronik, malin olmayan lenfoproliferasyonla seyreden, oldukça nadir otoimmün bir hastalıktır. Sıklıkla ciddi otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni veya kombine sitopenilerin geliştiği alevlenme ve iyileşme dönemleri ile kendini gösterir. Ayırıcı tanısında enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar ve maligniteler bulunmaktadır. Hastalık periferik kanda çift negatif T lenfositlerde (DNT) ( $\alpha/\beta$  T hücre reseptörü pozitif, CD4-, CD8-) artış ile karakterizedir. Bugüne kadar Fas, FasL, kaspaz 10 ve kaspaz 8 genlerinde mutasyonlarla ortaya çıkan formları gösterilmiştir. Burada OİLPS'lu 10.5 yaşında tanı alan bir erkek çocuk sunuldu. Hastanın başvuru sırasında ve takip süresince splenomegali, lenfadenopati, pulmoner nodüller, egzamatöz cilt lezyonları ve otoimmün hemolitik anemi, nötrope-ni ve trombositopenisi vardı. Deflazakort ve mikofenolat mofetil ile remisyon sağlandı. Bu olgu ile OİLPS'un klinik bulguları, moleküler sınıflandırması ve tedavi yaklaşımları özetlendi. Deflazakort uzun süreli tedavi alan hastalarda kemikler üzerine olan yan etkilerinin az olması nedeniyle en uygun steroid seçeneği olduğu belirtildi.

**Anahtar Kelimeler:** Anemi, hemolitik, otoimmün; splenomegali; çocuk

**ABSTRACT** Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) is generally a disease of childhood characterized by chronic non-malignant lymphoproliferation and autoimmunity. Patients frequently exhibit episodic and intermittent, severe autoimmune-induced hemolytic anemia, thrombocytopenia or combined cytopenias. The differential diagnosis includes infections, autoimmune disorders and malignancies. The disease is characterized by increase of double negative ( $\alpha/\beta$  T-cell receptor positive, CD4-, CD8-) T-lymphocyte (DNT) in the peripheral blood. Genetic basis has been elucidated in some forms of the disease (defects in Fas, FasL, caspase 10 and caspase 8 genes). We report a male child with ALPS who was diagnosed at the age of 10.5 years. The patient had splenomegaly, lymphadenopathy, pulmonary nodules, eczematous skin lesions and autoimmune hemolytic anemia, neutropenia and thrombocytopenia. Remission was achieved with deflazacort and mycofenolate mofetil. Clinical features, molecular classification and therapeutic approaches of ALPS were summarized. Deflazacort was determined that most suitable choice for patients with long-time corticosteroid therapy, because this drug has a few bone metabolic adverse effect.

**Key Words:** Anemia, hemolytic, autoimmune; splenomegaly; child

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(4):320-8

Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (OİLPS), lenfosit homeostazında rol oynayan programlanmış hücre ölümü (apoptozis) yolağındaki Fas/Fas ligand (FasL) gibi genlerde mutasyon nedeniyle

ortaya çıkan insanlarda genetik temeli tanımlanmış ilk otoimmün hemolitik hastalıktır.<sup>1,2</sup> Hastalığın tanınması, dalak ve lenf bezlerinde kronik, malin olmayan büyüme, T-lenfosit  $\alpha/\beta$  T-hücre reseptörü ifade eden fakat yüzey molekülleri CD4 ve CD8 ifade etmeyen çift negatif T (DNT) lenfositlerinin sayısında artma ve laboratuvar ortamında lenfosit apoptozisinde bozulmanın gösterilmesi ile konur.<sup>1-5</sup> Hastalar genellikle hepatosplenomegali, lenfadenomegali veya sitopenilerle başvururlar. Eğer OİLPS düşünülmezse hastalar enfeksiyon, metabolik hastalık, hemato-lenfoid malignite, hemofagositik sendrom, immün sitopenilere neden olan yaygın değişken immün yetmezlik sendromu, Wis-kott-Aldrich sendromu, Evans sendromu gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıklardan birisi olarak tanı alabilir.<sup>6</sup> Akraba evliliklerinin ve dolayısıyla kalıtsal hastalıkların sık görüldüğü ülkemizde OİLPS'un iyi bilinmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu yazıda bir olgu sunularak OİLPS'un klinik bulguları, moleküler sınıflandırması, tanı kriterleri, ayırıcı tanısı ve tedavi yaklaşımları özetlenmiştir.

## OLGU SUNUMU

On yaş 6 aylık erkek hasta öksürük atakları nedeniyle götürüldüğü bir dış merkezde yapılan yüksek rezolusyonlu akciğer tomografisinde her iki akciğer parankiminde nodüler lezyonlar; mediastinal, hiler, supraklavikular, aksiller en büyüğü 3 x 2.5 x 1.5 cm çaplı lenfadenopatiler görülerek sarkoidoz ön tanısı ile sevk edilmiştir. Öyküsünde iki aylıktan beri sık tekrarlayan öksürük yakınmaları nedeniyle allerjik bronşit tanısı ile izlendiği ve bu nedenle inhaler kortikosteroid kullandığı ve 5 yaşından beri kaşıntılı egzamatöz cilt lezyonları olduğu belirtildi. Hastanın anne ve babasının kuzen evliliği yaptığı ve sağlıklı bir erkek kardeşi olduğu, ailede benzer hastalık olmadığı öğrenildi. Annede tip I diyabet mevcuttu.

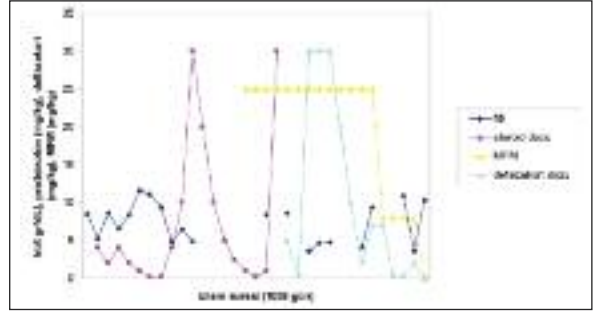
Fizik muayenesinde genel durumu iyi idi. Bacaklarında ve kollarında büyüklükleri 0.5-4 cm arasında olan kaşıntılı, eritemli kurutlu plaklar şeklinde egzamatöz döküntüleri, sol aksiller (2 x 1 x 1.5) ve sağ supraklavikular (2.5 x 2 x 1 cm) lenfadenopatisi vardı. Dalak sol kot kavsini 2 cm aşmıştı. Diğer sistem muayenesi ise doğaldı.

Laboratuvarında; Hb 8.8 g/dl, lökosit 1930/mm<sup>3</sup>, trombosit 132.000/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı 128 mm/saat bulundu. Biyokimyasal tetkiklerinde hafif indirekt bilirubin artışı (total bilirubin 2.78 mg/dl, direkt bilirubin 0.69 mg/dl) dışında elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile lipid profili normaldi. C3 99.5 mg/dl (N:90-180 mg/dL), C4 11.5 mg/dl ile hafif düşük (N: 16-38 mg/dL) bulundu. Viral serolojisi negatif olan hastanın sol aksiller ve sağ supraklavikular eksizyonel lenf bezi biyopsisi ile egzamatöz döküntülerinden cilt biyopsisi yapıldı. Lenf bezi biyopsisi kesitlerinde pake oluşturmuş lenf nodlarının genelinde genişlemiş ve aşırı hiperplazi gösteren germinal merkezler, parakortikal alanda histiyositik hücre proliferasyonu ve hiperplazi ile germinal merkez ve parakortikal alanlarda atrofik fibrohistiyositik nodüller olduğu, immunhistokimyasal boyamayla bu nodüllerin CD68 ve S-100 ile negatif boyandığı görüldü. Bu bulgular reaktif lenfoid hiperplazi olarak yorumlandı. Cilt biyopsisinde ise kompakt hiperkeratoz, hafif papillomatöz, granüler tabaka belirginliği, düzenli uzama tarzında akantoz ve perivasküler lenfositik infiltrasyon tespit edildi.

Başvurusundan 3 hafta sonra otoimmün hemolitik anemi ve nötropeni atağı geçiren hastanın bu sırada karaciğeri 5 cm ve dalağı 2 cm palpe ediliyordu. Hemoglobini 5.2 g/dl, direkt Coombs testi pozitif, düzeltilmiş retikulositi %18 ve mutlak nötrofil sayısı 86/mm<sup>3</sup> bulundu. Trombosit sayısı 301.000/mm<sup>3</sup> idi. Immünglobulinleri normal düzeyde (Ig A: 62 mg/dl (N: 33-312 mg/dL), IgG: 629 mg/dl (608-1349 mg/dL), IgM: 54.9 mg/dl (N: 52-352 mg/dL)) olan hastanın bir hemolitik anemi atağında bakılan kemik iliği aspirasyonunda hipersellüler kemik iliği her üç serininde normal maturasyonda olduğu, mikronormoblastlarda ise artış olduğu görüldü. Periferik kandan akım sitometri ile CD3 %71 (N: %64-74), CD4 %32 (N: %33-40), CD8 %37 (N: %28-36), CD16+56 %6 (N: %8.5-15.5), CD19 %20 (N: %12-23), CD95 %76 (N: %8-17) olduğu ve DNT hücreleri %7 (N: <%1) olduğu saptandı. Apoptozis kusurunu araştırmak üzere yurt dışına kan örneği

gönderildi. Hasta ALPS tanısı aldı. Apoptozis açısından yapılan çalışmalarda Fas/FasL yolağında kusur saptanarak tanı doğrulandı. Genetik çalışma yapılamadı.

Hastanın yakın izlemde kaldığı ilk 40 ayda hastaneye yatış ve transfüzyon da gerektiren 10 ağır otoimmün hemolitik anemi atağı oldu. Özellikle ilk 9 ayda atakları daha sık ve ağırdı. Ataklar sırasında hemoglobini 3.3 g/dl'ye kadar düştü. İlk atağında 4 mg/kg metil prednisolon başlandı. Bazı atakların kontrol altına alınamaması nedeniyle yüksek doz (30 mg/kg/gün) metil prednizolona geçildi. Yan etkileri azaltmak amacıyla metil prednizolon yerine antiinflamatuvar dozlarının yakın olması nedeniyle aynı dozlarda deflazakort kullanıldı. Tedavinin altıncı ayında sık atakları ve uzun süreli steroid kullanımına bağlı yan etkileri azaltmak, steroid dozunu düşürebilmek amacıyla 600 mg/m<sup>2</sup>/gün mikofenolat mofetil eklendi (Şekil 1). Takiplerinde nötropeni tekrarlamadı ve trombositler 100 000/mm<sup>3</sup> altına düşmedi. Ataklar arasında deflazakort dozları (0.25 mg/kg/gün) düştü. İlaç elde edememesi nedeniyle hasta 3 ay kadar mikofenolat mofetile ara verdi. Bu dönemde 3 kere yaklaşık on gün kadar süren otoimmün hemolitik anemi atakları oldu, bu ataklar deflazakort 2-4 mg/kg/gün verilerek kontrol altına alındı. Ailenin deflazakortu gün aşırıya çekme çabaları sırasında kaybolmuş olan egzama ve öksürük yakınmaları yeniden ortaya çıktı. Hastanın steroide olan bağımlılığı ve bazı hemolitik anemi ataklarının güç kontrol altına alınması nedeniyle kullanılmak istenen anti-CD 20 antikoru (Rituksimab) ailenin onay vermemesi üzerine kullanılmadı. Hasta toplam 18 ay mikofenolat mofetil ve 6 ayı metil prednisolon ve 52 ayı deflazakort olmak üzere toplam 58 ay steroid kullanmıştır. Organomegalisi olmayan hastanın son 18 aydır ciddi hemolitik atağı olmamıştır. Mayıs 2009 da 9 aydır takibe getirilmeyen hastaya idrarında kırmızı renk görüldüğünde 0.25 mg/kg/gün deflazakort verildiği ancak egzamalarının devam ettiği (Resim 1) ve son aylarda saçlarında yer yer dökülmeleri olduğu (Resim 2) öğrenildi. Saç ve saçlı derinin dermatolojik muayenesi yapıldı. Deri kazıntısında fungal ajan gösteri-



ŞEKİL 1: Hastanın ağır hemolitik ataklarındaki hemoglobin düzeyleri ve kemoterapi şeması.

MF: mikofenolat mofetil, Hb: hemoglobin.



RESİM 1: Hastanın cilt döküntüleri.

lemedi. Lezyonların hastalığına bağlı olduğu belirtilerek steroidli pomad önerildi.

## TARTIŞMA

Apoptozis immün sistemin homeostazisinin korunmasında büyük öneme sahiptir. Periferik olgun T hücrelerinin antijen cevabının düzenlenmesi ve homeostazının sağlanmasında apoptozisin rolü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Böylece apoptozis, hem lenfosit birikimine engel olmakta hem de otoantijenlere karşı olabilecek ve otoimmüniteye yol açacak reaksiyonları en aza indirmektedir.<sup>4,7</sup>

Lenfosit apoptozisi iki yolla olur. İlk antijen bağlantılı ekstrinsik lenfosit ölümü denilen başlıca Fas (CD95/APO-1) ve tümör nekrozis faktör reseptörü (TNFR) ile regüle edilen yol, ikincisi ise in-



**RESİM 2:** Hastanın saç ve saçlı derisinin tutulumu ile ortaya çıkan parsiyel alopesi.

trinsik lenfokin geri çekilmesi ile karakterize olan pasif apoptozis denilen, mitokondri ve Bcl-2 ailesine ait proteinlerce kontrol edilen ve kaspaz adı verilen stoplazmik enzimlerin aktive edilmesi sonucu oluşan yoldur.<sup>7</sup> Aktive T lenfositlerinin fizyolojik eliminasyonu ölüm reseptörleri olarak adlandırılan spesifik transmembran reseptörlerin ekstrinsik yol ile uyarılması sonucu olur. Transmembran ölüm reseptörleri TNFR ailesine aittir ve Fas (TNFRS6), TNFR1, ölüm reseptörü 3 (TNFRSF25), ölüm reseptörü 4 (TNFRSF10), ölüm reseptörü 5 (TNFRSF10B), ölüm reseptörü 6 (TNFRSF21) bu ailenin üyeleridir.<sup>8</sup> Lenfosit apoptozisinin immun sistemdeki rolü timus ve kemik iliğinde otoreaktif olan hücrelerin temizlenmesi ile periferik immun sistemde lenfosit birikiminin engellenmesidir. Burada sorumlu olduğu bilinen ajanlar Fas reseptörü, FasL (CD95L), kaspaz 8 ve 10'dur. T hücre aktivasyonu ile hücre membranında Fas ekspresyonu artar. Fas sitotoksik veya yardımcı T hücre yüzeyinde bulunan ve metalloproteinazlarla solubl forma dönüştürülen tip 2 membran proteini

olan FasL'ın bağlanması ile aktive olur. Fas-FasL bağlanması ile üç Fas molekülü bir araya gelir. Daha sonra Fas reseptörünün sitoplazmik ölüm domaini ile Fas ilişkili hücre içi stoplazmik adaptör ölüm domain birleşir. Bu komplekse prokaspaz 8-10 bağlanır. Böylece ölüm indükleyen sinyal kompleksi olarak adlandırılan kompleks oluşur. Bunların mutasyonlarında hastalığın farklı tipleri oluşur. Bu kompleks kaspaz yolağını aktive eder. Prokaspaz 8-10'un aktivasyonu ile hücre iskeleti ve kromozomal DNA parçalanarak apoptozis gelişir.<sup>9-10</sup> Bu yolaktaki moleküllerden herhangi birinde mutasyon olması ile apoptozis olamaz ve hücreler birikir.

OİLPS diğer adı ile Canale-Smith sendromu, ilk olarak Canale ve Smith tarafından 1967'de lenfadenopati, splenomegali ve otoimmun sitopenileri olan beş olgunun rapor edilmesi ile literatüre girmiştir.<sup>11</sup> Daha sonra 1992'de çift negatif T-lenfositlerinde (DNT) ( $\alpha/\beta$  TCR pozitif, CD4 ve CD8 negatif T lenfositler) artışı<sup>9</sup> ve 1995'te Fas geninde kalıtsal mutasyon gösterilmiştir.<sup>1,2,12</sup>

#### TANI KRİTERLERİ

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) OİLPS grubu tarafından hastaları tanımlamak için kullanılan kriterler Tablo 1 ve hastalığın sınıflandırılması Tablo 2'de verilmiştir.<sup>4,13</sup> Hastamız kronik lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali, DNT lenfositlerinde artış (%7), apoptozis kusurunun gösterilmesinin yanısıra destekleyici özelliklerden otoimmun hemolitik anemi, nötropeni, trombositopeni ve histopatolojik olarak reaktif lenfadenopati gösterilmesi ile tanı almıştır. Mutasyon analizi yapılamamıştır.

#### KLİNİK VE LABORATUAR ÖZELLİKLER

OİLPS'da lenfoproliferasyon anahtar klinik bulgudur. Hastalar lenfadenopati ve masif splenomegali (bazı hastalarda hepatomegali) ile erken çocukluk çağında başvururlar. Ortanca başvuru yaşı 24 aydır (doğum-15 yaş). Erkeklerde biraz daha sıktır.<sup>14</sup> Erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada daha çok otoimmun komplikasyonlarla tanı aldıkları bildirilmiştir.<sup>15</sup> Lenfadenopatiler sıklıkla boyun, aksiller

**TABLO 1:** Otoimmün lenfoproliferatif sendromun (OİLPS) tanı kriterleri.<sup>4,13</sup>

Gerekli özellikler	Kronik (en az altı ay süren) malign olmayan lenfadenopati +splenomegali Dolaşımdaki DNT (çift negatif T-lenfositleri) hücrelerinin oranının tüm T-lenfositlerinin %1'inden fazla olması İn vitro kültürlerde Fas ilişkili apoptozis kusuru
Destekleyici özellikler	Otoimmün hastalıklar OİLPS için pozitif aile öyküsü Lenf düğümleri ve dalakta karakteristik histopatolojik bulgular Fas, FasL, kaspaz 8 veya 10'da mutasyon

bölgelerde olsa da diğer bölgelerde de ortaya çıkabilirler. Lenfadenopatiler değişik boyutlardadır, serttir, hassas değildir, hareketli ve nonsüpüratifdir. Lenf bezleri iki yıl veya daha uzun büyük kalırlar.<sup>13</sup> Beraberinde ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi Hodgkin hastalığına ait B semptomları olmaz. Büyümüş abdominal ve torasik lenf bezleri ultrason ve/veya bilgisayarlı tomografi ile gösterilebilir. Genellikle adolesan döneme kadar lenfadenopati boyutlarında artma görülürken bazen enfeksiyonlarla birlikte boyutları büyüyüp küçülebilir. Adolesansdan sonra ise lenf bezlerinin küçüldüğü saptanmıştır. Tanısal eksizyonel biyopsilerde lenf bezlerinin histopatolojik olarak yapısının korunduğu, çok sayıda DNT hücrelerinin parakortikal bölgelerde görülebildiği ve reaktif veya florid foliküler hiperplazi olarak rapor edildiği bildirilmiştir.<sup>16-18</sup> Hastamızın da lenf nodu biyopsi bulguları literatür ile uyumlu oldu.

Otoimmün hastalıklar yaş ilerledikçe daha çok ortaya çıkar. Otoantikörler hastaların büyük bir kısmında bulunmasına rağmen her zaman hastalık oluşturmaz. Bir veya daha çok otoimmün sitopeninin yanında bazen splenomegalisi olan hastalarda hipersplenizmin neden olduğu sekestrasyona bağlı sitopeniler de olabilir. En çok görülen otoimmün sitopeniler; otoimmün hemolitik anemi (OHA) ve immün trombositopenik purpura (ITP). Non-hematolojik otoimmün hastalıklardan glomerulonefrit, optik nörit, uveit, otoimmün troidit, Guillane-Barre sendromu, otoimmün hepatit, primer bilier siroz, otoimmün subepidermal büllöz hastalık (lineer IgA hastalığı), ürtiker ile otoimmünite gösterilemeyen pannikü-

**TABLO 2:** Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ALPS (OİLPS) araştırma grubunun 200 hastalık kohortuna göre otoimmün lenfoproliferatif sendromun genetik sınıflandırılması.<sup>4,13</sup>

Sınıflandırma	Genetik anormallik
Tip 0	TNFRSF6 (Fas) geninde otozomal resesif mutasyon
Tip 1a	TNFRSF6 (Fas) geninde otozomal dominant mutasyon
Tip 1b	TNFRSF6 (FasL) gen mutasyonu
Tip 2a	Kaspaz 10 mutasyonu
Tip 2b	Kaspaz 8 mutasyonu
Tip 3	Mutasyonu bilinmeyenler
Fenotip*	Mutasyonu bilinmeyen

\*OİLPS için gerekli 3 tanı kriterinin hepsine sahip olmayan fakat kronik lenfoproliferasyon ve otoimmün hastalığı olanlar. Her iki tipde de (Tip 3 ve fenotip) hastalığa neden olan mutasyon bulunamamıştır.

TNFRSF6: tümör nekrozis faktör reseptörü süperfamilyası 6, TNFSF6: tümör nekrozis faktör süperfamilyası 6

lit, faktör sekiz eksikliğine bağlı koagülopati, artrit, tekrarlayan oral ülserler, akciğerde infiltrasyon, prematür over yetersizliği, hidrops fetalis ve organik beyin sendromu (bilinç değişiklikleri, nöbet, baş ağrısı) da bildirilmiştir.<sup>13,14,16</sup> Aplastik anemi de eşlik edebilir. Aynı hastada zaman içinde birden fazla otoimmün hastalık gelişebileceği de bildirilmiştir.

Maligniteye eğilim artabilir. Kusurlu apoptozisin proapoptotik ve antiapoptotik faktörler arasındaki dengeyi bozarak kanserleşmeye neden olduğu, özellikle hematolojik malignitelerden lenfomaların OİLPS'lu hastaların %10'unda geliştiği ve Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma riskinin sırasıyla 51 ve 14 kat arttığı,<sup>17</sup> diğer malin hastalıklardan troid, meme kanseri, deri, dil ve karaciğer kanserinin de görülebildiği belirtilmiştir.<sup>14</sup>

Çoğu hastada Coombs pozitif hemolitik anemi, retikülositoz, lenfositöz primer veya tedaviye bağlı lenfopeni, trombositopeni, nötropeni ve eozinofili bulunur. Kemik iliği aspirasyonu yapıldığında tüm serilerin normal veya artmış olduğu ve aynı zamanda diseritropoezis görülebilir.<sup>16</sup> Kan biyokimyası genellikle normaldir fakat Alvarado ve ark.nın<sup>18</sup> 5 hastayı içeren raporunda hipertrigliseridemi, hipokolestrolemi, çok düşük HDL-C ve düşük apoprotein c düzeylerinin hastalarının ilk başvurularında dikkati çektiği ve bunun artmış sitokin üretiminin lipid metabolizmasında oynadığı rolle ilgili olabileceği belirtilmiştir. İmmunolojik tetkiklerde hipergamaglobulinemi (hiper IgG ve IgA) sık görülür. Coombs testi, romatoid faktör, antinükleer antikor, antifosfolipid antikor pozitifliği otoimmün hastalığın klinik bulgusu olmasa da saptanabilir. Lenfosit alt grup analizinde CD5+ B-lenfositlerde artış, DNT lenfositlerinde artış saptanır. T- lenfositlerinde interlökin-2 reseptörü alfa zinciri tanımlanmaz (CD25 azalması). Serum interlökin-10 (IL-10) düzeylerinin de çok arttığı saptanmıştır.<sup>13</sup> Bu hastaların Fas mutasyonları olan yakınlarında IL-10 düzeyinin hafif arttığı bulunmuştur.<sup>19</sup> IL-10 düzeyinin yüksekliğinin anormal apoptozisten çok OİLPS kliniği ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Monosit ve makrofajlarda da artış olduğundan hastalarda görülen yüksek IL-10 düzeylerinin monosit-makrofaj sisteminden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Yüksek T-helper 2 aktivitesi ve düzeyi B hücrelerini uyarır ve otoantikorların oluşmasına yol açar. T-helper 2 aktivitesinin fazla olmasının yüksek IL-10 ve düşük IL-12 düzeyleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. IL-10 üretiminin artmasının B ve T hücreleri üzerinde başka etkileri de vardır. IL-10 antiapoptoik protein Bcl-2 yi hem B, hem de T hücrelerinde aktive ederek bu hücrelerin ölümünü geciktirir. Bu nedenle yüksek IL-10 düzeyleri otoreaktif hücre klonlarının, hatta malin hücre klonlarının yaşamasına neden olmaktadır. CD57+ (HLA-DR+) /CD8+ T hücrelerinin artışı ve CD25+ T hücrelerinin azalmasının klinik OİLPS'a özgü olduğu görülmüştür. Bu anormalliklerin de klinik hastalığı olmayan fakat

mutasyonu olan akrabalarda bulunmadığı bildirilmiştir.<sup>20-23</sup>

Görüntüleme yöntemleri adenopatilerin ve organomegalilerin saptanması, malin hastalıklardan ayırımında (ultrasonografide lenfadenopatiler karaciğere göre lenfomada olduğunun tersine hipoekoik görülür) ve izlenmesinde yardımcı olmaktadır. Ayrıca lenfoma ve OİLPS lenfoproliferasyonunu ayırımında ve lenfoma evrelendirmesinde pozitron emisyon tomografisi yararlı bulunmuştur.<sup>24</sup>

Hastamızda tanı sırasında anemi, trombositopeni, akciğer tomografisinde pnömonik konsolidasyon ve lenfadenopati, daha sonraki izlemlerinde hemolitik anemiye ait bulgular saptanmıştır. İmmunglobinleri yaşına göre normal düzeyde bulunmuş, lenfosit alt grup analizinde literatürle uyumlu olarak DNT lenfositlerinde artış saptanmıştır.

Lenfadenopati, splenomegali ve otoimmün sitopenilerle başvuran hastaların ayırıcı tanısında lenfomalar, herediter sferositoz, Evans sendromu, Rosai Dorfman hastalığı ile diğer immunolojik bozukluklardan otoimmünite ile presente olan yaygın değişken immun yetmezlik, Wiskott-Aldrich sendromu, hiper IgM sendromu, X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom, IL-2 reseptör α-zincir eksikliği ve X'e bağlı immundisregulasyon-poliendokrinopati-enteropati sendromu bulunur.<sup>13,25</sup>

## TEDAVİ VE PROGNOZ

OİLPS'un küratif bir tedavisi yoktur. Lenfoproliferasyon, otoimmünite ve malignitelerin önlenmesi ve tedavisine çalışılmaktadır.<sup>14</sup> Lenfoproliferasyon steroidlere ve azotiopurin, siklofosamid veya mikofenolat mofetil gibi immun supresif ajanlara iyi cevap verir fakat doz azaltılınca tekrarlar. Bu ilaçların uzun süreli kullanımına bağlı yan etkiler nedeniyle, obstruktif komplikasyonlar, hemolitik anemi veya hipersplenizm yoksa kullanılmaları önerilmez.<sup>15</sup> *Pneumocystis jiroveci* profilaksisi için kullanılan antimalaryal bir ilaç olan primetamin-sulfadoksin apoptozu indükle-

yerek lenfoproliferasyon ve otoimmün sitopenileri düzeltmiştir.<sup>16,26,27</sup> Dalak çok büyümüş ve hipersplenizme neden olmuşsa splenektomi tedavi seçeneklerinden biridir. Yapılan çalışmalarda splenektomi yapılan hastaların %75'inde kronik sitopenilerin düzeldiği, ancak küçük bir hasta grubunda fırsatçı enfeksiyonların görüldüğü bildirilmiştir. Splenektomili hastalara erişkin yaşlara kadar günlük penisilin-V veya florokinolon profilaksisi verilmesi ve pnömokoklar için periyodik yeniden aşılama yapılması önerilmiştir.<sup>13</sup> Otoimmün sitopenilerden en çok tedavi gerektirenler otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopenik purpuradır. Yüksek (5-30 mg/kg metil prednisolon) veya düşük doz (1-2 mg prednison) kortikosteroidin kullanıldıkları süre içinde ve kesildikten sonra birkaç aya kadar etkili oldukları bildirilmiştir. İntravenöz immunoglobulin 1-2 g/kg özellikle trombositopeninin tedavisinde geçici olarak etkili bulunmuştur.<sup>13</sup> Bazı OİLPS hastalarının kronik nötropenilerinde enfeksiyonları azaltmak için düşük dozda (1-2 mcg/kg) haftada üç kez granulosit koloni stimulan faktörün etkili olduğu belirtilmiştir.<sup>13</sup> Kim ve ark.nın<sup>28</sup> 2007 yılındaki raporunda rituksimabın (CD20 antagonisti) uzun süreli remisyon sağladığı bildirilmiştir. Mikofenolat mofetilin 600 mg/m<sup>2</sup>/doz günde iki kez kullanımıyla 13 hastanın 12'sinde ortanca 49 (38-240) haftada sitopenilerin düzeldiği ve ilaç azaltılsa veya kesilse de remisyonun sürdüğü belirtilmiştir.<sup>29</sup> Hastamızda önce düşük sonra yüksek doz metil prednisolon tedavisi uygulanarak otoimmün hemolitik anemi kontrol altına alınmaya çalışıldı. Cushingoid görünüm, myopatiler, kan şekerinde yükselme, hipertansiyon gibi yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle daha az yan etkileri olan deflazakorta geçildi. Deflazakort ve prednison antiinflamatuvar dozları yakın olması (prednisolon/deflazakort oranı: 1/1.5<sup>30</sup>) nedeniyle hastada bir doz motifasyonu yapılmadı. Literatürde OİLPS tedavisinde deflazakort kullanımına rastlanmamıştır. Deflazakortun immün supresif etkisinin daha fazla olduğu belirtilmiştir.<sup>31</sup> Hastanın deflazakort aldığı dönemde enfeksiyon sıklığında artış gö-

rülmemiştir. Olası yan etkileri anlatıldığında aile rituksimab kullanımı için onay vermedi. Daha sonra eklenen mikofenolat mofetil ve düşük doz deflazakort ile remisyona girdi. Ailenin mikofenolat mofetili kesmesine karşın ağır otoimmün anemi ataklarının ilerleyen dönemde kontrol altında olduğu gözlemlendi. Son 9 aydır nadiren düşük doz steroid kullandığı egzamatöz deri döküntülerinin ve şiddetli kaşıntısının devam ettiği ve alopesi geliştiği görüldü.

OİLPS hastalarında gelişen lenfomaların tedavisinde konvansiyonel çoklu ajanlı kemoterapi ve radyoterapinin başarılı olduğu bilinmektedir. Diğer bir tedavi seçeneği olan kemik iliği nakli sonuçlarına bakıldığında literatürde üç OİLPS'li hastanın sonuçlarına ulaşılmıştır. Bunlardan ikisi çocuk hastalardır. Diffüz büyük hücreli nonHodgkin lenfoma gelişen OİLPS'lu bir çocuk olguda ise akraba dışı donörden yapılan kemik iliği nakli ile hastanın kısmi remisyona girdiği rapor edilmiştir.<sup>32</sup> Diğer çocukta ise haploidentik donörden nakil yapılmış ve başarılı olmuştur.<sup>33</sup> Dimopoulou ve ark.nın<sup>34</sup> çalışmasında 33 yaşında bir hastanın otoimmün sitopenilerinin kardeşinden yapılan donor lenfosit infüzyonu ile remisyona girdiği bildirilmiştir.

OİLPS'lu hastaların genellikle uzun süreli izlemleri olmadığından prognozları tam olarak bilinmemektedir. Lenfoproliferasyonun hastalar büyüdükçe azaldığı ve erişkin yaşlarda düzeldiği bildirilmektedir. Yaşam süresini otoimmün hastalığın şiddetinin ve splenektomi yapılan hastalarda sepsise yakalanma riskinin belirleyeceği düşünülmektedir. Otoimmün hastalıklara yakalanma riski bu olgular için yaşam boyu yüksek görünmektedir.

Sonuç olarak, OİLPS, otoimmün hastalıklar ve lenfoproliferasyon ile seyreden ve hastamızda da görüldüğü gibi otoimmün hastalıklar ve hematolojik malignitelerle ayırıcı tanıya giren aynı zamanda malignite riski yüksek olan bir hastalıktır. Olgumuzda olduğu gibi kronik kortikosteroid kullanılması gerekli hastalarda deflazakort hastanın kemik metabolizması ve endokrin fonk-

siyonları için daha güvenlidir. Fakat immunsupresyon nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlar yönünden hastaların dikkatli takip edilmesi uygun olacaktır.

## Teşekkür

*Hastadan apoptozis çalışmasını gerçekleştiren Fransa Paris'deki Hospital Necker'den Frederic Rieux-Laucat'a teşekkür ederiz.*

## KAYNAKLAR

- Rieux-Laucat F, Le Deist F, Hivroz C, Roberts IA, Debatin KM, Fischer A, et al. Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science* 1995;268(5215):1347-9.
- Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE, Dale JK, Middleton LA, Lin AY, et al. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell* 1995;81(6):935-46.
- Drappa J, Vaishnav AK, Sullivan KE, Chu JL, Elkon KB. Fas gene mutations in the Canale-Smith syndrome, an inherited lymphoproliferative disorder associated with autoimmunity. *N Engl J Med* 1996;335(22):1643-9.
- Straus SE, Sneller M, Lenardo MJ, Puck JM, Strober W. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med* 1999;130(7):591-601.
- Sneller MC, Wang J, Dale JK, Strober W, Middleton LA, Choi Y, et al. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood* 1997;89(4):1341-8.
- Segel GB. Hemolytic anemias resulting from extracellular factors. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.1491-3.
- Lenardo M, Chan KM, Hornung F, McFarland H, Siegel R, Wang J, et al. Mature T lymphocyte apoptosis--immune regulation in a dynamic and unpredictable antigenic environment. *Annu Rev Immunol* 1999;17:221-53.
- Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001;104(4):487-501.
- Bidère N, Su HC, Lenardo MJ. Genetic disorders of programmed cell death in the immune system. *Annu Rev Immunol* 2006;24:321-52.
- Türkkanı Asal G, Sanal Ö. [Autoimmune lymphoproliferative syndrome]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3(4):18-22.
- Canale VC, Smith CH. Chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma. *J Pediatr* 1967;70(6):891-9.
- Sneller MC, Straus SE, Jaffe ES, Jaffe JS, Fleisher TA, Stetler-Stevenson M, et al. A novel lymphoproliferative/autoimmune syndrome resembling murine lpr/gld disease. *J Clin Invest* 1992;90(2):334-41.
- Rao VK, Straus SE. Causes and consequences of the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Hematology* 2006;11(1):15-23.
- Sneller MC, Dale JK, Straus SE. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(4):417-21.
- Deutsch M, Tsopanou E, Dourakis SP. The autoimmune lymphoproliferative syndrome (Canale-Smith) in adulthood. *Clin Rheumatol* 2004;23(1):43-4.
- Ören H. [Autoimmune lymphoproliferative syndrome]. *Turk J Hematol* 2006;23(3):125-35.
- Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, Dale JK, Elkon KB, Rosen-Wolf A, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001;98(1):194-200.
- Alvarado CS, Straus SE, Li S, Dale JK, Mann K, Le A, Lauer SJ. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: a cause of chronic splenomegaly, lymphadenopathy, and cytopenias in children-report on diagnosis and management of five patients. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(2):164-9.
- Magerus-Chatinet A, Stolzenberg MC, Loffredo MS, Neven B, Schaffner C, Ducrot N, et al. FAS-L, IL-10, and double-negative CD4- CD8- TCR alpha/beta+ T cells are reliable markers of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) associated with FAS loss of function. *Blood* 2009;113(13):3027-30.
- Bleesing JJ, Straus SE, Fleisher TA. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. A human disorder of abnormal lymphocyte survival. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(6):1291-310.
- Vaishnav AK, Toubi E, Ohsako S, Drappa J, Buys S, Estrada J, et al. The spectrum of apoptotic defects and clinical manifestations, including systemic lupus erythematosus, in humans with CD95 (Fas/APO-1) mutations. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1833-42.
- Bader-Meunier B, Rieux-Laucat F, Croisille L, Yvart J, Mielot F, Dommergues JP, et al. Dyserythropoiesis associated with a fas-deficient condition in childhood. *Br J Haematol* 2000;108(2):300-4.
- Karalı Y, Kılıç SŞ. [Lymphoproliferative diseases]. *Journal of Current Pediatrics* 2006;2(1):34-9.
- Lucignani G, Paganelli G, Bombardieri E. The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: a clinical perspective. *Nucl Med Commun* 2004;25(7):651-6.
- Teachey DT, Manno CS, Axsom KM, Andrews T, Choi JK, Greenbaum BH, et al. Unmasking Evans syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Blood* 2005;105(6):2443-8.
- van der Werff Ten Bosch J, Schotte P, Fester A, Azzi N, Boehler T, Laurey G, et al. Reversion of autoimmune lymphoproliferative syndrome with an antimalarial drug: preliminary results of a clinical cohort study and molecular observations. *Br J Haematol* 2002;117(1):176-88.
- Uysal Z, Ertem M, İleri DT, Doğu F, Azık FM, İkinçioğulları A, et al. [An autoimmune lymphoproliferative syndrome initially diagnosed as Evans syndrome]. *Turk J Hematol* 2007;24(2):80-4.
- Kim JJ, Thrasher AJ, Jones AM, Davies EG, Cale CM. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in children with immune deficiency. *Br J Haematol* 2007;138(1):94-6.
- Rao VK, Dugan F, Dale JK, Davis J, Tretler J, Hurley JK, et al. Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 2005;129(4):534-8.
- Saviola G, Abdi Ali L, Shams Eddin S, Coppini A, Cavalieri F, Campostri L, et al. Compared clinical efficacy and bone metabolic effects of low-dose deflazacort and methyl prednisolone in male inflammatory arthropathies: a 12-month open randomized pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(6):994-8.
- Gonzalez-Perez O, Luquin S, Garcia-Estrada J, Ramos-remus C. Deflazacort: a glucocorticoid with few metabolic adverse effect but important immunosuppressive activity. *Adv Ther* 2007;24(5):1052-60.



32. Sleight BJ, Prasad VS, DeLaat C, Steele P, Ballard E, Arceci RJ, et al. Correction of autoimmune lymphoproliferative syndrome by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(4):375-80.
33. Benkerrou M, Le Deist F, de Villartay JP, Caillat-Zucman S, Rieux-Laucat F, Jabado N, et al. Correction of Fas (CD95) deficiency by haploidentical bone marrow transplantation. *Eur J Immunol* 1997;27(8):2043-7.
34. Dimopoulou MN, Gandhi S, Ghevaert C, Chakraverty R, Fielding A, Webster D, et al. Successful treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome and refractory autoimmune thrombocytopenic purpura with a reduced intensity conditioning stem cell transplantation followed by donor lymphocyte infusion. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(6):606-6.