

## HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZİSİLE TEDAVİ EDİLEN OLGULARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

### Retrospective Evaluation of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Cases Treated

Aytül Temuroğlu<sup>1</sup>(0000-0002-8943-6585), Melike Sezgin Evim<sup>2</sup>(0000-0002-4792-269X), Betül Sevinir<sup>3</sup>(0000-0002-3232-7652), Birol Baytan<sup>2</sup>(0000-0002-9375-2855), Salih Güler<sup>2</sup>(0000-0002-2398-0959), Adalet Meral Güneş<sup>2</sup>(0000-0002-0686-7129)

### ÖZ

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Hemofagositik lenfohistiyoitoz (HLH) monosit/makrofaj sistemindeki kontrolsüz proliferasyon sonucu oluşan nadir görülen enflamatuvar bir sendromdur. Ailesel (primer) ve sekonder olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Ülkemizde akraba evliliği oranı %29.2 ile yüksek olduğu için HLH sıklığı da artmaktadır. Sekonder HLH her yaşta görülebilmekle beraber gerçek insidansı bilinmemektedir. Maligniteler, enfeksiyonlar ve inflamatuvar süreçlere eşlik edebilir. Major klinik bulgular persistan yüksek ateş, sitopeni, splenomegali ve/veya hepatomegalidir. İlk bulgu genellikle ateştir. Tedavide amaç anormal inflamasyonu durdurmaktır ve altta yatan nedeni tedavi etmektir.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Kliniğimizde 2010 ile 2019 yılları arasında tanı konulup tedavi edilen 15 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik. İstatistiksel analiz kruskal-wallis testi ile yapıldı.

**BULGULAR:** Kliniğimizde tanı alıp tedavi edilen 15 hastanın ortanca tanı yaşı 18 aydı(1ay- 17 yaş). Olguların kız erkek oranı 6/9 idi. Ateş bütün hastalarda görüldü, hepatosplenomegali %80 oranında vardı. Ortalama ferritin değeri 33.927±51.461µl (964-201.074)idi. Hasta grubumuzda akraba evliliği oranı %53 (n=8) olup yüksekti ve enfeksiyona sekonder gelişen hastaların tümünde etken EBV idi. Olguların %33'ü (n=5) primer, %67'si(n=10) sekonderdi. Sekonder olguların %40'ında(n=4) etyolojide malignite, %50'sinde (n=5) enfeksiyon ve %10'unda (n=1) metabolik hastalık vardı.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Ülkemiz koşullarında persistan yüksek ateş,hepatosplenomegali ve ferritin yüksekliği ile gelen olgularda HLH düşünülmesi erken tanı açısından önemlidir. HLH tablosu ile gelen olgularda primer nedenler yanı sıra etyolojide malignite de unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Hemofagositik lenfohistiyoitoz, sitopeni, hepatosplenomegali

1 Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Bursa

2 Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

3 Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Bursa

#### Sorumlu yazar yazışma adresi:

Aytül TEMUROĞLU: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Bursa - Türkiye,

E-mail: [drayultemuroglu@gmail.com](mailto:drayultemuroglu@gmail.com)

Geliş tarihi/Received: 03.02.2020

Kabul tarihi/Accepted: 10.02.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(1):125-133

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare inflammatory syndrome resulting from uncontrolled proliferation in the monocyte / macrophage system. It is divided into two classes as familial (primary) and secondary. Since the rate of consanguineous marriage in our country is high with 29.2%, the frequency of HLH is also increasing. Secondary HLH can be seen at any age, but its true incidence is unknown. It can accompany malignancies, infections and inflammatory processes. Major clinical findings are persistent high fever, cytopenia, splenomegaly and / or hepatomegaly. The first finding is usually fever. The goal of treatment is to stop abnormal inflammation and treat the underlying cause.

**MATERIALS and METHODS:** We retrospectively reviewed 15 patients diagnosed and treated in our clinic between 2010 and 2019. Statistical analysis was performed with kruskal-wallis test.

**RESULTS:** The median age of diagnosis of 15 patients diagnosed and treated in our clinic was 18 months (1 month-17 years). The female to male ratio was 6/9. Fever was seen in all patients, hepatosplenomegaly was 80%. The mean ferritin value was  $33.927 \pm 51.461\mu / l$  (964-201.074). In our patient group, consanguineous marriage rate was 53% (n = 8) and it was high and the factor was EBV in all patients who developed secondary to infection. 33% (n = 5) of the cases were primary and 67% (n = 10) were secondary. 40% (n = 4) of secondary cases had malignancy in etiology, 50% (n = 5) infection and 10% (n = 1) metabolic disease.

**CONCLUSIONS:** HLH is important for early diagnosis in cases with persistent high fever, hepatosplenomegaly and high ferritin conditions in our country. In cases presenting with HLH, malignancy should not be forgotten in etiology besides primary causes.

**Key words:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis, cytopenia, hepatosplenomegaly

## GİRİŞ

Hemofagositik lenfositosis (HLH) monosit/makrofaj sistemindeki kontrolsüz proliferasyon sonucu oluşan nadir görülen inflamatuvar bir sendromdur. İlk olarak 1952'de James Farquhar tarafından 9 haftalık sitopeni ve hepatosplenomegali olan bir bebekte tanımlanmıştır [1].

Primer ve sekonder olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Primer tip erken çocukluk çağında daha sık (1-6 ay pik) görülmekle beraber missense mutasyon varsa daha geç yaşta da bulgu verebilir [2]. Literatürde 62 yaşında tanı alan ailesel HLH vakası bulunmaktadır [3]. Otozomal resesif kalıtılmaktadır.

Sekonder HLH her yaşta görülebilmekle beraber gerçek insidansı bilinmemektedir. Maligniteler, enfeksiyonlar ve inflamatuvar süreçlere eşlik edebilir. Etiyolojide en sık enfeksiyonlar görülmektedir ve etken olarak en sık görülen Epstein-Barr virüsüdür (EBV). Ancak onun dışındaki birçok virüs, bakteri ve protozoa da HLH'e neden olabilir [4]. Maligniteye sekonder gelişen HLH iki şekilde görülebilir. Malignite sırasında alınan kemoterapiye sekonder olabilir veya hastalığın kendisinin tetiklediği tanı/relaps anında görülebilir. En sık T hücreli lösemi/lenfomaya eşlik eder. Bazı metabolik hastalıklarda lizinsürek protein intoleransı ve multiple sulfataz eksikliği gibi biriken metabolik ürünler akkiz HLH'ye neden olabilmektedir [5,6].

Majör klinik bulgular persistan yüksek ateş, sitopeni, splenomegali ve/veya hepatomegalidir. İlk bulgu genellikle ateştir. Tanı kriterleri tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1:** HLH 2004 tanı kriterleri

HLH 2004 Tanı Kriterleri
1. HLH ile uyumlu moleküler tanı (gösterilmiş genetik defekt)
VEYA
2. Aşağıdaki 8 kriterden en az 5 tanesinin karşılanması
-Ateş
-Splenomegali
-Sitopeniler (en az iki seride hgb<9 g/dl, trombosit<100.000/micl, nötrofil<1000/micl)
-Hipertrigliseridemi(>265 mg/dl) ve/veya hipofibrinonemi (<150 mg/dl)
-Hemofagositoz (kemik iliği, dalak ya da lenf nodunda)
Malignite kanıtı yok
-Ferritin> 500 µg/l
-sCD25 (S1-2 reseptör)>2400U/ml
-NK hücre aktivitesinde azalma veya yokluk

HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Tedavide amaç anormal inflamasyonu durdurmaktır ve altta yatan nedeni tedavi etmektir. Primer HLH tedavisinde HLH 2004 protokolü kullanılmaktadır.[7] Sekonder HLH'de tedavi altta yatan nedene göre değişebilir.

Bu çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji bölümünde tanı konulup tedavi edilen hastaları irdelemeyi amaçladık.

## ***MATERYAL ve METOT***

Kliniğimizde 2010 ile 2019 yılları arasında tanı konulup tedavi edilen 15 hasta verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların tanı kriterleri, demografik özellikleri, genetik mutasyonları, tedavi sonuçları kaydedildi.

Tanı kriterleri olarak HLH-2004 tanı kriterleri kullanıldı. İmmun yetmezliğe sekonder gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

## ***BULGULAR***

Kliniğimizde tanı alıp tedavi edilen 15 hastanın ortanca tanı yaşı 18 ay(1 ay-17 yıl)'dı. Hastaların kız erkek oranı 6/9'du. Hastaların demografik özellikleri, klinik gidişleri ve mutasyon tipleri tablo 2'de verilmiştir.

Olgularımızın %33'ü(5/15) primer %67'si (10/15) sekonderdi. Primer olguların ortanca tanı yaşı 12 ay, anne baba arasında akrabalık öyküsü %80 ve ailede HLH öyküsü%20 idi. Sekonder olguların ortanca tanı yaşı 27 ay, anne baba arasında akrabalık öyküsü %40 ve ailede HLH öyküsü %10'du. Ailede HLH öyküsü olan hasta lizinürik protein intoleransına sekonder gelişmişti. Tüm hastalarda akrabalık öyküsü %53 (n=8) oranında yüksekti. Primer olguların %60'ında (n=3) UNC13D mutasyonu %40'ında (n=2) SYNTAX11 mutasyonu tespit ettik.

**Tablo 2:** Hastaların demografik özellikleri, klinik gidişleri ve mutasyon tipleri

Hasta no	Yaş (ay)	Cinsiyet	Akraba evliliği	Aile öyküsü	Etyoloji	Mutasyon	Tedavi	HSCT	Klinik seyir
1	12	Kız	+	-	-	SYNTAX11	Hlh 2004	+	S/S
2	48	Erkek	+	-	-	UNC13D	Hlh 2004	+	S/S
3	168	Kız	-	-	-	SYNTAX11	Hlh 2004	+	S/S
4	60	Erkek	+	2 kardeş exitus	-	UNC13D	Hlh 2004	+	S/S
5	1	Kız	+	-	-	UNC13D	Hlh 2004	+	S/S
6	4	Erkek	+	1 kardeş exitus	Lizinürik protein intoleransı	-	IVIG ve prednizolon	-	Exitus
7	204	Erkek	-	-	Relaps ALL	-	Hlh 2004	-	Exitus
8	17	Erkek	-	-	EBV	-	Hlh 2004	-	S/S
9	192	Erkek	-	-	AML	-	IVIG	-	S/S
10	18	Kız	+	-	Aplastik anemi, enfeksiyon	-	IVIG	-	S/S
11	144	Erkek	+	-	T cell lenfoma	-	Hlh 2004	-	S/S
12	36	Kız	+	-	ALCL	-	IVIG steroid	-	S/S
13	9	Erkek	-	-	Enfeksiyon	-	IVIG steroid	-	S/S
14	36	Kız	+	-	EBV	-	Hlh 2004	-	Exitus
15	2	Erkek	-	-	Enfeksiyon	-	Siklosporin, steroid, IVIG	-	S/S

(ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut miyeloid lösemi, ALCL: anaplastik large cell lenfoma, HSCT: Hematopoetik stem cell transplantasyon)

Sekonder olguların etyolojisinde %50 oranında en sık enfeksiyon görüldü. 2. Sırada %40 malignite (ALL,AML, T cell lenfoma, ALCL) 4 olgu vardı. Tcell lenfoma ve ALCL olguları tanı anında HLH ile başvurmuştu. ALL olgusu relaps anında, AML olgusu ise tedavi sırasında HLH geliştirmişti. Hastaların%60'ına (n=9) HLH 2004 protokolüne uygun olarak tedavi verildi. 2 hasta sadece IVIG'le tedavi edilebilirken diğer 2 hastanın IVIG ve steroid ihtiyacı olmuştu. 1 hasta ise etoposid verilmeden HLH 2004 protokolü ile tedavi edildi. Bir hasta relaps ALL nedeniyle diğerisi ise HLH tedavisinden sonra enfeksiyon nedeniyle kaybedildi.

HLH'e sekonder olarak sadece bir hastamızı kaybettik. Hastalarımızda tanı kriterlerinin görülme sıklığı tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 3:** Hastaların tanı kriterleri

	Primer HLH n=5	Sekonder HLH n=10
<b>Ateş</b>	5 (%100)	10 (%100)
<b>Splenomegali</b>	5 (%100)	5 (%50)
<b>Anemi</b>	4 (%80)	3 (%33)
<b>Trombositopeni</b>	5 (%100)	4 (%40)
<b>Nötropeni</b>	2 (%40)	5 (%50)
<b>Hipertrigliseritemi</b>	Ortalama: 370 ( $\pm$ 180)	Ortalama: 160,5 ( $\pm$ 63,5)
<b>Ferritin</b>	Ortalama:14268 ( $\pm$ 11955)	Ortalama: 31065 ( $\pm$ 4065)
<b>Fibrinojen</b>	Ortalama: 143 ( $\pm$ 109)	Ortalama:89,5 ( $\pm$ 24,5)
<b>Hemofagositoz</b>	3 (%60)	5 (%50)
<b>SSS tutulumu</b>	1 (%20)	0

Her iki gruptaki hastalar ferritin, fibrinojen, trigliserit seviyeleri ve sitopeni varlığı açısından karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ateş en sık klinik ve hiperferritinemi en sık laboratuvar bulgusuydu. Splenomegali, anemi ve trombositopeni primer grupta daha sıkı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

## TARTIŞMA

Hemofagositik lenfositosis nadir görülen bir hastalıktır. İsveç'ten yapılan bir çalışmada insidans 50.000'de bir olarak bildirilmişken, [8] Türkiye'den yapılan bir çalışmada binde 7.5 olarak daha sık görülmektedir.[9] Sıklığın nedeni akraba evliliğinin ve EBV'nin daha sık görülmesinden kaynaklanmaktadır. Akraba evliliği bizim hastalarımızda da %53 oranında yüksekti ve etken gösterilebilen vakaların tamamında etken EBV idi. Kız- erkek arasında görülme sıklığı açısından anlamlı fark yoktur. Bizim hastalarımızın 9'u erkek 6'sı kızdı.

Ailevi HLH vakalarında perforin gen mutasyonu en sık görülür. Daha önce ülkemizden yapılan çalışmalara baktığımızda Kaya ve ark. yaptığı çalışmada ve 32 hastanın Türk kökenli olduğu Zur Stadt ve ark. nın yaptığı çalışmada perforin gen mutasyonu görülmüştü. [10,11] Hacettepe Üniversitesi'nden yapılan bir tez çalışmasında 37 hastanın 11'inde UNC13D, 10'unda PRF1 gen mutasyonu bildirildi. [12] Bizim çalışmamızda PRF1 hiç görülmedi üç hastada UNC13D iki hastada STX11 görüldü. Ailevi

HLH vakalarının çoğunluğu doğu anadolu ve biri Suriyeliydi. Mutasyon tiplerine göre bölgesel farklılık olduğu düşünölmüştür.

Ateş ve hepatosplenomegali HLH'li hastalarda görölen major bulgulardır. 2014 yılında yapılan bir derlemede bu bulguların görölme sıklığı %100, hiperferritinemi %70 sıklığında bildirilmişti. [13] Bizim hastalarımızın tamamında ateş ve hiperferritinemi , %80'inde hepatosplenomegali vardı. Hiperferritinemi ferritin değerinin 500 mg/dl'nin üzerinde olması kabul edilirken 2000'nin üzerindeki değerlerin kötü prognozu gösterdiği bildirilmiştir. [14] Bizim hastalarımızdan bir hasta hariç hepsinde ferritin 2000'in üzerindedi.

Hemofagositik lenfohistiyositoz da SSS tutulumu bulguları kranial MR'da parankimal atrofi, beyaz cevherde diffüz anormal sinyal intensitesi, beyaz ve gri cevherde fokal hiperintens lezyonlar, miyelinizasyon gecikmesi ve parankimal kalsifikasyon olabilir. [15] HLH'de SSS tutulumu % 63 oranlarında görölebilir. [16] Bizim çalışmamızda 4 hastada radyolojik bulgular vardı. Ancak sadece bir hastanın bulguları HLH ile uyumluydu.

Maligniteye sekonder HLH en sık T hücreli lösemi/lenfomalarda görölür. Bizim hastalarımızdan 4/10 maligniteye sekonder HLH idi. Bunlar T hücreli lenfoma, pre B lösemi, AML ve anaplastik büyük hücreli lenfomaydı. Anaplastik büyük hücreli lenfoma ve T hücreli lenfoma olan hasta tanı anında HLH tablosu ile gelmişti.

Hem familial HLH hem sekonder HLH tedavisinde amaç anormal inflamasyonu durdurmaktır. İkinci amaç tetikleyici durumun ortadan kaldırılmasıdır. Familial HLH'te kemik iliği nakli altın standarttır. Nakil için uygun verici bulununcaya kadar HLH-2004 tedavi rejimi kullanılır. Sekonder HLH'de tedavi altta yatan nedene göre değişebilir. Çoğu vakada agresif tedavi gerekebilir ancak klinik olarak çok ağır değilse veya infant değilse steroid ve intravenöz immunglobulin(IVIG) tedavisi verilip etoposid vermeden yakın izleme gidilebilir [17].Bizde 2 hastaya sadece IVIG, 2 hastaya ise ıvıg ve steroid ve yakın izleme remisyona elde ettik.

Ölkemiz akraba evliliğinin hala daha yüksek olduğu ölkelerden birisi olduğu için HLH sıklığı gelişmiş ölkelere göre daha yüksek oranda görölmektedir. Hasta sayımız az olsa da insidans çalışmalarına katkıda bulunabileceğimizi düşündük. Persistan yüksek ateşi olan hastalarda tanı anında şüphelenilmesi erken tanı açısından önemlidir. HLH tablosu ile gelen hastalarda malignite de unutulmamalıdır. Tanı konduktan sonra hızlı bir şekilde tedavi başlanması gerekmektedir. Tanı açısından farkındalık oluşturmak için klinik çalışmaların artırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Çıkar çatışması:** yoktur

**Finansman desteği:** yoktur

## KAYNAKLAR

1. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. Arch Dis Child. 1952; 27( 136): 519- 25.
2. Orkin S.H., Fisher D.E., Ginsburg D., Histiocytoses. In:Nathan and Oski's Pediatric Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th edition. New York: Elsevier; 2015:2100-23
3. Nagafuji K, Nonami A, Kumano T, et al. Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. Haematologica. 2007;92(7): 978-81.
4. Lanzkowsy P , Arceci J.R .Histiocytosis Syndromes. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5th ed. New York: Elsevier; 2011:567-98.
5. Duval M, Fenneteau O, Doireau V, et al. Intermittent hemophagocytic lymphohistiocytosis is a regular feature of lysinuric protein intolerance. J Pediatr 1999; 134: 236-9.
6. Ikeda H, Kato M, Matsunaga A, Shimizu Y, Katsuura M, Hayasaka K. Multiple sulphatase deficiency and haemophagocytic syndrome. Eur J Pediatr 1998; 157: 553-554.
7. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Pediatr Blood Cancer 2007;48:124–31.
8. Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatr Scand. 1991;80(4):428–35.
9. Gürgey A, Göğüş S, Ozyürek E, Aslan D, Gümrük F, Cetin M et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. Pediatr Hematol Oncol. 2003;20(5):367-71.
10. Kaya Z, Bay A, Albayrak M, Kocak U, Yenicesu I, Gursel T. Prognostic Factors and Long-Term Outcome in 52 Turkish Children With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Pediatr Crit Care Med. 2015;16(6):165-73.
11. Zur Stadt U, Beutel K, Kolberg S, Schneppenheim R, Kabisch H, Janka G, Hennies HC. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A. Hum Mutat. 2006;27:62-8



12. Burçin B. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Ünitesi'nde izlenen familial hemofagositik lenfohistiyoz hastalarının değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi) Ankara: Hacettepe Üniversitesi;2013
13. George, Melissa R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. Journal of blood medicine 5 (2014): 69.
14. Henter JI, Horne A, Aricó 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.
15. Özdemir, M. A., Torun, Y. A., Yıkılmaz, A., Karakükü, M., Çoban, D. Hemofagositik lenfohistiositozda kranial MR ve proton MR spektroskopisi bulguları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2006; 49(4), 307-11.
16. Horne A, Trottestam H, Aricò M, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 2008;140:327-35
17. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, Henry M, Hermiston ML, Kumar A et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). Pediatr Blood Cancer. 2019 ;66(11):e27929