

HEMOFAGOSİTİK SENDROM: İKİ OLGU SUNUMU*

Hemophagocytic Syndrome: A Report of Two Cases

Nazif ELALDI¹, Mehmet ŞENCAN², Hakan ALAGÖZLÜ³, İlyas DÖKMETAŞ⁴,
Mehmet BAKIR⁴, Aytaç BİLGİÇ⁵

Özet: Biri kadın iki hasta ateş, halsizlik ve yorgunluk yakınmaları ile hastanemize farklı zamanlarda başvurdu. Tam kan sayımında sitopeni gözlenmesi üzerine kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda histiositlerin artmış olduğu ve eritrosit ve/veya trombosit fagosite etmiş histiositlerin olduğu gözlenerek Hemofagositik sendrom tanısı kondu.

Anahtar Kelimeler: Fagositoz, Hemofagositik sendrom, Kemik iliği

Abstract: Two patients, one female one male, applied to our hospital with fever, weakness and fatigue complaints at different times. Because of a cytopenia being observed on complete blood counts, bone marrow aspiration was performed on both of the patients. The aspirates showed an increase in histiocytes, the cells phagocytizing erythrocytes and/or platelets; therefore hemophagocytic syndrome was diagnosed.

Key Words: Bone, marrow; Hemophagocytic, syndrome; Phagocytosis

Hemofagositik sendrom (HS), ateş, dalak büyümesi, sarılık ve kemik iliği ve diğer dokularda hemofagositoz (eritrosit, lökosit ve trombositler ile öncüllerinin makrofajlarca fagositozu) ile karakterli nadir görülen bir hastalıktır. Değişik viral, bakteriyel, fungal ve paraziter infeksiyonlarla olduğu kadar kollajen doku hastalıkları ve malign hastalıklarla birlikte görülmekte ise de sıklıkla Epstein-Barr virus (EBV) infeksiyonu ile bağlantılıdır (1). Burada HS tanısı ile takip edilen iki olgu nadir görülmesi nedeniyle bildirilmeye değer bulunmuştur.

OLGU I

Beş yıldan beri olan hipertansiyon dışında bir şikayeti olmayan 68 yaşında bayan hasta üç günden

beri devam eden halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık ve ateş ile bir günlük ishal yakınmaları ile hastanemiz Acil Kliniği' ne başvurdu. Fizik muayenesinde, uykuya eğilimli, ateş 38.9⁰C (koltuk altı), nabız 80/dk, kan basıncı 180/120 mmHg, solunum 28/dk idi. Dinlemekle her iki akciğer bazalinde ince raller duyuluyordu. Batında karaciğer kot kenarını 2 cm kadar geçiyor, vertikal uzunluğu 15 cm, traube kapalı idi. Hasta araştırılmak üzere İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Kliniği' ne yatırılarak tam kan sayımı, biyokimyasal incelemeler ve kültür için kan örnekleri alındı.

Laboratuar incelemesinde; Hemoglobin 13.6 g/dl, kırmızı küre 4.7x10⁶/mm³, trombosit 1.3x10⁵/mm³, beyaz küre 4000/mm³, periferik yaymada %82 nötrofil, %12 lenfosit, %6 monosit vardı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 24 mm/saat idi. Biyokimyasal incelemede kan üre azotu (BUN) 32 mg/dl (7-21), kreatinin 1.5 mg/dl (0.7-1.5), aspartat aminotransferaz (AST) 49 IU/L (15-48), alanin aminotransferaz (ALT), laktik dehidrogenaz (LDH), alkalin fosfataz (ALP), indirekt ve direkt bilirübin normal sınırlarda idi. Dışkı mikrobiyolojik incelemesinde özellik saptanamadı. Postero-anterior akciğer grafisinde sol akciğer bazalinde homojen olmayan infiltrasyon vardı. Hastaya

*10. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim 2001, Adana.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi 58140, SİVAS
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji. Y. Doç. Dr.¹,
Prof. Dr.⁴, Araş. Gör. Dr.⁵.
İç Hastalıkları Hematoloji Ünitesi. Doç. Dr.¹.
İlk ve Acil Yardım. Y. Doç. Dr.³.

Geliş tarihi: 21 Mart 2002

açıklayıcı lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın mikrobiyolojik ve biyokimyasal bulguları normal olarak değerlendirildi.

Bu bulgular ile atipik pnömoni olacağı düşünülerek hastaya levofloksasin 2X500 mg intravenöz başlandı. Tedavinin ikinci gününden itibaren genel durumu düzeldi, ateşi düşmeye başladı, bilinci açıldı. BOS ve dışkı kültür sonuçları ile Brusella agglutinasyon testi ve soğuk agglutinasyon testi negatif olarak değerlendirildi. İkinci gün çalışılan tam kan sayımında trombosit $4.2 \times 10^4/mm^3$, üçüncü gün ise $1.6 \times 10^4/mm^3$ idi. Bu arada beyaz küre ve hemoglobinin değerlerinde de giderek azalma, biyokimya testlerinden bilirübin, AST ve ALT değerlerinde de artışlar saptandı. Hastanın izlenmesi sırasında saptanan tam kan sayımı ve biyokimya değerleri Tablo 1' de gösterilmiştir. Çekilen karın ultrasonografisi (US)'nde hepatomegali ve splenomegali saptandı. Tedavinin üçüncü gününde yapılan kemik iliği aspirasyonunun değerlendirilmesinde histiositlerin artmış olduğu ve bazı alanlarda eritrosit ve/veya trombosit fagosite etmiş histiositlerin olduğu gözlenerek HS olarak değerlendirildi. Fibrinojen düzeyi 150 mg/dl (200-400) olarak ölçüldü. Bu arada hastanın trombositopeni düzeyi daha da arttı ve trombosit süspansiyonu verilerek trombosit sayısının artırılmasına çalışıldı. Yatışının beşinci gününde ateşinin $38.5^{\circ}C$ ölçülmesi ve kan sayımında nötropenisinin olması üzerine febril nötropeni olarak değerlendirilip antibiyotik tedavisi sulbaktam-sefoperazon + amikasin ile değiştirildi. Bu tedavinin dördüncü gününden itibaren ateşi düştü, daha önce düşük olan hemoglobinin, trombosit, eritrosit ve beyaz küre değerleri giderek artmaya başladı. Yüksek olan karaciğer enzimleri de giderek azaldı ve taburcu edilmeden hemen önce normal düzeylere düştü. Sulbaktam-sefoperazon + amikasin tedavisinin yedinci günü antibiyotik tedavisi oral siprofloksasin ile değiştirildi ve bu tedavi 14 güne tamamlanarak kesildi. Hastada HS etiyolojisini aydınlatmak üzere hastanemizde çalışılan testlerden Epstein-Barr virus nükleer antijen (EBNA) immünoglobulin M (IgM) ve immünoglobulin G (IgG), viral hepatit markerleri, anti-Human immunodeficiency virus (HIV) antikor

testi, Rubella IgM, Cytomegalovirus (CMV) IgM, Herpes simpleks virus (HSV) IgM ve anti-DNA ile anti-ds-DNA negatif olarak değerlendirildi. Kan kültürlerinde bakteri üretilmedi. Hasta yatışının 16ncı gününde şifa ile taburcu edildi. Çıkışının birinci ayında poliklinik seviyesinde yapılan kontrolde fizik muayene ve kan bulguları normal olarak değerlendirildi.

OLGU II

Yaklaşık yirmi yıldan beri sürekli alkol aldığını ifade eden 49 yaşında erkek hasta, yaklaşık bir haftadan bu yana süren üşüme titremelerle yükselen ateş ve halsizlik yakınmaları ile hastanemiz Acil Kliniği'ne başvurdu. Fizik muayenesinde, uykuya eğilimli, ateş $38.4^{\circ}C$ (koltuk altı), nabız 94/dk, kan basıncı 100/70 mmHg, solunum 16/dk idi. Batın muayenesinde karaciğer kot kenarını 3 cm kadar geçiyor, vertikal uzunluğu 17 cm civarında ve traube kapalı idi. Üriner sistem muayenesinde iki taraflı kosto-lomber açığı ve üreteral trase hassasiyeti vardı.

Laboratuar incelemesinde; Hemoglobin 15.0 g/dl, kırmızı küre $4.5 \times 10^6/mm^3$, trombosit $1.6 \times 10^4/mm^3$, beyaz küre $2700/mm^3$, periferik yaymada %73 nötrofil, %23 lenfosit, %4 monosit vardı. Fibrinojen 130 mg/dl, ESH 3 mm/saat idi. Biyokimyasal incelemede BUN 85 mg/dl, kreatinin 4.7 mg/dl, AST 147 IU/L, ALT 42 IU/L (13-40), Laktik dehidrojenaz (LDH) 4500 IU/L (230-460), kreatin fosfokinaz (CPK) 1536 IU/L (24-195), gamma-glutaril transferaz (GGT), ALP, indirekt ve direkt bilirübin normal sınırlarda idi. Steril idrar incelemesinde 20 lökosit/ mm^3 , Gram boyamasında Gram-negatif çomaklar vardı.

Hasta araştırılmak üzere hastanemiz İç Hastalıkları Hematoloji Ünitesi'ne yatırıldı. Kan, idrar ve dışkı kültürleri için örnekler alındı. Bu bulgularla hasta akut piyelonefrit kabul edilerek siprofloksasin 2X200 mg intravenöz uygulamasına başlandı. Yatışının ikinci günü de ateşi $38^{\circ}C$ 'nin üzerinde seyretti. İdrar kültüründe 1×10^4 CFU/ mm^3 Escherichia coli üredi. İkinci gün çalışılan tam kan sayımında lökopeni ve trombositopenisinin devam etmesi üzerine kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi

yapıldı. Kemik iliği aspirasyonu incelemesinde histiositlerin artmış olduğu ve bazı alanlarda eritrosit ve/veya trombosit fagosite etmiş histiositlerin olduğu gözlenerek HS düşünüldü. Çekilen karın US'sinde hepatomegali ve splenomegali tespit edildi. HS etiyolojisinin araştırılmasına yönelik olarak hastanemizde çalışılan Brusella agglutinasyon testi, EBNA IgM ve IgG, viral hepatit markerleri, anti-HIV, Rubella IgM, CMV IgM, HSV IgM ve anti-DNA ile anti-ds-DNA negatif olarak değerlendirildi. Bu arada trombosit transfüzyonu uygulandı. Yattığı süre içinde başlangıçtaki kan ve biyokimya parametrelerindeki bozukluk devam etti. Hastanın

izlenmesi sırasında saptanan tam kansayımı ve biyokimya değerleri Tablo 2' de gösterilmiştir. Yatışının dördüncü gününde genel durumu bozulan ve zaman zaman ajitasyonları olan hasta tekrar değerlendirildi ve psikiyatri konsültasyonu sonucunda delirium tremens olduğu kabul edilerek buna yönelik tedavileri başlandı. Yatışının altıncı gününde solunum sıkıntısı gelişti ve ağırlı uyaranlara cevap vermeyen hasta, hastanemiz Yoğun Bakım Ünitesi' ne devredildi. Bu arada hastadan alınan kan kültürlerinde bakteri üretilmedi. Bu klinikte de ateşi, lökopeni ve trombositopenisi devam eden hasta yatışının sekizinci günü kaybedildi.

Tablo I. Olgu I' e ait kan parametreleri

Parametre	Günler					
	0	1	3	5	7	14
Hemoglobin (g/dl)	13.6	12.5	12.5	10.8	8.3	10.2
Hematokrit (%)	41.5	38.7	36.9	32.5	25.5	31.2
K K ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4.7	4.3	4.2	3.7	2.9	3.5
Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	13.0	1.6	1.0	1.1	7.4	20.0
B K ($1/\text{mm}^3$)	4000	3200	2600	2400	1900	5900
Mutlak nötrofil ($1/\text{mm}^3$)	3280	2240	1040	456	285	3540
AST (IU/ml)	46	386	474	569	410	43
ALT (IU/ml)	39	122	163	1295	227	50

K K : kırmızı küre

B K : beyaz küre

AST: aspartat aminotransferaz (normal, 15-48 IU/L)

ALT: alanin aminotransferaz (normal, 13-40 IU/L)

Tablo II. Olgu II' ye ait kan parametreleri

Parametre	Günler					
	0	1	3	5	7	8
Hemoglobin (g/dl)	15.0	14.0	13.2	13.6	11.3	9.2
Hematokrit (%)	43.8	41.2	39.6	39.7	34.5	28.0
K K ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4.5	4.2	3.9	4.0	3.5	3.0
Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	1.6	1.4	1.2	1.3	3.0	2.4
B K ($1/\text{mm}^3$)	2700	2600	2200	3000	2000	2300
AST (IU/ml)	147	121	155	185	98	90
ALT (IU/ml)	42	46	61	84	57	65

K K : kırmızı küre

B K : beyaz küre

AST: aspartat aminotransferaz (normal, 15-48 IU/L)

ALT: alanin aminotransferaz (normal, 13-40 IU/L)

Tablo III. Hemofagositik Sendrom ve olgularımızda saptanan klinik ve laboratuvar bulguları (1, 4)

	Hemofagositik sendrom%	Olgu 1	Olgu 2
<i>Klinik Belirti</i>			
Ateş*	60-100	+	+
Splenomegali*	35-100	+	+
Hepatomegali	39-97	+	+
Lenfadenopati	17-52	-	-
Döküntü	3-65	-	-
Nörolojik belirti	7-47	+	+
<i>Laboratuvar bulguları</i>			
Anemi*	89-100	+	+
Trombositopeni*	82-100	+	+
Nötropeni*	58-87	+	-
Hipertrigliseridemi*	59-100	-	-
Hipofibrinojenemi	19-85	+	+
Hiperbilirubinemi	74	+	+

* Hemofagositik Sendrom Çalışma Gurubu' nun önerdiği tanı kriteri (4)

Şekil 1. Kemik iliğinde fagositoz (Olgu 1). Giemsa (X1000)

TARTIŞMA

HS, ilk kez 1939 yılında “histiyositik medüller retiküloz” olarak tanımlanan, hemen her yaşta görülebilen bir hastalıktır (1). Hastalığın ailevi ve kazanılmış olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Ailevi tipi otozomal resesif geçişlidir (2). Kazanılmış tipi ise genellikle infeksiyonlar ile birlikte olup “virus ya da infeksiyonla birlikte olan HS” olarak adlandırılır (1, 3). HS'nin genelde immün yetmezliği olan hastalarda görüldüğü bildirilmektedir. Başlıca kemik iliği olmak üzere dalak ve lenf düğümlerinde aktive histiositlerce artmış hemofagositoz, ateş, splenomegali lenfadenopati, pansitopeni, hipertrigliseridemi ve hipofibrinojenemi ortaya çıkmaktadır (1, 3, 4).

Hastalığın tanısı HS çalışma gurubunun kabul edip, belirlediği aralarında klinik, laboratuvar ve histopatolojik kriterlere göre olmaktadır (4). Hastalarda ateş ve splenomegali en sık görülen klinik bulgu olup, hepatomegali, sarılık ve ensefalopati, meninjizm ve konvülsiyon gibi santral sinir sistemi bulguları da HS ile birlikte bildirilmiştir (1, 5). Hastalarımızda gözlemediğimiz klinik bulgular Tablo 3' de gösterilmektedir. Burada döküntü ve lenfadenopati hariç olmak üzere diğer bulguların olduğu gözlenmektedir. Bu bulguların CMV, EBV, akut HIV, akut viral hepatit gibi viral infeksiyonları gösterebileceği belirtilmişse de bizim

hastalarımızın ikisinde de bu açıdan bir pozitiflik elde edemedik. Hastalığın laboratuvar bulguları arasında en belirgin olanı sitopeni olup iki hastamızda da bunu gözlemledik (Tablo 1 ve 2). Kan biyokimyasında hiperbilirubinemi, LDH yüksekliği ve hipofibrinojenemi, artmış hemoliz ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ile birlikte bulunabilmektedir (1). Bizim her iki hastanın kemik iliği yaymalarında gösterdiğimiz gibi histopatolojik olarak kemik iliği, dalak, lenf nodları, santral sinir sistemi ve deride hemofagositoz (aktive olmuş makrofajların eritrosit, lökosit ve trombositler ile bu hücrelerin öncüllerini fagosite etmesi) bu hastalığın karakteristiğidir (1, 6).

Hastalığıdaki hemofagositozun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber T-lenfositlerinin aktivasyonu ile tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interferon-gamma (IFN-g) gibi sitokinlerin aşırı miktarda salınmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir (1). HS, genellikle hematolojik maligniteler, primer veya sekonder immün yetmezlik, otoimmün hastalıklar, viral, bakteriyel veya parazitik infeksiyonların seyrinde ortaya çıkmaktadır (1, 7-10). Tüberkülozun seyri sırasında da HS görülebilmektedir. Goto ve arkadaşları (7), HS tanısı alan bir dissemine tüberkülozlu hasta bildirmişlerdir. Sepsisli ve trombositopenik hastalar arasında da hastalığın sıklığı araştırılmıştır. Stephan ve arkadaşları (10), sepsisli ve trombositopenik 20 yoğun bakım hastasının 12 (%60)' sinde kemik iliği aspiratlarında HS göstererek trombositopeni ve DİK'in artmış olan platelet spesifik immünooglobüline bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim olgularımızda ikinci olgumuzdaki idrar kültüründe üreyen anlamlı sayıdaki E. coli hariç olmak üzere saptadığımız bir bakteriyel etken yoktu. Bununla birlikte bu hastada kan kültüründe aynı etkeni izole edemeyişimiz HS etiyojisini açıklamayabilir. Birinci olguda ise solunum sistemi bulguları ile akciğer röntgenogramındaki homojen olmayan infiltrasyon atipik pnömoni etkenini düşündürüyordu. Biz her iki hastamızda da serolojik olarak sıklıkla HS nedeni olabilen EBV gibi bir viral ajanı

gösteremesek de, bu iki olgumuzda da etkenler viruslar olabilir. Zira EBV sıklıkla immünitesi bozuk hastalarda HS oluşturmaktadır (1). Birinci hastamızda yaşlılık, ikinci hastamızda ise alkolizm öyküsü hastalık için predispozisyon oluşturmuş olabilir.

EBV enfeksiyonu dışındaki HS'de tedavi yeterli veri olmadığından destekleyici tedaviyi içerir ve hastaların %60-70' i bu tedavi ile iyileşmektedir. EBV bağlantılı HS eğer tedavi edilmez ise hemen hemen daima ölümlü sonuçlanmaktadır (11). Bu yüzden hastalığın başlangıçta etoposid ve deksametazon kombinasyonu ile tedavi edilmesi önerilmektedir (12, 13). T-lenfositlerinin HS'de önemli rolleri olduğuna inanılması immünoterapiye siklosporin A'nın eklenmesine yol açmıştır (14). İntravenöz immünoglobulin tedavisinin HS'deki rolünün ne olduğu bilinmemektedir. Bu tedaviyle daha çok altta immünite bozukluğu olan hastalarda remisyona ulaşıldığı bilinmektedir (1). Chen ve arkadaşları (15), virus bağlantılı HS'si olan dokuz çocuktan sadece ikisinin immünoglobulin tedavisine cevap verdiğini bildirmişlerdir. Ülkemizden bildirilen bir pediatrik yaş gurubundaki hastanın ise bu tedaviye yanıt verdiği şeklindedir (16). Yine Turhan ve arkadaşları (17), HS'li bir hastanın immünoglobulin ve etoposid tedavisine yanıt vermediğini belirtmişlerdir. Biz iki olgumuzda da immünoglobulin tedavisi uygulamayıp antibiyotik ve destekleyici tedavi uyguladık. Her iki olgumuzda da serolojik testlerde HS'nin viral etiyoloji ile bağlantılı olduğuna dair bir bulguya rastlayamadık. Bu hastalarda tedavinin düzenlenebilmesi için fazla sayıda olguyu içeren geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Fisman DN: Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerging Infectious Diseases* 2000; 6: 601-608.
2. Farquhar JW, Claireaux AF. Familial hemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952; 27: 519-525.
3. Risdall RJ, McKenna RW, Necbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44: 993-1002.
4. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991; 18: 29-33.
5. Henter J, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1997; 130: 358-365.
6. Ost A, Nilsson-Ardnor S, Henter J. Autopsy findings in 27 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Histopathology* 1998; 32: 310-316.
7. Goto S, Aoike I, Shibasaki Y, Morita T, et al. A successfully treated case of disseminated tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 19.
8. Sekigawa I, Suzuki J, Nawata M, et al. Hemophagocytosis in autoimmune disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 333-338.
9. Aouba A, Noguera ME, Clauvel JP, Quint L. Haemophagocytic syndrome associated with plasmodium vivax infection. *Br J Haematol* 2000; 108: 832-833.
10. Stephan F, Thioliere B, Verdy E, Tulliez M. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1159-1164.
11. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. *Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 435-444.
12. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with

- immunochemotherapy. Blood* 1999; 93: 1869-1874.
13. Chen J, Lin K, Lin D, Chen R, Jou S, Su I. Longitudinal observation and outcome of nonfamilial childhood haemophagocytic syndrome receiving etoposide-containing regimens. *Br J Haematol* 1998; 103: 756-762.
 14. Erduran E, Gedik Y, Sen Y, Yildiran A. Successful treatment of reactive hemophagocytic syndrome with cyclosporin A and intravenous immunoglobulin. *Turkish Journal of Pediatrics* 2000; 42: 168-170.
 15. Chen RL, Lin KH, Lin DT, Su IJ, Huang LM, Lee PI. Immunomodulation treatment for childhood virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 1995; 89: 282-290.
 16. Tunç B, Çetin H, Özen HG. İntravenöz immünoglobulin tedavisine yanıt veren bir hemofagositik sendrom olgusu. *Klinik Bilimler & Doktor Dergisi* 2000; 6: 772-775.
 17. Turhan Ö, İnan D, Saba R, Günay V, Günseren F: Hemofagositik sendrom: Olgu sunumu. 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim 1999 Antalya, Kongre Özet Kitabı, Poster No: 26-03.