

*OLGU SUNUMU***SİTOMEGALOVİRÜS İNFEKSİYONUNUN EŞLİK
ETTİĞİ AİLEVİ HEMOFAGOSİTİK
LENFOHİSTİYOSİTOZ OLGUSU**

A CASE OF FAMILIAL HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS IN
ASSOCIATION WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

**Zümrüt ŞAHBUDAK
Meral TÜRKER
Işın YAPRAK
Oya HALICIOĞLU
Berna ATABAY**

ÖZET

Hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Süt Çocuğu Servisine bir aydır süregelen yüksek ateş, karın şişliği yakınmaları ile getirilen 4 aylık kız olgu hepatosplenomegali, pansitopeni, hipertrigliseridemi, hiperferritinemi ve kemik iliği aspirasyonunda görölen yaygın hemofagositoz nedeniyle hemofagositik lenfositosis tanısı almış; Sitomegalovirüs (CMV) Immünglobulin (Ig) M antikor düzeyi yüksek, CMV-PCR pozitif bulunmuştur. Olgumuzun yaşı, soygeçmişinde akraba evliliği olması ve halanın erken süt çocukluğu döneminde benzer yakınmalarla kaybedilmiş olması nedenleri ile anne, baba ve hastadan alınan genetik mutasyon analizlerinde perforin gen mutasyonu saptanmıştır. Olgu nadir görülmesi ve Ailevi hemofagositik lenfositosis (AHLH)'de genetik tanı ve danışmanlığın önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Ailevi hemofagositik lenfositosis (AHLH), Perforin, Sitomegalovirüs (SMV) infeksiyonu

SUMMARY

We report a four-month old female patient brought to our hospital with prolonged fever and abdominal swelling. Hepatosplenomegaly, cytopenia, hypertriglyceridemia, hyperferritinemia and hemophagocytosis in the bone marrow were found. Investigations for viral infections revealed high CMV IGM antibody and CMV PCR positivity. Because of patient's young age, history of consanguineous marriage and an exitus history of a close relative in infancy, molecular genetic analysis was performed and perforin gene mutation was described in both the patient and the parents. The patient is reported because of it's rarity and to emphasize the importance of genetic diagnosis and genetic counselling.

Key Words: CMV infection, Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHLH), Perforin

GİRİŞ

Ailevi hemofagositik lenfositosis (AHLH), yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde bulgu veren, mortalitesi yüksek, T-hücrelerinin ve makrofajların kontrol edilemeyen aktivasyonu ile karakterize bir klinik sendromdur. Pek çok genetik mutasyonun ve immün yetmezlik sendromlarının varlığında, sıklıkla viral infeksiyonların tetiklenmesi sonucu gelişir. Olguların %13-50'sinde perforin (PRF 1), %17-30'unda MUNC 13-4D mutasyonu olduğu gösterilmiştir. Erken tanı ve genetik danışmanlık önemlidir.

Hemofagositik lenfositosis (HLH), sitotoksik T-lenfositlerin ve doğal katil (NK) hücrelerin işlevlerinde bozulma, makrofaj ve T-lenfositlerin etkinleşmesi ile proinflatuar sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofagositoz sonucu ateş, hepatosplenomegali ve sitopeninin ön planda olduğu nadir bir klinik tablodur (1). HLH genetik (primer) ve akkiz (sekonder) olmak üzere iki ayrı klinik formda görülür.

Genetik form içinde ailevi HLH ve bazı immün yetmezlik sendromları yer almaktadır. Ailevi HLH otozomal resesif kalıtımla geçer. Akraba evliliğinin fazla olduğu ülkelerde ve bazı etnik gruplarda insidansı yüksektir. İlk kez Farquar ve Claireaux tarafından 1952 yılında tanımlanmıştır (2). Olguların %70-80'i ilk bir yaşta tanı alır. Olguların %10'unda doğumdan sonraki ilk dört hafta içinde semptomlar gelişir (3,4). Ailevi HLH olgularının %13-50'sinde perforin (PRF 1), %17-30'unda ise Munc 13-4 (UNC13D) mutasyonu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, immün yetmezlik sendromlarından olan Chediak Higashi Sendromu (CHS 1), Griscelli Sendromu (GS 2) ve X'e bağlı kalıtım gösteren lenfoproliferatif sendrom (XLP) da primer HLH içinde yer alır, HLH bu grupta sporadik gelişir ancak insidansı artmıştır (1).

Viral, bakteriyel infeksiyonlar, fungal ve paraziter infeksiyonların akkiz HLH etyolojisinde de yer alması nedeniyle primer ve sekonder HLH ayrımında zorluklar yaşanmakta ve tanıda gecikmelere neden olabilmektedir (1,5). AHLH'lu olgularda bulgular, sıklıkla infeksiyonların tetiklenmesi sonucu gelişir (1,3). Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde bulgu veren olgularda AHLH tanısı için ailevi hastalık öyküsü ve genetik mutasyon araştırılmalıdır.

Akkiz (Sekonder) HLH her yaşta görülebilir, en sık viral infeksiyonların tetiklenmesi sonucu gelişir. Bakte-

riyel, protozoal, fungal infeksiyonlar, maliniteler ve inflamatuvar bağ dokusu hastalıkları seyrinde de gelişebilir (1,6)

Bu makalede CMV infeksiyonunun eşlik ettiği, perforin gen mutasyonu saptanan, AHLH tanısı alan 4 aylık kız olgu sunulmuştur.

OLGU

(B.K. Prot no: 8084883) Dört aylık kız olgu, kliniğimize son bir aydır 38,5C yi aşan, antipiretiklere yanıt vermeyen ateş yüksekliği ve karın şişliği yakınmalarıyla başvurdu. Özgeçmişinde miyadında sezaryen ile doğduğu, anne sütü ile beslendiği, bir ay öncesinde bölgesindeki devlet hastanesinde bir hafta süreyle sepsis tanısıyla yatırılarak damar yolundan seftriakson tedavisi aldığı, soygeçmişinde anne ve baba arasında 2. derece kuzen evliliği olduğu, halanın bebeklik döneminde benzer yakınmalarla tanı almadan kaybedildiği öğrenildi. Ailede sistemik hastalık bildirilmedi. Fizik bakıda ağırlık 50-75p, boy 10-25p, baş çevresi 10-25p arasındaydı. Genel durumu kötü, bilinci açık, taşikardik ve takipneik, soluk görünümlü olan olgunun vücutta yaygın peteşial döküntüleri saptandı. Kardiyovasküler sistem bakısında 1-2/6 sistolik ejeksiyon üfürümü, karaciğer kot kavsinde 4-5 cm, dalak 3-4cm ele geliyordu. Diğer sistem bakıları olağandı.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 8,4 gr/dl, hematokrit %22,5, lökosit 5000/mm³, trombosit 23000/ mm³, MCV 72ft, sedimantasyon 7mm/ saat, CRP 57 mg/dl, periferik yaymasında %92 lenfosit (%10 Downey benzeri), %8 PNL, trombositleri 2'li, 3'lü kümeli izlendi, atipik hücre saptanmadı. Biyokimyasında üre 27 mg/dl, kreatinin 0,1 mg/dl, glukoz 88 mg/dl, AST 232 U/L, LDH 661u/L, trigliserid 249 mg/dl, kolesterol 72 mg/dl, ALT 53 U/L, Na 133 mmol/L, K 4,38 mmol/l, Cl 103 mmol/L, total bilirubin 1,6mg/dl, direkt bilirubin 1mg/dl, ferritin 1660 ng/ml saptandı. PZ %25,5, INR 2,7, APTZ >120 sn, fibrinojen 57 mg/dl saptandı. 12. saatinde alınan kontrol tam kan sayımında pansitopeni tablosu gelişti. Yedi günden uzun süreli ateş yüksekliği, hepatosplenomegali, pansitopeni, hiperferritinemi, hipertrigliseridemi saptanması nedeniyle ön planda hemofagositik lenfositosis düşünülerek kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Yaygın hemofagositoz saptandı.

Hastanın 4 aylık olması, anne ve baba arasında 2. derece kuzen evliliği bulunması ve soygeçmişte

bebeklik döneminde ölüm öyküsü olması nedeniyle primer etiyoloji, periferik yaymada >%10 Downey hücresi olması nedeniyle eşlik eden bir viral infeksiyon olabileceği duşunuldu. Alınan viral belirteçlerden EBV VCA Ig M (-), EBV VCA Ig G (-), Parvovirüs Ig M ve Ig G negatif saptanırken CMV Ig G 86.3 Iu/ L (pozitif), CMV Ig G 0.5 Iu/ L (Gri zon) ve CMV PCR pozitif bulundu. Olguya 1gm/kg*2 gün süreyle intravenöz immunglobulin ve gansiklovir başlandı. Eritrosit ve trombosit süspanasyonu ve taze donmuş plazma destekleri sağlandı. Pansitopeninin devam etmesi, bakılan ferritin düzeylerinin 3000–9100 ng /ml değerleri arasında seyretmesi nedeniyle tedaviye tek doz metil prednizolon ve siklosporin eklendi. İzleminde hızlı gelişen asit, hipoalbuminemi, bilirubin değerinde yükselme ve koagülasyon bozukluğu nedeniyle karaciğer yetmezliği duşunulerek human albumin ve K vitamini desteği yapıldı. Yatışının 8. gününde solunum sıkıntısı gelişen ve alınan kan gazı örneğinde solunumsal asidozu saptanan hasta intube edilerek yoğun bakım servisine alındı. Olgu oğul organ yetmezliği ile 9.gününde kaybedildi. Ailevi HLH açısından perforin, sintaksin ve MUC genlerinin çalışılması için kan örneği ayrıldı. Anne, baba ve hastamızdan alınan kan örnekleri Hacettepe üniversitesi Genetik Laboratuvarına genetik mutasyon analizi için gönderildi. Her uç örnekte de perforin gen mutasyonu saptandı.

TARTIşMA

Hemofagositik lenfositosis histiositoz grubu hastalıklar içinde makrofaq ilişkili olan grupta yer alır. Tamda Histocyte Society tarafından 2004 yılında değiştirilen kriterler kullanılmaktadır (1). Ailevi HLH (Primer) otozomal resesif kalıtımla geçer (1,3,4). Doğumdan sonra hiç bir semptom yokken, %10 olguda bulgular ilk 4 haftada ortaya çıkar. İntrauterin ve doğumdan hemen sonra tanı alan olguların yanısıra erişkin döneme kadar bulgu vermeyen ve geç dönemde tanı alan olgular da bildirilmiştir (1). İsveç’te yapılan bir çalışmada 15 yaş altındaki çocuklarda insidans yılda milyonda 1,2 olarak bildirilirken, başka bir çalışmada canlı doğan bebekler içinde görülme sıklığı 1/50.000 olarak verilmiştir (1). ülkemizde 1998-2005 yılları arasında İhsan Doğramacı ocuk Hastanesine yatırılan 34.250 hastada sekonder HLH insidansı %0,052, primer HLH insidansı %0,055 bulunmuştur, saptanan bu yükse oran akraba evliliği oranının toplumumuzda yükse olmasına bağlanmıştır

(8). HLH’lu olgularda ölüm oranı %22–59 gibi yükse oranlarda verilmektedir (5)

Ailevi HLH’lu olguların %13–50’sinde perforin, %17-30’unda UNC 13D mutasyonu olduğu gösterilmiş, bazı olgularda da genetik defekt henüz saptanmamıştır. Bir çalışmada ailevi HLH’lu 32 Türk olguda PRF 1, UNC 13 D ve Sintaksin (STX) gen defekt sıklığı sırayla %43, %19, %19 olarak saptanmıştır (8). STX gen mutasyonu sadece Türk orjinli olgularda bildirilmiştir (1). Olgumuzun yapılan genetik analizinde perforin gen mutasyonu saptanmıştır. Perforin lenfosit ve doğal katil hücrelerden salınan ve hucere ölümünde görevli olan bir sitotoksik proteindir. Perforin geninde iki tip mutasyon tanımlanmıştır. Non-sense (anlamsız) mutasyon ilk bir yaşta, mis-sense (yanlış anlamlı) mutasyon ise genellikle daha geç yaşta bulgu veren olgularda bildirilmiştir.(9).

Bir yaşın altındaki FHLH olgularında klinik çok ağır seyreder. Etkin tedavi yapılmazsa bu olgular kısa süre içinde kanama, sepsis, çoğul organ yetmezliği ve nörolojik bulgularla kaybedilirler. Gürgey ve ark.(7)’in 1998–2007 yılları arasında yaptıkları çalışmada 43 HLH olgusunun 8’inde (% 19) neonatal HLH tanımlanmıştır. Olguların dördünde, olgumuzda da olduğu gibi akraba evliliği ve erken süt çocukluğu döneminde, benzer yakınmalarla kaybedilen yakın akraba öyküsü tespit edilmiştir. Gürgey ve ark.(7)’in sekiz olguluk yenidoğan HLH serilerinde yedisinin kısa sürede kaybedildiği ve doğum sonrası ilk 10 günde bulgu veren olgularda mortalitenin daha yükse olduğu bildirilmektedir. Literatür tarandığında, yenidoğan HLH’daki yükse mortalite oranının hastalıktaki klinik bulguların metabolik hastalıklar ve sepsis ile ortak olması nedeniyle ayırıcı tanıdaki zorluğa ve/veya bu olguların çoğunluğunun ailevi tipte olmasından kaynaklanabileceği anlaşılmıştır.

HLH tanısı alan olgular primer ve sekonder HLH etyolojisi (viral, bakteriyel, fungal ve paraziter infeksiyon ajanları, malinite, inflamatuvar bağ dokusu hastalıkları) yönünden araştırılmalıdır. Alta yatan genetik defekti olan olgularda da, olgumuzda olduğu gibi, infeksiyonların hastalığı tetiklediği akılda tutulmalıdır (1,5,6). Nitekim Gürgey ve ark.(7)’in neonatal HLH serilerinde bir olguda streptokokus viridans sepsisi tespit edilmiş ve iki olguda gastroenterit öyküsü verilmiştir.

Sekonder HLH'un literatürde özellikle viral infeksiyonlar sonrası geliştiği belirtilmektedir. Gürgey ve ark.(6)'ın yaptığı çalışmada viral ve bakteriyel etkenler eşit sıklıkta bulunmuş olup, viral etkenler içinde en yüksek oranda CMV saptanmıştır. Bu yüksek oranın olguların daha küçük yaşta olmasına ve CMV infeksiyonunun dört yaşından önce EBV'ye göre daha sık görülmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Aynı çalışmada CMV infeksiyonu saptanan beş olgudan dördünün hemoraji ve çoğul organ yetmezliği sonucu kaybedildiği belirtilmiştir.

FHLH olgularında deksametazon, Siklosporin A, ve etoposidden oluşan HLH protokolü ile düzelmeye edilebilir. Altta yatan sistemik hastalığı olmayan olgularda etoposid ve deksametazon bileşimi önerilmektedir. Erken tanı ve kök hücre transplantasyonu yaşam kurtarıcıdır. Antiviral tedavinin herpes simpleks virüsü, varicella zoster virüsü ve CMV infeksiyonunun tetiklediği HLH olgularında etkin olduğu bildirilmektedir (10). Olgumuzda da siklosporinin yanısıra gansiklovir tedavisi uygulanmıştır.

Sonuç olarak; uzun süren ateş yüksekliği ve infeksiyon kliniğinde başvuran olgularda HLH tanısı akılda tutulmalıdır. Özellikle yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde bulgu veren olgularda genetik mutasyon araştırılmalıdır. Olgumuz, ender görülen ve mortalitesi yüksek olan FHLH'da erken tanı ve genetik danışmanlığın önemini vurgulamak için sunulmuştur. Genetik mutasyonun bilinmesi halinde doğum öncesi tanı yapılabilir.

İLETİŞİM

Doç. Dr. Işın Yaprak
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi, 35120
Tel: 0 532 646 71 41

KAYNAKLAR

1. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 95-109.
2. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952; 27: 519-25.
3. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 221-30.
4. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007; 21: 245-53.
5. Creput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1177-87.
6. Gurgey A, Secmeer G, Tavil B, Ceyhan M, Kuşkonmaz M, Cengiz B, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1116-7.
7. Gurgey A, Unal S, Okur H, Orhan D, Yurdakok M. Neonatal Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 871-6.
8. Gurgey A, Göğüş S, Özyürek E, Aslan D, Gümrük F, Çetin M, et al. Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 367-71.
9. Schneider E. M. Mutations of Perforin and Munc 13-4 do not Mark HLH by NK Defects. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 409-11.
10. Hardikar W, Pang K, Al-Hebbi H, Curtis N, Couper R. Successful treatment of cytomegalovirus-associated haemophagocytic syndrome following paediatric orthotopic liver transplantation. *J Paediatr Child Health* 2000; 42: 389-91.

Başvuru : 23.09.2009

Kabul : 08.12.2009