



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Olgu Sunumu

23 Ağustos 2019 Cuma

Dr. Abdullah Heybeci

Prof. Dr. Nazan Sarper



5 yaşı, erkek

Şikayeti: Ateş

Hikaye:

Beş yaşındaki erkek hastamız 15 gün önce başlayan ateş şikayetiyle dış merkeze başvurmuş. Ağızdan antibiyotik tedavisine rağmen ateşi devam etmesi üzerine tekrar dış merkeze başvuran hastanın fizik bakısında karaciğer ve dalak büyülüğü, boynunda çok sayıda büyümüş lenf bezesi ve hemogram tetkikinde hemoglobin ve trombosit düşüklüğü saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş:

- Prenatal :özellik yok
- 38. GH'da 3600g C/S ile doğmuş
- Postnatal :özellik yok.

Bilinen bir hastalığı ya da sürekli kullandığı bir ilaç yok.

Soygeçmiş:

- Anne 24 yaş, sağ – sağlıklı
- Baba 32 yaş, sağ – sağlıklı

Anne baba arasında akrabalık öyküsü yok, aynı köyden.

- 1. çocuk hastamız
- 2. çocuk 1.5 yaş, kız, sağ – sağlıklı

Fizik Muayene:

Ateş: 39 C

Nabız: 120 /dk

Solunum Sayısı: 25/dk

Tansiyon: 100/70mmHg

Spo2: % 98

Genel durum: İyi-orta, bilinç açık, çevre ile ilgili.

Cilt: Soluk, turgor tonus normal.

BB: Sağ submandibular bölgede 2x1 cm yumuşak, hareketli lenf bezesi;

Bilateral servikal bölgede çok sayıda milimetrik yumuşak hareketli lenf bezeleri

GiS: Karaciğer kosta altı 4-5 cm ele geliyor, dalak kosta altı 1.5-2 cm ele geliyor, traube kapalı.

Diğer sistemler doğal, döküntüsü yok.

Laboratuar:

- **Hb: 8.6 g/dl**
- BK: 12000/ μ L
- **MCV: 65.2 fL**
- ANS: 1500/ μ L
- **PLT: 81000/ μ L**
- BUN: 9.0 mg/dl
- Kreatinin: 0.38 mg/dl
- Ca: 10.0
- Na: 140 mEq/L
- K: 4.3 mEq/L
- **AST: 214 U/L**
- **ALT: 107 U/L**
- Total Protein: 4.0 g/dl
- **Alb: 2,7 g/dl**
- T. Bilirubin: 0.76mg/dl
- D. Bilrubin: 0.42 mg/dl
- **PTZ:15.7sn.** (11.5-15.5)
- APTT:33.6sn. (26.5-40)
- INR:1.2
- **Sed:35 mm/h**
- **CRP: 20 mg/L**

EKO: normal

Batın USG: Karaciğer ve dalak boyutları artmıştır. Parankim ekosu homojen izlenmiştir. Solid-kistik kitle lezyon izlenmemiştir.

PY: Lenfosit hakimiyetinde, monosit sayısı artmış olarak görüldü. Atipik hücreye rastlanmadı

-Patolojik bulgular (5 yaş erkek hasta)

-15 gündür devam eden >38,5 C Ateş

-Karaciğer ve dalak büyüklüğü

-Boyunda çok sayıda lenfadenomegali

-Bisitopeni

- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk

ÖN TANILAR?

Laboratuvar

Rose Bengal : (-)

Monospot: (-)

Brucella Coombs: (-)

Brucella Wright: (-)

Rubella IgG: (-)

Rubella IgM: (-)

Toxoplasma IgG: (-)

Toxoplasma IgM: (-)

Parvovirus B19 PCR: (-)

İdrar kültürü:üreme olmadı

Kan kültürü:üreme olmadı

EBV VCA IgG : (+)

EBV VCA IgM: (-)

CMV IgG:133,5 (+)

CMV IgM: 2,17 (+)

Laboratuvar: (2.gün kontrolü)

- Hb: 7.2 g/dL ↓
- BK: 5500 μ L
- MCV: 65.3 fL
- ANS: 800/ μ L ↓
- PLT: 52000/ μ L ↓
- Trigliserid:139 mg/dL
- T.Kol:110 mg/dL
- HDL:12 mg/dL ↓
- LDL:70 mg/dL
- VLDL:28 mg/dL
- AST: 238 U/L ↑
- ALT: 103 U/L ↑
- Total Protein: 5.0 g/dL
- Alb: 2.0 g/dL ↓
- PTZ:17.7sn. ↑
- APTT:41.4 sn. ↑
- INR:1.36 ↑
- Fibrinojen:0,86 gr/L(2-4) ↓
- Ferritin:4338 ng/mL ↑
- Sed:64 mm/h ↑
- CRP: 21 mg/L ↑

KiA:Normoselüler heterojen kemik iliği .
Megakaryosit görüldü. Az sayıda hemafagositik
histiyosit hücresi görüldü. Depo hücresi yok.
Leishmania görülmedi.

EBV PCR:22400/ml kopya

CMV PCR: (-)

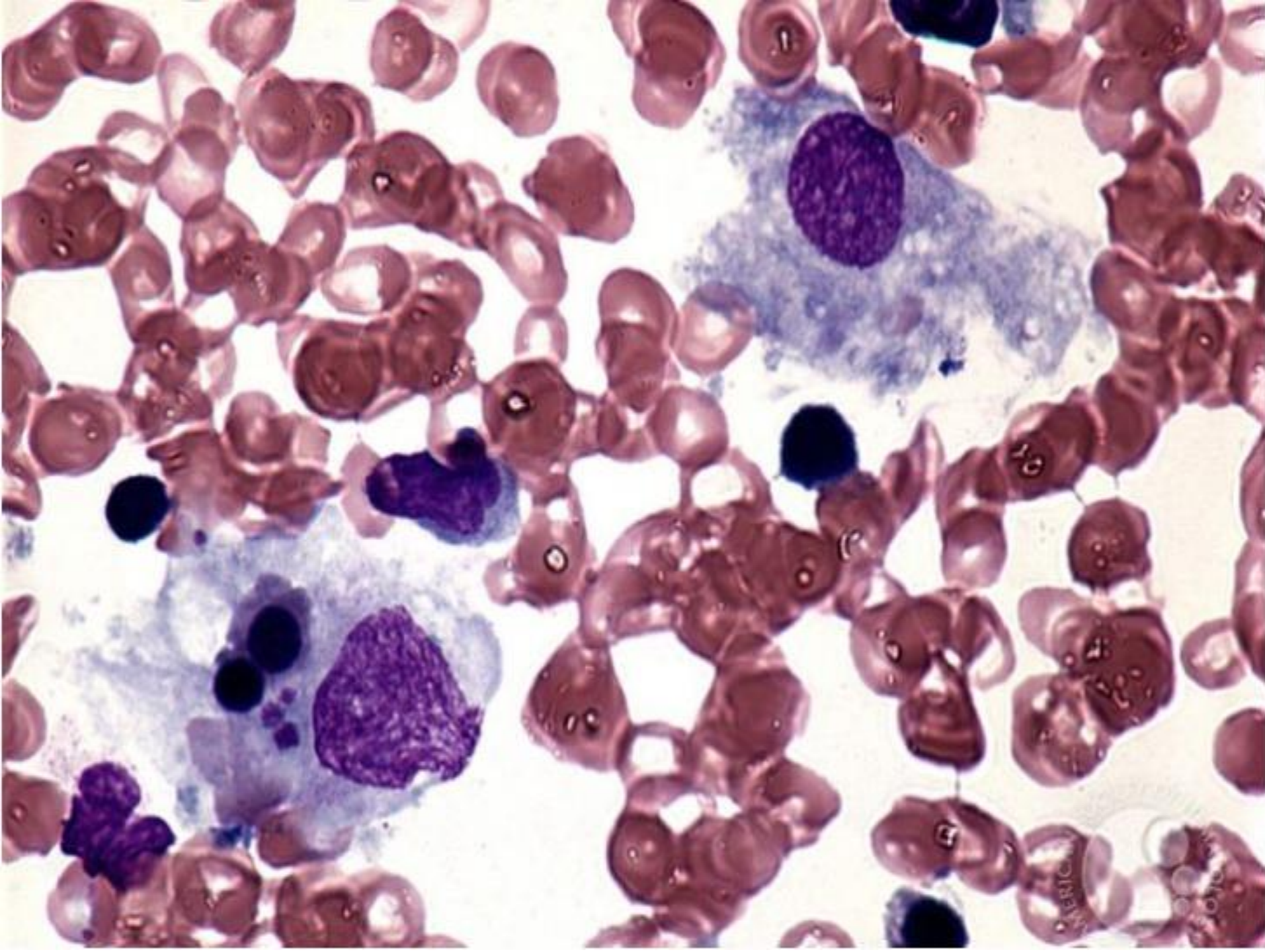
Hemofagositik Lenfohistiositoz

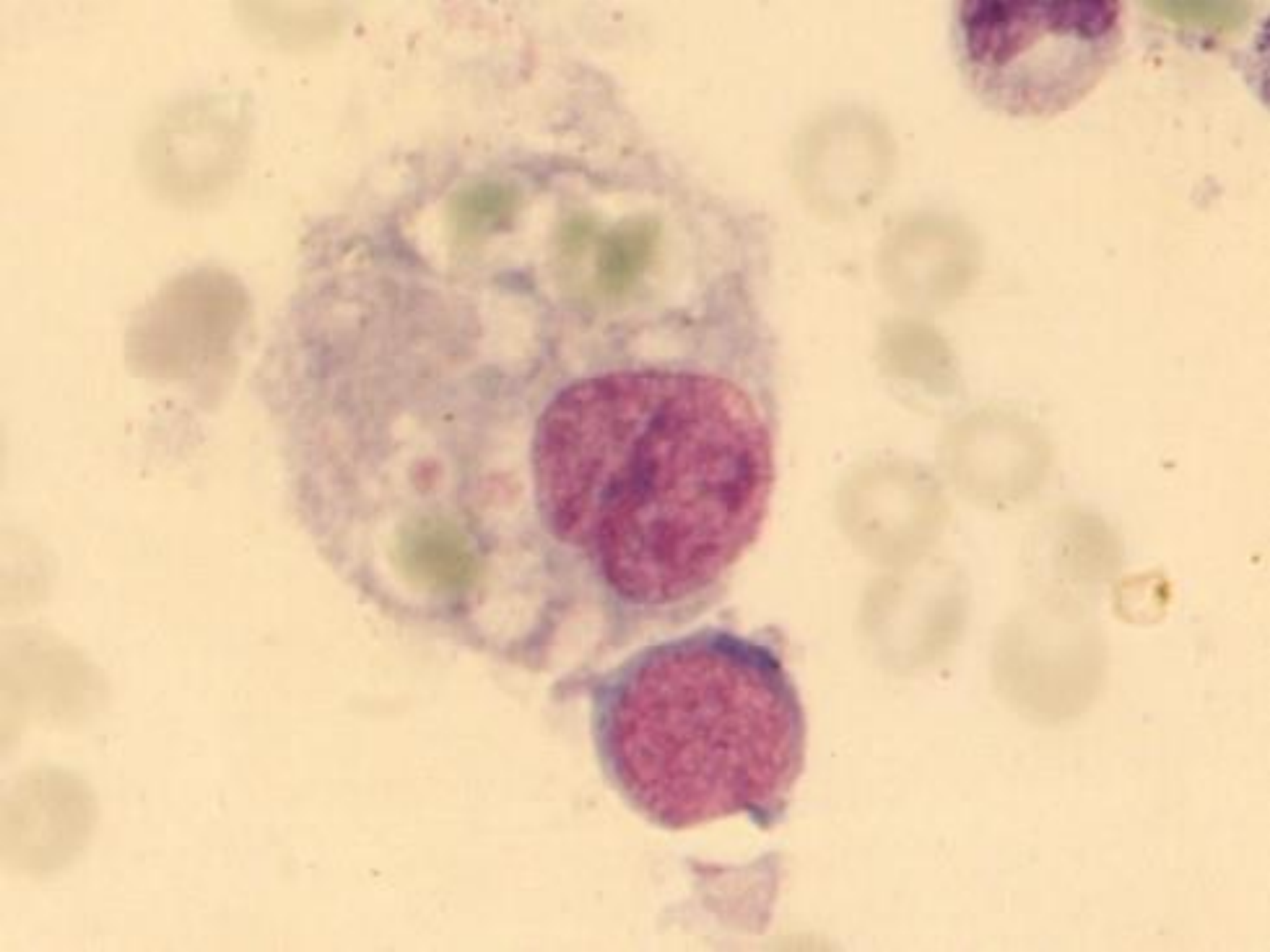
- Ailevi (primer, FHLH) hastalık otozomal resesif geçiş gösterir ve daha çok bebeklik döneminde bulgu verir. FHLH sıklıkla viral enfeksiyonlarla tetiklenir.
- Akkiz (sekonder, SHLH) hastalık ise daha değişken bir hastalık olup her yaşta bulgu verebilir .Enfeksiyonlar [sıklıkla Epstein-Barr virüs (EBV)], maligniteler ve otoimmün hastalıklar gibi ciddi immün uyarılma durumları ile birliktelik gösterir.

Hemofagositik Lenfohistiositoz

Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) hızlı tanı ve tedavi gerektirir, ölümcül olabilir.

Patogenezi: Gen defektlerine bağlı olarak gelişen Doğal öldürücü (NK) ve CD8+ sitotoksik T-lenfositlerdeki perforin sentezi, vezikül taşınması, vezikülün membranla füzyonu ve degranülasyonunun bozulması veya enfeksiyon , malignite ve otoimmünite ile belirgin immün aktifleşme sonrasında ortaya çıkan hiperinflamasyon durumudur. Makrofajlar aktive olur, aşırı sitokin salınımı vardır.





HLH Tanı Kriterleri

HLH düşünülen bir hastada

PRF1, UNC13D, STX11, RAB27A, LYST, SH2D1A, XIAP/BIRC4 gen mutasyonlarının saptanması ve/veya

Aşağıdaki **8 kriterden 5 inin** sağlanması gerekmektedir.

1. Ateş $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
2. Splenomegali
3. Bisitopeni veya pansitopeni
 - Hemoglobin $< 9 \text{ g/dL}$ (infantlarda < 4 hafta: hemoglobin $< 10 \text{ g/dL}$)
 - Platelet $< 100.000/\text{mL}$
 - Nötrofil $< 1000/\text{mL}$

HLH Tanı Kriterleri

4. Hiperttrgliseridemi >265 mg/dL ve/veya hipofibrinojenemi <150 mg/dL
5. Hemofagositoz yapan makrofajların kemik iliği, dalak, lenf bezeleri veya diğer dokularda saptanması
6. NK hücre aktivitesinin az veya hiç olmaması
7. Ferritin >500 ng/mL
8. sCD25(çözünebilir IL-2 reseptör): >2,400 u/mL veya laboratuvar normal aralıklarına göre artmış olması

HLH Sınıflaması

Primer HLH

- Ailevi (primer, FHLH) hastalık otozomal resesif geçiş gösterir ve daha çok bebeklik döneminde bulgu verir.
- Bu hastaların kanıtlanmış bir genetik etyolojisi veya aile de benzer hastalık öyküsü vardır. FHLH sıklıkla viral enfeksiyonlarla tetiklenir.

HLH Sınıflaması

Primer HLH

- FHLH vakalarının çoğu 2 hafta-7 yaş arası bebek ve çocuklardır ve bunların 2/3'ü hayatın ilk 3 ayı içinde bulgu verir.
- Sıklıkla solukluk, irritabilite, iştahsızlık, ishal, büyüme gelişme geriliği vardır. Nadiren özgül olmayan, makülopapüler cilt döküntüsü görülür. Hastaların 1/3'ünde pulmoner efüzyon vardır. Hastaların yaklaşık %75'in de tanı sırasında santral sinir sistemi (SSS) tutulumu vardır.
- Klinik seyir genel de ilerleyici ve etkin tedavi verilmediği takdirde yaklaşık 6 hafta içinde ölümcüldür.

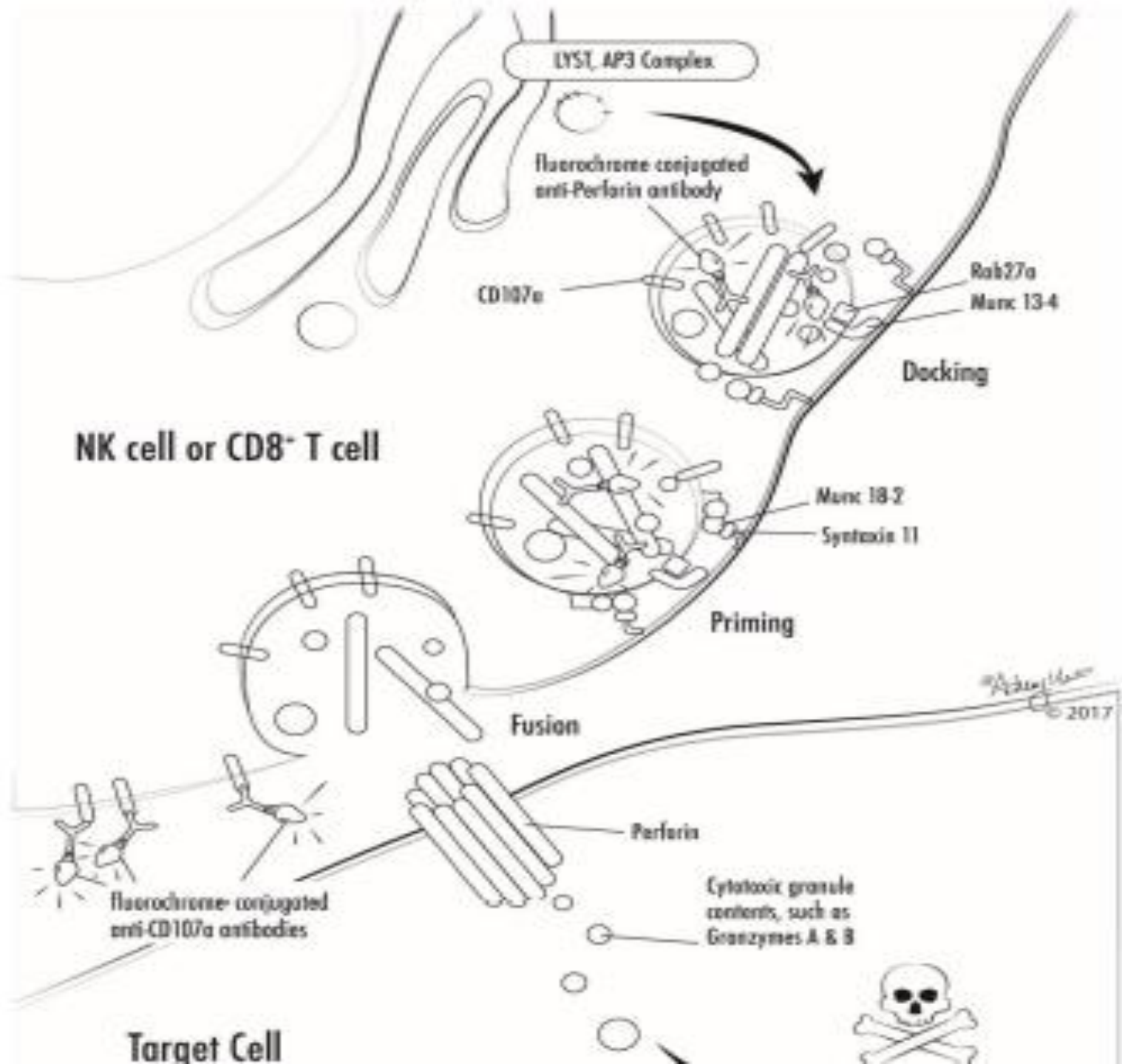


TABLE 2 | Genetic causes of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and associated rapid flow cytometric screening tests.

Disease	Gene	Protein	Rapid screening test
Familial HLH 2	<i>PRF1</i>	Perforin	Perforin expression
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) 3	<i>UNC13D</i>	Munc13-4	CD107a
FHL 4	<i>STX11</i>	Syntaxin 11	CD107a
FHL 5	<i>STXBP2</i>	Munc18-2	CD107a
X-linked lymphoproliferative disease type 1 (XLP1)	<i>SH2D1A</i>	Signaling lymphocytic activation molecule-associated protein (SAP)	SAP expression
X-linked lymphoproliferative disease type 2 (XLP2)	<i>XIAP/BIRC4</i>	X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP)	XIAP expression, NOD2 Signaling, IL-18 levels
Griscelli syndrome	<i>RAB27A</i>	Rab27a	CD107a
Chediak-Higashi syndrome	<i>LYST</i>	LYST	CD107a
Hermansky-Pudlak syndrome type 2	<i>AP3B1</i>	AP3	CD107a
NLRC4 mutation	<i>NLRC4</i>	NLR family, CARD domain-containing protein 4 (NLRC4)	IL-18 levels
CD27 deficiency	<i>CD27</i>	CD27	
ITK deficiency	<i>ITK</i>	IL-2 Inducible T-Cell Kinase (ITK)	
X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein-Barr virus infection, and neoplasia disease (XMEN disease)	<i>MAGT1</i>	Magnesium transporter 1 (MAGT1)	

Sekonder HLH

- Akkiz (sekonder, SHLH) hastalık ise daha değişken bir hastalık olup her yaşta bulgu verebilir .Enfeksiyonlar [sıklıkla Epstein-Barr virüs (EBV)], maligniteler ve otoimmün hastalıklar gibi ciddi immün uyarılma durumları ile birliktelik gösterir.(SLE,Kawasaki,JRA..)

Sekonder HLH

-Patogenez: Viral veya diğer nedenler ->T helper 1 aktivasyonu

-Klinik: İnsidansı 1.2 vaka/milyon yıl

K=E

Tüm yaşlarda

***Tanı kriterleri aynı**

-Aile öyküsü beklenmez

-Genetik kusur bulunmaması ile FHLH'den ayrılır.

-FHLH genellikle süt çocuklarında görülürken, sekonder olanlarda yaş sınırlaması beklenmez.

Enfeksiyöz Ajanlar

- EBV
- CMV
- İnfluenza H5N1
- HSV
- Adenovirus
- Parvovirus B19
- Hepatit B ve C, HIV
- Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
- Mikobakter Tüberkülozis
- Brucella, mantarlar

EBV ilişkili HLH

- Epstein-Barr virüsü (EBV) dünya çapında neredeyse tüm insanları ciddi sekeller olmadan etkileyen bir yaygın virüstür . Çoğu insan erişkinlik dönemine kadar farkına varmadan EBV ile enfekte olmaktadır.
- Bununla birlikte, EBV primer immün yetmezliği olan hastalarda ciddi hastalık komplikasyonlarına neden olabilir. Özellikle, kendilerini hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH) gelişimine yatkın kılan genetik hastalıkları bulunan hastalarda, EBV enfeksiyonu genellikle HLH gelişimi nedeniyle yaşamı tehdit eden bir problemdir.

EBV İlişkili HLH

- EBV'nin HLH ile ilişkili olduğu görülen en yaygın enfeksiyon olduğu kabul edilmektedir. Bir ABD serisinde, EBV HLH ile yaklaşık 1/3 hastada ilişkili bulunmuştur .EBV'nin Asya'daki HLH ile yüksek derecede ilişkili olduğu, bir raporda neredeyse 3/4'ünde HLH ile ilişkili olduğu görülmüştür.

EBV İlişkili HLH

- EBV, primer ve sekonder HLH' de sıklıkla tetiği çeken etkindir.
- Erkek çocuklarda X'e bağlı genetik kusur sonucu EBV enfeksiyonu lenfoproliferatif hastalık şeklinde ölümcül seyredebilir. (Duncan hast)

X'e Bağlı Lenfoproliferatif Hastalık Tip1

- X'e bağlı geçiş gösteren lenfoproliferatif sendrom (XLP), EBV enfeksiyonunun iyileşmesi için beklenen immün yanıtın verilememesiyle karakterize primer immün yetmezlik hastalığıdır.
- XLP nadir görülen bir hastalıktır. İnsidansı 1-3/1000000 erkek olarak tahmin edilmektedir .İrk ve etnik grup ayırımı gözetmez.
- XLP hastalığından sorumlu defektin SH2D1A (Src homoloji bölgesi içeren protein 1A) veya SAP (Lenfosit aktivasyon sinyal molekülü ilişkili protein) geninde yer aldığı bulunmuştur.

X'e Bağlı Lenfoproliferatif Hastalık Tip1

- Tüm dünyada görülmektedir. Hastalığın 3 major klinik görünümü vardır: fatal enfeksiyöz mononukleozis, lenfoma ve disgamaglobulinemi.
- XLP'li erkeklerin büyük çoğunluğu EBV ile karşılaşmadan önce tamamen sağlıklı olan bireylerdir. Mutant geni taşıyan bu erkekler, EBV ile karşılaştıklarında ağır ve sıklıkla ölümcül olan enfeksiyöz mononukleozis tablosu gösterirler.
- XLP taşıyıcısı kadınlar ise asemptomatiktir.

X'e Bağlı Lenfoproliferatif Hastalık Tip1

- İlk 10 yaşta mortalite %75, 40 yaşta %100'dür.
- Ölüm çoğunlukla EBV tarafından oluşturulan hemofagositik sendrom sonrası gelişen çoklu organ yetersizliği veya gelişen lenfoma tedavisinin art sorunu veya hipogamaglobulinemi sonucu gelişen enfeksiyonlar nedeniyledir.
- Bugün için tek tedavi yöntemi allojenik kök hücre naklidir.

Tedavi

- Standart tedavi Histiocyte Society tarafından önerilen HLH 2004 protokolüdür.
- Bu protokolde deksametazon , etoposid ve siklosporin A, IVIG rejimin temelini oluşturmaktadır.
- Hastaların %50 sinin tam yanıt , %30 unun kısmi yanıt görmesi beklenir.

HLH 2004 protokolü

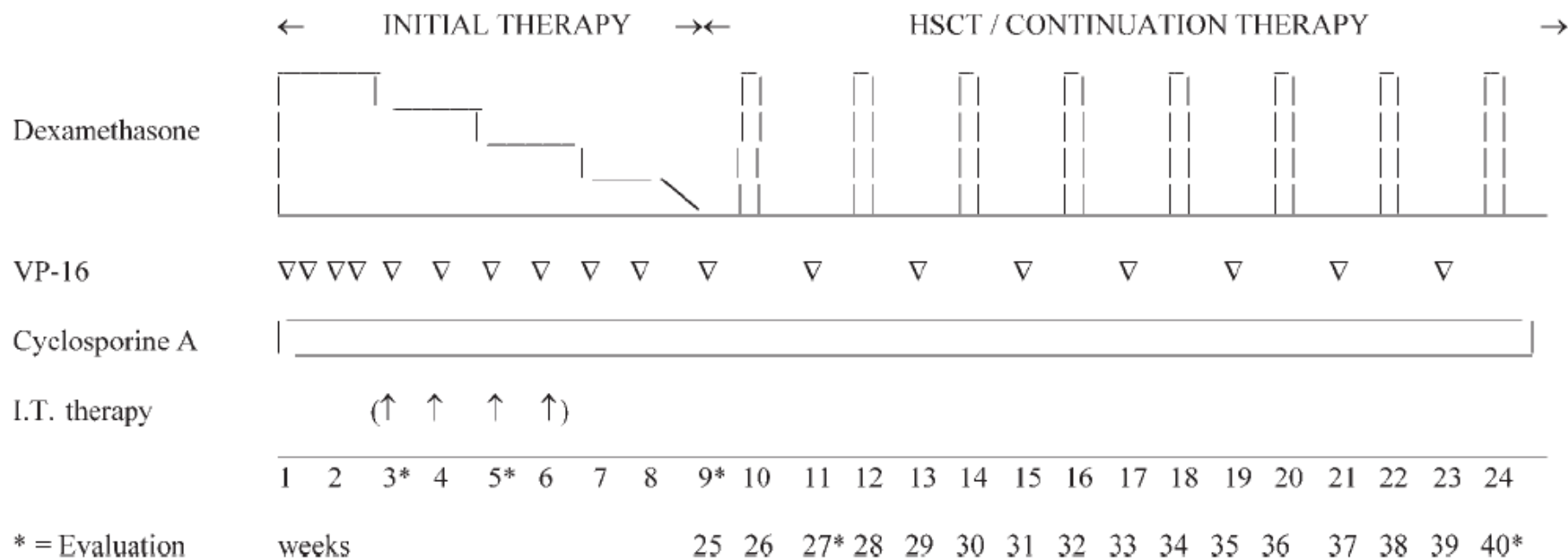


Fig. 2. Schematic treatment overview of the HLH-2004 protocol. For information on whether to start continuation therapy and perform stem-cell transplantation, see text and Figure 1. The complete protocol is available for request at www.histio.org/society/protocols. (VP-16 = etoposide, I.T. therapy = intrathecal methotrexate and corticosteroids, HSCT = hematopoietic stem cell transplantation.)

Tedavi

-Fransa'da steroid ve ATG içeren alternatif bir rejim kullanılmaktadır. Bu hastalarda Tam yanıt %73 , kısmi yanıt %24 olduğu görülmüştür.

-Bunların dışında son yıllarda;

Anti IL 1 beta(anakinra,canakinumab)

Anti TNF alfa (etanercept,infliximab)

İnterferon monoklonal antikoru(Ruxolitinib)

Tedavi

- EBV-HLH'li hastalarda tedaviye rituximab ilavesi, EBV içeren B lenfositleri yok ederek, HLH'nin iyileşmesinde etkili olduğu saptanmıştır. 1 aylık kullanımda EBV yükünde önemli azalmaya ve ferritin seviyelerinde ciddi düşüslere neden olduğu görülmüştür.
- MSS tutulumu olan hastalarda intratekal metotreksat ve steroid tedavisi uygulanabilir.

Tedavi

- HLH'ye yönelik bu tedavilere ek olarak, iyi destekleyici bakım, altta yatan tetikleyicilerin tedavisi, anti-mikrobiyal profilaksi ve yakın izlem genellikle gereklidir. Aktif tedavi döneminde anti-fungal profilaksi, anti-pneumocystis jirovecii profilaksisi, anti-viral profilaksi ve IVIG replasmanının tümü göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi

- Kanıtlanmış veya şiddetle şüpheli primer HLH hastaları için genellikle hematopoetik hücre nakli önerilir.
- Sekonder HLH'li hastalar için iyi bir tıbbi tedavi ve ardından takip gereklidir. Bu hastalarda HLH'nin altında yatan tetikleyiciye bağlı olarak, kronik sorunların yönetimi için bakıma ihtiyaçları olabilir.

Takip

- Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, fibrinojen ve / veya koagülasyon tetkikleri gibi laboratuvar testlerinin rutin izlenmesi gerekir. Çözünebilir IL-2 reseptörü gibi enflamatuvar belirteçlerin haftalık veya iki haftada bir izlenmesi, hastalığın tedavisine veya nüksüne cevabın belirlenmesinde yardımcı olabilir.
- EBV-HLH'li hastalar için, EBV kan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) izlemesi, rituksimab'a yanıtı izlemek için faydalı olabilir.

Format: Abstract ▾

Send to ▾

Pediatr Blood Cancer. 2019 Aug;66(8):e27798. doi: 10.1002/pbc.27798. Epub 2019 May 16.

A clinicopathologic study of the spectrum of systemic forms of EBV-associated T-cell lymphoproliferative disorders of childhood: A single tertiary care pediatric institution experience in North America.

Coffey AM¹, Lewis A¹, Marcogliese AN¹, Elghetany MT¹, Punia JN¹, Chang CC², Allen CE³, McClain KL³, Gaikwad AS³, El-Mallawany NK³, Curry CV¹.

Author information

- 1 Department of Pathology and Immunology, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston, Texas.
- 2 Department of Pathology, University of Central Florida and Florida Hospital, Orlando, Florida.
- 3 Texas Children's Cancer and Hematology Centers, Texas Children's Hospital and Division of Pediatric Hematology-Oncology, Departments of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas.

Klinik İzlem

-Hastamız HLH tanısı ile çocuk hematoloji servisine yatırıldı.

-HLH 2004 Protokolüne uygun olarak hastaya tedavisi başlandı. Tedavinin ilk 12 saati içinde ateşi geriledi.

Klinik İzlem

- HLH 2004 protokolünün 21. gününde ayaktan tedavisine devam edilmek üzere taburcu edilen hastamız 2 gün sonra ateş şikayeti ile başvurdu.
- Pansitopenik olan hastamıza IV antibiyotik başlandı ve takiplerinde ateşi gerilemeyen hastamızda protokolün 28. gününde status epileptikus gelişip çocuk yoğun bakım ünitemize nakledildi. Entübe edildi, antikonvulzanlar uygulandı.(HLH de MSS tutulumuda beklenir. Tedaviye intratekal metotreksat da eklenebilir.)

Klinik İzlem

-Yapılan hemogram: wbc:11400 / μ L neu:1000/ μ L
hgb:7g/dL plt:52.000/ μ L

KİA: Normosellüler kemik iliği, megakaryositler yeterli.
Fakat **çok sayıda hema-fagositik histiyositlere rastlandı.**

-HLH 2004 protokolünde başa dönüldü.

- Kontrol EBV PCR:179.000 mL/kopya ya yükseldi.
Bunun üzerine tedaviye rituksimab eklendi.

Teşekkürler...