



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI OLGU SUNUMU

30 HAZİRAN 2022

AR. GÖR. DR. HİLAL SARI ERSÖZ
PROF. DR. NAZAN SARPER
PROF. DR. EMİNE ZENGİN
DOÇ. DR. SEMA AYLAN GELEN



Olgu

- 11 aylık kız hasta
- Şikayet: Ateş, döküntü

Olgu

- Dış merkeze yanak ve ekstremitelerde kırmızı döküntüler ile başvuran hastaya viral enfeksiyona ikincil/allerjik olabileceği söylenmiş ve antihistaminik reçete edilmiş.
- Döküntülerden 5 gün sonra hastanın 39°C bulan ateş şikayeti başlamış.
- Dış merkez başvurusunu tekrarlayan hastanın kan sayımında pansitopeni görülmesi sebebiyle tarafımıza yönlendirilmiş.

Olgu

Özgeçmiş

- 39 GH, planlı C/S ile doğmuş. Antenatal takiplerinde özellik yok.
- Doğum tartısı: 3200 gram.
- YDYBÜ yatış öyküsü yok.
- Bilinen hastalık yok, düzenli kullandığı ilaç yok.
- Ailede son 1 senede geçirilmiş COVID-19 öyküsü yok.

Olgu

Soygeçmiş

- Anne: 31 yaş, sağ-sağlıklı
- Baba: 33 yaş, sağ-sağlıklı
- Anne-baba arası 2.dereceden akrabalık mevcut.
- 1.Çocuk: 9 yaş, erkek, sağ-sağlıklı
- 2.Çocuk: 5 yaş, erkek, sağ-sağlıklı
- Ölen kardeş öyküsü yok.

Olgu

Fiziki Bakı

- Ateş: 38.7
- Nabız: 150/dakika (EKG: sinüs taşikardisi)
- Solunum sayısı: 40/dakika
- Tansiyon: 90/55 mmHg
- Spo2: %100
- Boy: 70 cm
- Kilo: 8 kg

Olgu

Fiziki Bakı

- Genel durumu iyi
- Deri: turgor tonus doğal. KDZ 2 saniye altında. Her iki yanakta ve 4 ekstremitede basmakla solmayan kırmızı maküler döküntüler mevcut.
- Baş-boyun: Kafa yapısı simetrik. Boyunda kitle yok. Ele gelen patolojik boyutta lenfadenopati yok.
- Gözler: Işık refleksi bilateral mevcut.
- Kulak-burun-boğaz: Orofarenks ve konsiller doğal görünümde. Burun akıntısı, tıkanıklığı yok.
- Kardiyovasküler sistem: S1, S2 doğal. S3 yok. Üfürüm yok. AFN her iki alt ekstremitede alınıyor.
- Solunum sistemi: Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Ral yok, ronküs yok, ekspiryum uzunluğu yok.
- Gastrointestinal sistem: Batın rahat, dalak kot altı 6 cm, karaciğer 3 cm ele geliyor.
- Genitoüriner sistem: haricen kız, anomali yok.
- Nöromüsküler sistem: Bilinç açık, çevreye ilgili. Ense sertliği, kernig, brudzunski negatif.

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim
Hemogram			
WBC (Lökosit)	2,43	D	x10 ³ /µL
NEU (Nötrofil Sayısı) 2,430	0,870	D	x10 ³ /µL
NEU % (Nötrofil Yüzdesi)	35,8	D	%
LYM (Lenfosit Sayısı)	1,350		x10 ³ /µL
LYM % (Lenfosit Yüzdesi)	55,6	Y	%
MONO (Monosit Sayısı)	0,200	D	x10 ³ /µL
MONO % (Monosit Yüzdesi)	8,2		%
EOS (Eozinofil Sayısı)	0,000	D	x10 ³ /µL
EOS % (Eozinofil Yüzdesi)	0,0	D	%
BASO (Basofil Sayısı)	0,010	D	x10 ³ /µL
BASO % (Basofil Yüzdesi)	0,4		%
RBC (Eritrosit)	3,27	D	x10 ⁶ /µL
HGB (Hemogloblin) 7,40	7,40	D	g/dL
HCT (Hematokrit)	21,4	D	%
MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi)	65,40	D	fL
MCH (Ortalama Hücre Hemogloblin)	22,60	D	pg
MCHC (Ortalama Hücre Hemog.Konsant.)	34,60	Y	g/dL
RDW-SD	50,40	Y	fL
RDW-CV	21,60	Y	%
PLT (Trombosit) 19	19	K	x10 ³ /µL
MPV (Ortalama Trombosit Hacmi)	---		fL
PCT (Platekrit)	---		%
PDW (Trombosit Dağılım Genişliği)	---		fL
NRBC	0,01		x10 ³ /µL
NRBC %	0,4	Y	%

Olgu

Laboratuvar

Test Adı	Sonuç
Ferritin 1771	1771

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim
Açlık Kan Şekeri (AKŞ)	88,4		mg/dL
Ürea	18,9		mg/dL
BUN (Kan üre azotu)	8,83		mg/dL
Üre üzerinden hesaplanmaktadır.			
Kreatinin	0,21	D	mg/dL
Bilirubin, Total	0,52		mg/dL
Bilirubin, Direkt	0,36	Y	mg/dL
Bilirubin, İndirekt	0,16		mg/dL
Total veya Direkt Bilirubin test sonuçlarından herhangi birinin < veya > şeklinde sonuçlandığında İndirekt Bilirubin hesaplanmaktadır.			
AST (SGOT)	72,4	Y	U/L
ALT (SGPT)	13,5		U/L
LDH	931	Y	U/L
CPK	15		U/L
Protein, Total	51,9	D	g/L
Albumin	30,4	D	g/L
Globulin	21,5		g/L
FORMÜL : TOTAL PROTEIN - ALBUMİN			
Düzeltilmiş Sodyum	128,8	D	mmol/L
FORMÜL: SODYUM + (AÇLIK KAN ŞEKERİ -100) * 1.6 / 100			
Sodyum (Na)	129	D	mmol/L
Potasyum (K)	3,88		mmol/L
Klor (Cl)	95	D	mmol/L
Kalsiyum	8,34	D	mg/dL
Düzeltilmiş Kalsiyum	9,11		mg/dL
FORMÜL: KALSİYUM+(0.8*(4-ALBUMİN/10))			
Magnezyum (Mg)	2,32		mg/dL
Fosfor (P)	2,25	D	mg/dL
Ürik asit	4,7		mg/dL
CRP	51,5	Y	mg/L

Olgu

Laboratuvar

- Covid PCR: negatif.

py
%26 band
%14 nötrofil
%54 lenfosit
%2 monosit
%1 atipik hücre

Olgu

Laboratuvar

Tam İdrar Analizi (TİT)

FİZİKSEL ANALİZ

Renk	AÇIK SARI		AÇIK SARI
Bulanıklık	BERRAK		BERRAK
pH	6,0	.	5,5 - 8,0
Dansite	1,021	.	1,005 - 1,027
Kan	++		NEGATİF(-)
Lökosit	NEGATİF(-)		NEGATİF(-)
Glukoz	NEGATİF(-)		NEGATİF(-)
Protein	+	mg/dL	NEGATİF(-)
Bilirubin	NEGATİF(-)	mg/dL	NEGATİF(-)
Keton	NEGATİF(-)	mg/dL	NEGATİF(-)
Nitrit	NEGATİF(-)		NEGATİF(-)
Urobilinojen	NORMAL		NORMAL
Askorbik Asit	0	mikromol/L	

0,176 mikromol /L üzerindeki askorbik asit değerlerinde, idrarda Glukoz, kan ve nitrit negatifliği olabileceği göz önün

MİKROSKOPİK ANALİZ

Mukus	2	/HPF
Yassı Epitel	2	/HPF
Yuvarlak Epitel	1	/HPF
Eritrosit	39	/HPF
Lökosit	15	/HPF

- İdrar kültürü ve kan kültürü alındı.

Patolojik Bulgular

- 6 gündür devam eden 38 °C üstü ateş
- Anne-baba arası 2.dereceden akrabalık
- Her iki yanakta ve 4 ekstremitede basmakla solmayan kırmızı döküntüler
- Hepatosplenomegali
- Pansitopeni
- Ferritin yüksekliği
- Hiponatremi, LDH yüksekliği

Ön tanımlar? Ek tetkik?

Ayırıcı tanılar

- Hemofagositik Lenfohistiyositoz
- Lösemi
- MIS-C

Olgu-HLH

HBs Ag	0,32 NEGATİF(-)
Anti HBs	722,2
Anti HBc IGG	0,13 NEGATİF(-)
Anti HBc IgM	0,08 NEGATİF(-)
CMV IgG	198,7 POZİTİF(+)
CMV IgM	0,19 NEGATİF(-)
Toxoplazma IgG	0,1 NEGATİF(-)
Toxoplazma IgM	0,09 NEGATİF(-)
EBV VCA IgM Paneli	
EBV VCA IgM	0,01 NEGATİF(-)
EBV VCA IgG Paneli	
EBV VCA IgG	0,01 NEGATİF(-)
EBV VCA IgG EBNA	0,01 NEGATİF(-)
EBV VCA IgM Paneli	
EBV VCA IgM	0,01 NEGATİF(-)

Parvovirus B19 PCR	NEGATİF(-)	F
Test Adı	Sonuç	Statü
Rose Bengal	NEGATİF(-)	Onayla

Kemik İliği Aspirasyonu

- Heterojen, normosellüler kemik iliği
 - % 32 normoblast
 - % 8 eritroblast
 - %19 promiyelosit
 - % 8 metamiyelosit
 - %19 nötrofili band
 - % 1 nötrofil
 - % 3 eozinofil
 - % 3 monosit
 - % 7 lenfosit
 - Promiyelositlerde vakuol görüldü.
-
- Lösemi tanısı dışlanan hastada hemofagositoz yapmış bariz hücre görülmedi.

Olgu

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim
Trigliserid	719,9	Y	mg/dL
>150* mg/dL Kardiyovasküler hastalık riski.			
Kolesterol (Total)	106,8		mg/dL
Kolestrol (HDL)	3,5	D	mg/dL
<40* mg/dL Kardiyovasküler hastalık riski.			
Kolestrol (LDL)	*		mg/dL
FORMÜL: LDL = Total Kolesterol - (Trigliserid / 5) - HDL			
Kolestrol (VLDL)	*		mg/dL
(**) Trigliserid sonucu > 400 olduğunda hesaplanamamaktadır.			
Test Adı	Sonuç	Durum	Birim
Fibrinojen	0,53	K	g/L
Çift çalışıldı.Yeni numune ile tekrarı uygundur.			

Olgu

- Abdomen USG: **Karaciğer boyutları 100 mm ölçülmüş olup yaşa göre üst sınırdadır,** konturları düzenlidir. Parankim ekosu homojen izlenmektedir. Solid- kistik kitle lezyon izlenmemiştir. Safra kesesi boyutları ve duvar kalınlığı normaldir. Lümen içinde patoloji izlenmedi. İntra-ekstra hepatit safra yolları normal izlenmektedir. **Dalak boyutları 106 mm ölçülmüş olup artmıştır,** konturları düzenlidir. Parankim ekosu homojendir, solid kitle lezyon izlenmedi. Bilateral böbrek boyutları normaldir, konturları düzenlidir. Bilateral parankim eko ve kalınlıkları normaldir. Bilateral böbreklerde taş, hidronefroz izlenmemektedir.

HLH Tanı Kriterleri

- Ateş yüksekliği (38.5 derece üstü) (+)
- Splenomegali (+)
- Bisitopeni/pansitopeni (+)
 - Hemoglobin <9g/dL
 - Trombosit < 100.000/mL
 - Nötrofil <1000/mL
- Hipertrigliseridemi (>265 mg/dL) ve/veya hipofibrinojenemi (<150 mg/dL) (+)
- Kİ, dalak, lenfositte makrofaj görülmesi
- NK hücre aktivitesinde azalma
- Ferritin > 500 ug/L (+)
- SCD25 (çözünebilir IL-2 reseptör) > 2400 veya laboratuvar normal aralıklarına göre artmış olması
 - 8 kriterden 5 ini karşılamalıdır.

HLH

- HLH, agresif ve mortal seyredebilen bir aşırı immün aktivasyon tanısıdır.
- Ailevi (primer, FHLH) ve akkiz olabilir.
- FHLH, OR geçiş gösterir ve daha çok bebeklik döneminde bulgu verir.
- FHLH sıklıkla viral enfeksiyonlarla tetkiklenir.
- Akkiz grup yaş dağılımı ise daha değişkendir; her yaşta bulgu verebilir. Enfeksiyonlar (sıklıkla EBV), maligniteler ve otoimmün hastalıklar gibi ciddi immün uyarılma durumları ile birliktelik gösterir.

HLH

Terim	Kısaltma	Kullanım
Hemofagositik Lenfohistiyositoz	HLH	Genel sendrom
Birincil HLH		Hastalığın ana özelliği olarak HLH'yi içeren, genetik doğuştan gelen bağışıklık hataları tarafından ortaya çıkan HLH
İkincil HLH		HLH ağırlıklı olarak çevresel/kazanılmış mekanizmalar tarafından ortaya çıkar. (Örn. enfeksiyon, malignite, romatizmal hastalık)
Ailesel HLH	FHLH	<i>PRF1, UNC13D, STX11</i> veya <i>STXBP2</i> 'deki genetik kusurlar tarafından yönlendirilen HLH, NK-hücre ve CD8 hücre sitotoksik fonksiyonunda ciddi bozulmaya neden olur.
Makrofaj aktivasyon sendromu	MAS	Genellikle yüksek IL-18 ilişkili romatizmal bir hastalık (genellikle Sistemik JIA) veya otoinflamatuvar mutasyon nedeniyle ortaya çıkan HLH
Sitokin salınım sendromu	CRS	Kimerik antijen reseptörü T-hücre veya bispesifik T-hücre angaje edici tedaviye bağlı HLH

Olgu

HLH Tanı

- 6 gündür devam eden 38 derece üstü ateş
- Pansitopeni (BK: 2430 ANS:870 Hgb:7,4 Plt:19.000)
- HSM (dalak 6 cm kot altı, karaciğer 3 cm)
- Döküntü (yanaklarda ve ekstremitelerde basmakla solmayan)
- Ferritin: 1771 mg/dL
- Hipofibrinogenemi: 0.58 g/L
- Trigliserid: 720 mg/dL
- Anne-baba arasında akrabalık varlığı
- Kİ: Normosellüler, bariz hemofagositoz görülmedi.

HLH

Patofizyoloji

- Anormal immün aktivasyon sonucu ciddi inflamasyon ve doku yıkımı sendromudur. Hiperinflamasyon durumunun makrofajların ve lenfositlerin down-regüle olamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Patogeneizde yer alan hücre tipleri şunlardır;
 - Hemofagositoz; Konak kan hücrelerinin makrofajlar tarafından yutulmasını ifade eder. Hemofagositozlar lenf notlarında, dalak ve karaciğer biyopsilerinde gözlenebilir fakat varlığı patognomonik değildir.
 - Makrofajlar; HLH'de makrofajlar aktive olur ve aşırı miktarda sitokin salgılar, sonuçta organ yetmezliğine yol açabilecek ciddi doku hasarına neden olur. Sitokin fırtınası görülür.
 - NK ve Sitotoksik lenfositler; NK hücreleri tipik olarak viral enfeksiyona veya maligniteye yanıt olarak makrofajlar gibi hasarlı, enfekte konakçı hücreleri ortadan kaldırırlar. Sitotoksik lenfositler, yabancı antijen taşıyan makrofajlar gibi otolog hücreleri parçalayan aktive edilmiş T lenfositlerdir. HLH'de NK ve sitotoksik lenfositler (CD8) aktive edilmiş makrofajları elimine etmekte yetersizdir.

HLH

HLH Riskinde Artış

- Bazı immün sistem bozukluklarında HLH riskinde artış gözlemlenebilmektedir.
 - Kronik granülomatöz hastalık
 - Lizinürik protein intoleransı
 - Hermansky-Pudlak sendrom
 - CD27 eksikliği
 - IL-2 ilişkili T hücre kinaz efektleri
 - X-MEN hastalığı
 - X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık
 - Chediak-Higashi sendrom
 - Griscelli sendrom

HLH

Enfeksiyon ajanlar

- Tetikleyen enfeksiyon ajanlardan sık görülenler;
 - EBV
 - CMV
 - İnfluenza
 - Adenovirüs
 - Parvovirüs B19
 - Hepatit B,C
 - HIV

HLH - MAS

- MAS: Romatolojik durumlar varlığında ortaya çıkan hemofagositik sendrom, MAS olarak tanımlanır. En sık güvenli idiyopatik artrit (JIA) görülür.
- HLH ile ilişkili diğer otoimmün hastalıklar arasında dermatomiyozit, sistemik skleroz, mikst bağ dokusu hastalığı, antifosfolipid sendromu, Sjögren sendromu, ankilozan spondilit, vaskülit ve sarkoidoz yer alır.
- Bilinen veya şüphelenilen JIA'lı hastalarda MAS tanısı için kullanılan kriterler;
 - Ferritin > 684 ng/mL ve aşağıdakilerden 2'si
 - Trombosit sayısı <181.000 /L
 - AST > 48 U/L
 - Trigliseritler >156 mg/dL
 - Fibrinojen <360 mg/dL

HLH

Klinik

- Klinik başvuruda sık gözlemlenenler;
 - Ateş
 - Splenomegali
 - Deri; peteşi, eritroderma, ödem, purpura.
 - Laboratuvar bulguları; bisitopeni, hipofibrinojenemi, hipertrigliseridemi, ferritin yüksekliği, KCFT yüksekliği
 - Nörolojik bulgular; HLH tanısı alan hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülebilir. Nöbet, ataksi, ensefalopati.
 - Renal fonksiyon etkilenmesi sonucu hiponatremi ve uygunsuz ADH sendromu görülebilir.

HLH - Tanı

Gen Mutasyonları

- HLH düşünülen bir hastada,
 - *PRF1, UNC13D, STX11, RAB27A, LYST, SH2D1A* gen mutasyonları taranmalıdır

HLH - Olgu Genetik

- Genetik sonucuna göre *PRF1* gen mutasyonu saptandı. Anne-baba arasında akrabalık olması, olgunun tedavi yanıtının iyi olması sebebiyle FHLH düşünülen hastada genetik olarak mutasyon saptanması FHLH netleştirdi. Allogenik kemik iliği nakli planlanması uygun görüldü. HLA doku grupları çıkınca donöründe de mutasyon aranacak. Nakil tek şifa yoludur.
- *Mutasyon saptanmasaydı ; sekonder HLH düşünülerek 8 haftada kemoterapinin sonlandırılması planlanacak ve hasta takibe alınacaktı.*

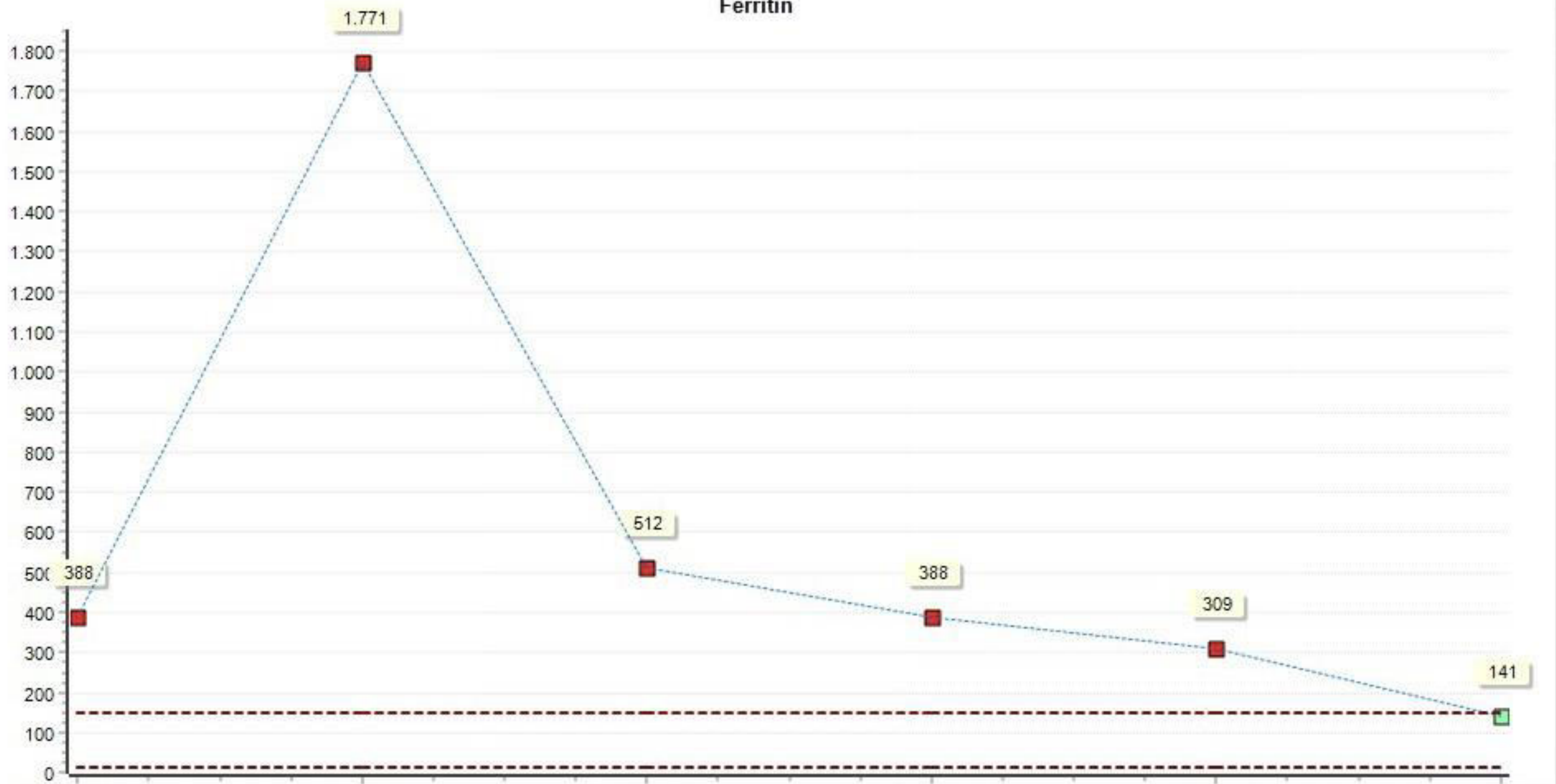
- Hastaya febril nötropeni ilişkili enfeksiyon dışlanamadığı için Sefoperazon-sulbaktam tedavisi başlandı, ES ve TS transfüzyonu yapıldı.
- Hastaya HLH protokolü (deksametazon, siklosporin ve etoposid) başlandı. Protokol öncesinde viral seroloji tetkikleri gönderilmişti. Ekokardiyografisi çekildi.
- İdrar kültürü ve kan kültürü takiplerinde üreme olmadı, HLH protokol başlanması sonrası ateşi olmayan hastanın antibiyoterapisi 5 güne tamamlanarak kesildi.
- Ekokardiyografi: Normal sınırlarda ekokardiyografi.

HLH-Tedavi

- Hastanın tedavisinin 2.haftasında fiziki muayenesinde dalak ele gelmiyor, karaciğer 1-2 cm ele geliyordu.
- Siklosporin kan düzeyi takip edilerek ilaç dozu düzenlendi.

WBC	NEU	HGB	PLT
2430	870	7,4	19.000 (TS)
1550	790	6,3 (ES)	29.000 (TS)
2640	1560	10,9	163.000
3400	1520	10,5	171.000
1830	790	10	130.000
1700	330	10,2	160.000
2760	400	8,3	191.000

Ferritin



- Teşekkür ederim.