



Toplumdan Kazanılmış Pnömoni Tedavisi Sırasında Gelişen Hemofagositik Sendrom: Olgu Sunumu

Hemophagocytic Syndrome Which Developed During Treatment of Community Acquired Pneumonia: A Case Report

Esengül Keleş, Hamza Yazgan, Arzu Gebeşçe

Fatih Üniversitesi Sema Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Hemofagositik lenfositosis (HLH) sistemik inflamatuvar bozukluklara eşlik eden, T-lenfosit ve makrofajların aşırı aktivasyonu ve proliferasyonu sonucu masif hipersitokinezi ile seyreden hayati tehdit edici ciddi bir tablodur. HLH; malignite, radikal stres, metabolik hastalıklar, immün yetmezlikler, kollajen doku hastalıklarına bağlı gelişebileceği gibi viral, bakteriyel, paraziter hastalıklar gibi enfeksiyonlara bağlı da gelişebilir. Toplumdan kazanılmış pnömoni tedavisinin dokuzuncu günündeki olgumuza kliniğinde kötüleşme, ilerleyici pansitopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma saptanınca HLH tanısı konuldu. Yapılan kemik iliği aspirasyonunda eritrosit ve lökositleri fagosite etmiş makrofajların görülmesi üzerine, HLH tanısı konularak hızlı ve etkin bir şekilde tedaviye başlandı. Pnömoni seyrinde ağır bir klinik tabloya yol açan HLH nadir görülen bir durum olması nedeniyle sunulmuştur. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 51: 183-5*)

Anahtar Kelimeler: Hemofagositik lenfositosis, pnömoni

Abstract

Abstract: Hemophagocytic syndrome (HLH), which occurs due to over activation and proliferation of the T-cells and macrophages resulting in massive hypercytokinemia, is a life threatening condition accompanied by systemic inflammatory diseases. HLH can develop secondary to malignancy, radical stress, metabolic diseases, immunodeficiency, and collagen tissue disorders as well as viral, bacterial and parasitic infections. A 6-year-old patient had progressive clinical and laboratory impairment during the treatment of community-acquired non-specific pneumonia. The diagnosis of HLH was established based on bone marrow aspiration which revealed macrophages which phagocytosed erythrocytes and leukocytes, and, thus, the treatment was started immediately. This case is reported due to the rarity of HLH developing during the treatment of pneumonia. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 51: 183-5*)

Key words: Hemophagocytic, lymphohistiocytosis, pneumonia

Giriş

Hemofagositik lenfositosis (HLH) histiyozit grubu hastalıklar içinde makrofajlarla ilişkili grupta yer alır. HLH tek bir hastalığı değil, farklı durumların aynı tipte inflamatuvar yanıt fenotipi oluşturduğu bir klinik sendromu temsil eder. Sitotoksik T-lenfositler ve doğal öldürücü (natural killer, NK) hücrelerin fonksiyonlarında bozulma, makrofaj ve T-lenfositlerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofagositosis sonucu ateş, hepatosplenomegali ve sitopeninin ön planda olduğu klinik tablo ile karakterizedir. HLH genetik ve edinsel olmak üzere iki farklı gruba ayrılır. Her yaşta görülebilir (1,2).

Olgumuzda toplumdan kazanılmış pnömoni tedavisinin dokuzuncu gününde kliniğinde kötüleşme, ilerleyici pansitopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma saptanan hastaya HLH tanısı konuldu. Pnömoni seyrinde ağır bir klinik tabloya yol açan HLH nadir görülen bir durum olması nedeniyle sunulmuştur.

Olgu

Kronik hastalığı olmayan 6 yaşındaki erkek hasta bir hafta önce başlayan öksürüğü, son iki gündür ateşi olması şikâyeti ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde sol akciğerde solunum sesleri azalmış, sağ akciğer bazallerinde

ince krepitan ralleri mevcuttu. Akciğer grafisinde solda lobe, sağda bronkopnömonik infiltrasyonları mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde lökosit sayısı 21.800/mm³, hemogloblin (Hb) 12.5 g/dl, trombosit 450.000/mm³, serum reaktif protein (CRP) 89 g/dl, aspartat aminotransferaz (AST) 45 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT) 48 IU/L, üre 30 mg/dl, kreatinin 1.2 mg/dl olarak saptandı. Hastamızın özgeçmişinde daha önce geçirilmiş pnömoni veya sık tekrarlayan ateş öyküsü yoktu. Hastamızda pnömoni tanısı düşünülerek, seftriakson 100 mg/kg/gün, klaritromisin 15 mg/kg/gün dozunda intravenöz olarak hastanede yatırılarak başlandı. Takiplerinde üçüncü günden sonra ateşi 36,4-36,8°C arasında seyretti. Kontrol hemogramında lökosit 9.300/mm³, Hb 12.8 g/dl, trombosit 470.000/mm³, CRP 11 g/dl dışında diğer biyokimyasal testleri normal bulundu. Hastamızın tedavisinin dokuzuncu gününde 39-40°C inatçı ateşi, genel durum bozukluğu oldu. Fizik muayenesinde sol hemitoraksta matite ve oskültasyonda solunum seslerinde azalma, batin muayenesinde 3 cm hepatomegali, 3 cm splenomegali saptandı. Bilgisayarlı toraks tomografisinde sol akciğer alt lob segmentinde yaygın, sağ akciğer parankiminde dağınık yerleşimli konsolidasyon alanları, hemogramında lökosit 4.600/mm³, Hb 9 g/dl, trombosit 100.000/mm³, AST 204 IU/L, ALT 96 IU/L olarak tespit edildi. Kliniğinin giderek bozulması, solunumsal asidoz gelişmesi üzerine hasta entübe edildi. Bronkoskopik aspirasyon örneğinde ve hemokültürde üreme saptanmadı. Antibiyotikleri meropenem 20 mg/kg/doz sekiz saatte bir, vankomisin 10 mg/kg/doz altı saatte bir intravenöz infüzyon olarak değiştirildi. Kontrol hemogramlarında progresif olarak gelişen pansitopenisi mevcuttu; lökosit 2.300/mm³, Hb 5 g/dl, trombosit 50.000/mm³, periferik yaymada pansitopeni ve normoblast artışı olması, karaciğer enzimlerin progresif yükselmesi üzerine HLH olabileceği düşünülen hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda hiposelülarite, eritrosit, trombosit ve lökositleri fagosite etmiş büyük makrofaj hücreleri görüldü. Hastanın biyokimyasında trigliserid 984 mg/dl (normal: 45-182 mg/dl), fibrinojen 102 mg/dl (normal: 200-400 mg/dl), ferritin 830 ng/ml (normal: 7-140 ng/ml), AST 304 IU/L, ALT 196 IU/L olarak ölçüldü. Plazmaferez planlanan hasta İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (İÜ İTF) çocuk acil yoğun bakım ünitesine sevk edildi.

Plazmaferez öncesi Epstein-Barr virüse yönelik anti-VCA-IgM, anti-VCA-IgG ve anti-EA-IgM, Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C, Parvovirus, Sitomegalovirus ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü'ne (HIV) yönelik ELISA yöntemi ile bakılan serolojik tetkikler negatif bulundu. Salmonella ve Brucella aglütinasyon testleri, *Mycoplasma pneumonia* IgM negatif bulundu. Anti-nükleer antikor, romatoid faktör ve anti-ds-DNA tetkiklerinde anlamlı pozitiflik saptanmadı. Hastaya meropenem, vankomisin antibiyoterapisi ile intravenöz

immünglobulin 1 g/kg/gün iki gün uygulandı. HLH-2004 tedavi protokolü kapsamında hastaya deksametazon (10 mg/m²/gün iki hafta, 5 mg/m²/gün iki hafta 2.5 mg/m²/gün iki hafta, 1.25 mg/m²/gün iki hafta, daha sonra iki haftada bir üç gün 10 mg/m²/gün), etaposid (150 mg/m² ilk iki hafta; haftada iki, altı hafta; haftada bir, daha sonra haftada bir), siklosporin (6 mg/kg/gün iki doza bölünerek) uygulandı. HLH-2004 protokolü enfeksiyona sekonder geliştiği düşünülen HLH için, altta yatan pnömoni tedavisi ile birlikte sekiz haftada sonlandırıldı. Hastanın takiplerinde reaktivasyon gözlenmedi.

Tartışma

HLH; histiyositoz grubu hastalıklar içinde makrofajlarla ilişkili grupta yer alır. HLH tek bir hastalığı değil, farklı durumların aynı tipte inflamatuvar yanıt fenotipi oluşturduğu bir klinik sendromu temsil eder. HLH genetik ve edinsel olmak üzere iki farklı gruba ayrılır (Tablo 1). Kazanılmış HLH tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilir. İlk kez Risdall ve arkadaşları tarafından çoğu organ transplantasyonu olmuş ve viral enfeksiyon geçiren olgularda tanımlanmıştır (3). Viral, bakteriyel, mantar ve paraziter hastalıkların yanı sıra malignite, radikal stres, metabolik hastalıklar, immün yetmezlik ve kollajen doku hastalığı, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar, metotreksat, altın tuzları HLH'nin etiolojisinden sorumlu olabilir (4-6). Günümüzde giderek artan sıklıkla enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili HLH olguları rapor edilmektedir. Sawhney ve ark. 2001'de EBV, varisella, enterokok enfeksiyonları sonrası dokuz olguda, Sanchez ve ark. 2007'de histoplazmoz enfeksiyonu sonrası, John ve ark. 2012'de *Acinetobacter* enfeksiyonu sonrası HLH olguları bildirmiştir (7-10).

HLH'li olgularda enfeksiyon saptanması primer ve sekonder HLH ayırımı için yeterli değildir. Her iki form da enfeksiyonla başlayabilir. Tanı için ailevi hastalık/bilinen gen defekti varlığı ve/veya hemofagositik sendrom çalışma grubunun kabul ettiği sekiz klinik ve laboratuvar tanı kriterinden en az beşinin olması gereklidir (Tablo 2). Ayırıcı tanıda EBV, CMV, Parvovirus B19, layşmanya gibi enfeksiyonlar, lösemi, lenfoma gibi maligniteler, otoimmün, metabolik ve diğer histiyositoz grubu hastalıklar düşünülmelidir.

Uzamış ateş ve hepatosplenomegali majör bulgulardır. Ateş, yüksek interlökin düzeyi nedeniyle ortaya çıkar. Laboratuvar bulguları olarak anemi ve trombositopeni erken dönemde gelişir, lökosit sayısı akut dönemde olguların %30'unda düşerken, %25'inde yüksek bulunur. Sitopeni, TNF-alfa ve INF-gama yüksekliği ve hemofagositoz ile açıklanabilir. Yüksek düzeydeki trigliserid artmış TNF-alfa salınımının lipoprotein lipaz aktivitesini azaltmasına bağlıdır. Ferritin, transaminazlar, direkt bilirubin ve laktat dehidrogenaz değerleri yüksekken, fibrinojen düzeyi düşük saptanır. Kemik iliğinde başlangıçta hemofagositoz olmayabilir, tekrarlayan aspirasyonlarla hemofagositozun gösterilmesi tanıda yardımcı olur (11).

Tedavide acil ilk hedef hiperinflamasyonun baskılanması, ikinci hedef olayı tetikleyen uyarının ortadan kaldırılmasıdır. IVIG, steroid veya siklosporin A ve etoposid kullanılmasıdır (11). Steroidlerden kan beyin bariyerini daha iyi geçtiği için deksametazon tercih edilir. Steroidler lenfositler için sitotoksik olduğundan sitokinlerin ekspresyonunu engeller, CD95L üretimi ile etkileşir, dendritik hücrelerin farklılaşmasını sağlar. Siklosporin A, T-lenfositlerin aktivasyonunu baskılar. HLH de steroid ile birlikte kullanıldığında oldukça etkilidir. Etoposid ise monositik ve histiyositik hastalıklarda etkili bir ajandır, sekonder malignite yapma riski nedeniyle kesin endikasyon harici kullanılmamalıdır.

Tablo 1. Hemofagositik sendromun sınıflandırılması
1.Genetik (primer) HLH
Ailevi (famlyal) HLH (Farquhar hastalığı)
• Bilinen gen defektleri
• Bilinmeyen gen defektleri
İmmün yetmezlik sendromları
• Chediak-Higashi sendromu 1
• Griscelli sendromu 2
• X'e bağlı kalıtım gösteren lenfoproliferat sendrom (XLP)
2. Edinsel (sekonder HLH)
• Ekzojen ajanlar (enfeksiyonlar, toksinler) Enfeksiyonlarla ilişkili HLH
• Endojen ürünler (doku hasarı, metabolik ürünler, radikal stres)
• Romatizmal hastalıklar Makrofaj aktivasyon sendromu
• Malign hastalıklar

Tablo 2. Hemofagositik sendrom tanı kriterleri
1. Ailevi hastalık/bilinen genetik defekt
2. Klinik ve laboratuvar tanı kriterleri
Ateş (>7gün, >38.5 °C)
Splenomegali
Sitopeni (en az 2 hücre serisi)
Hemoglobin <9 g/dl (4 haftanın altında12g/dl)
Trombosit <100x10 ⁹ /L
Nötrofil <1x10 ⁹ /L
Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojemi
Açlık trigliserid >3 mmol/L
Fibrinojen <1.5g/L
Ferritin >500 µg/L
sCD25 >2400 U/ml
NK hücre aktivitesinin azalması veya hiç olmaması
Kemik iliği, beyin omurilik sıvısı veya lenf bezlerinde hemofagositoz

Olgumuzda toplumdan kazanılmış nonspesifik pnömoni tedavisine klinik ve laboratuvar yanıt alınırken, tedavinin dokuzuncu gününde kliniğinde kötüleşme, ilerleyen pansitopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hepatosplenomegali, hipertrigliseridemi, hipofibrinojemi, kemik iliği aspirasyon örneğinde eritrosit ve lökosit fagosite etmiş makrofajlar saptandı. Tanı için hemofagositik sendrom çalışma grubunun kabul ettiği sekiz klinik ve laboratuvar tanı kriterinden beşi mevcut olduğu için hasta HLH olarak değerlendirildi. Erken tanı ve tedavi yüksek mortaliteye rağmen hayat kurtarıcı olduğu için birinci olarak var olan enfeksiyonu tedavi ederken destek tedavi olarak IVIG, plazmaferez ve mekanik ventilasyon hastaya uygulandı.

HLH-2004 tedavi protokolü kapsamında hastaya deksametazon, etaposid ve siklosporin uygulandı. Altta yatan pnömoni tedavisi ile birlikte sekiz haftada HLH-2004 protokolü sonlandırıldı. Hastanın takiplerinde reaktivasyon gözlenmedi.

Sonuç olarak; primer enfeksiyonun başlangıcında veya tedavi sırasında uzun süren ateş veya nöks eden ateş, ilerleyen pansitopeni ve hepatosplenomegali saptanan hastalarda HLH de düşünülmeli ve kemik iliği aspirasyonu gecikmeden yapılarak hemofagositoz araştırılmalıdır. Böylelikle yüksek mortaliteye sahip HLH'nin tedavisi erken başlanacağı için sonuç daha yüz güldürücü olabilecektir.

Kaynaklar

1. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. Blood Rev 2007;21:245-53.
2. Deane S, Selmi C, Teuber SS, et al. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. Int Arch Allergy Immunol 2010;153:109-20.
3. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer 1979;44:993-1002.
4. Hadchoule M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic and neurologic in juvenile idiopathic arthritis :possible reaction to drugs and infections. J Pediatr 1985;106:561-6.
5. Leal FE, Cavazzana CL, de Andrade HF Jr, et al. Toxoplasma gondii pneumonia in immunocompetent subjects: case report and review. Clin Infect Dis 2007;15:44:62-6.
6. Rigante D, Capolungo E, Bertoni B, et al. First report of macrophage activation syndrome in hyperimmunoglobulinemia-D with periodic fever syndrome. Arthritis Rheum 2007;56:658-61.
7. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. Arch Dis Child 2001;85:421-6.
8. Sanchez A, Celaya AK, Victorio A. Histoplasmosis-associated hemophagocytic syndrome: a case report. AIDS Read 2007;17:496-9.
9. John TM, Jacob CN, Ittycheria CC, et al. Macrophage activation syndrome following Acinetobacter baumannii sepsis. Ant J Infect Dis 2012;16:223-4.
10. Park TS, Oh SH, Chio JC, et al. Plasmodium vivax malaria complicating hemophagocytic syndrome in an immune competent serviceman. Am J Hematol 2003;74:127-30.
11. Henter J-I, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007;48:124-31.