

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**SEKONDER HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİOSİTOZİS**

**Prof. Dr. Özcan BÖR**  
**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**Pediyatrik Hematoloji Bilim Dalı**  
**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2010**

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**SEKONDER HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİOSİTOZİS**

**Prof. Dr. Özcan BÖR**  
**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**Pediyatrik Hematoloji Bilim Dalı**  
**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Necat Akdeniz AKGÜN**

**ESKİŞEHİR**  
**2010**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Prof. Dr. Özcan BÖR'e ait "Sekonder Hemofagositik Lenfositosis" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda Yandal Uzmanlık tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 08.01.2010

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Nejat Akdeniz AKGÜN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı Bşk.	İmza
Üye	Prof. Dr. A.Kadir KOÇAK Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Bşk.	İmza
Üye	Prof. Dr. Adalet MERAL GÜNEŞ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı Bşk.	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun

Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## TEŐEKKÖR

Eskişehir Osmangazi Üniwersitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmıő olduğum Pediatrik Hematoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, her konuda desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Necat Akdeniz Akgün'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

## ÖZET

**Bör, Ö. Sekonder Hemofagositik Lenfhistiositozis. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı Yandal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.** 2003 ve 2009 yılları arasında, sekonder HLH tanısı alan yaşları 8 ay ile 195 ay arasında değişen 9'u erkek ve 9'u kız toplam 18 hasta çalışmaya alındı. Sekonder HLH tanısı konulan hastalardaki klinik ve laboratuvar bulgularının, etiyojiden sorumlu faktörlerin, verilen tedavi şekilleri ile tedavinin klinik ve laboratuvar bulguları üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Hastaların %94.4'ünde ateş, %66.7'sinde peteşi, ekimoz, hepatomegali ve splenomegali, %44.4'ünde lenfadenomegali saptandı. Hastaların %94.4'ünde sitopeni, %88.9'unda ferritin yüksekliği, %83.3'ünde trigliserit düzeyinde artma ve/veya fibrinojen düzeyinde azalma saptandı. Hastaların tümünde hemofagositoz vardı.

Ortalama beyazküre ve absöü nötrofil sayısı, hemoglobin düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı, ALT ve AST düzeylerinde tanıda ve tedavinin 5-7. günü arasında farklılık bulunmadı ( $>0,05$ ). Tanı anında saptanan ortalama trombosit sayısının tedavinin 5-7. gününde belirgin olarak arttığı görüldü ( $<0,01$ ). Tanı anında saptanan ortalama serum trigliserit düzeyi ve ferritin düzeyinin, C-reaktif protein ve LDH düzeyinin tedavinin 5-7. gününde azaldığı saptandı ( $<0,05$ ). Tanı anında saptanan ortalama serum total protein ve albumin düzeyinin tedavinin 5-7. gününde belirgin arttığı saptandı ( $<0,01$ ,  $<0,05$ ).

Sekonder HLH saptanan hastalar etiyojik açıdan incelendiğinde hastaların % 27,7'inde Salmonellozis, %5,6'inde Brusellozis, %5,6'inde Parvovirus, %5,6'inde EBV, %5,6'inde Leishmania donovani ve %5,6'inde Neiseria meningitis etken olarak saptandı.

Hastaların % 94,9'ünde yüksek doz metilprednisolon, % 77,8'inde İVİG, %38,9'unda etoposid ve %27,8'inin siklosporin tedavisi uygulandı. Hastalardan 16'sı (%88,9) tedavi sonucunda iyileşti.

**Anahtar Kelimeler:** Hemofagositik Lenfhistiositozis, etioloji, tedavi

## ABSTRACT

**Bör Ö. Secondary Hemaphagocytic Lymphohistiocytosis. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Pediatric Hematology Speciality Thesis, Eskisehir, 2010.** Between 2003 and 2009, a total of 18 children (9 boys, 9 girls) 8-195 months of age were studied with diagnosed as secondary HLH. In patients with the diagnosis of secondary HLH, clinical and laboratory findings, the factors responsible for the etiology, treatment modalities and the effects of the treatment on the clinical and laboratory findings were aimed to investigate.

Of the 18 patients, fever was present in 17 (94.4%), the petechiae, ecchymoses, hepatomegaly and splenomegaly were present in 12 (66.7%), lymphadenomegaly was present in 8 (44.4%). Cytopenia was found in 94.4%, high ferritin levels were found in 88.9%, increase in the triglyceride level and / or a decrease in fibrinogen levels were found in 83.3% of the patients. All patients had hemofagositosis.

There was no differences at the average number of leucocyte and absolute neutrophil, hemoglobin levels, erythrocyte sedimentation rate, ALT and AST levels between the diagnosis and the 5-7 days of the treatment. The average platelet count significantly increased at 5-7 days of the treatment from the levels at the diagnosis. The levels of average serum triglyceride, ferritin, C-reactive protein and LDH were decreased at 5-7 days of the treatment from the levels at the diagnosis. The average serum total protein and albumin at the diagnosis were significantly increased at 5-7 days of the treatment.

Searching for etiologic factors of patients with secondary HLH, salmonellosis were diagnosed in 5 patients (27.7%), Brusellozis in 1 (5.6%), Parvovirus in 1 (5.6%), EBV in 1 (5.6%), Leishmania donovani in 1 (5.6%) and Neiseria meningitis in 1 (5.6%) of 18 patients.

Treatment included high dose metilprednisolone 94.9%, IVIG 77.8%, etoposid 38.9 and cyclosporine 27.8%. The survival rate was 88.9%.

**Key words:** Hemaphagocytic Lymphohistiocytosis, etiology, treatment

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hemofagositik lenfohistiositozis .....	3
2.1.1. Sınıflama.....	3
2.1.2. Patofizyoloji ve genetik .....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	8
2.1.4. Klinik.....	11
2.1.5. Ayırıcı tanı.....	15
2.1.6. Prognoz ve tedavi.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇLAR.....	38
KAYNAKLAR.....	41

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

CHS	Chediak Higashi Sendromu
EBV	Ebstein Barr virüsü
GS	Griscelli sendromu
HLH	Hemofagositik lenfhistiositozis
IF- $\gamma$	İnterferon gama
IL	İnterlökin
İVİG	İntravenöz immünglobulin
NK	“Natural Killer” doğal öldürücü
PRF	Perforin
STX	Sintaksin
TNF	Tümör nekrozis faktör
XLP	X-linked Lenfoproliferatif
YDMP	Yüksek doz metilprednisolon



**ŞEKİLLER****Sayfa**

2.1. Hemofagositik lenfositosis nedenleri .....	5
2.2. Kemik iliği aspirasyon yaymasında hemofagositoz görünümü .....	13
2.3. HLH Türk Tedavi Protokolü.....	17
4.1. Hastaların tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan beyazküre, nötrofil, hemoglobin, trombosit, ferritin ve trigliserit değerleri.....	27
4.2. Hastaların tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein değerleri.....	29
4.3. Hastaların tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan serum laktik dehidrogenaz değerleri.....	29
4.4. Hastaların tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan serum ALT ve AST değerleri.....	30
4.5: Hastaların tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan serum total protein ve albumin değerleri.....	30

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Histiositik hastalıkların sınıflandırması .....	4
2.2. Hemofagositik lenfohistiositoziste saptanan genetik defektler .....	7
2.3. Sekonder HLH'ye neden olan infeksiyon etkenleri.....	10
2.4. Sekonder HLH'ye neden olan infeksiyonlar ve diğer hastalıklar .....	11
2.5. HLH tanı kriterleri .....	12
2.6. HLH'deki klinik ve laboratuvar bulgular .....	14
4.1. Hastalarda saptanan klinik bulgular .....	21
4.2. HLH tanı kriteri olan laboratuvar bulguları .....	22
4.3. Hastaların tanı anındaki HLH tanı kriteri olan laboratuvar değerleri .....	22
4.4. Hastaların tanı anındaki diğer laboratuvar değerleri .....	23
4.5. Tedavinin 5-7. günü saptanan HLH tanı kriteri olan laboratuvar değerleri .....	24
4.6. Tedavinin 5-7. günü saptanan diğer laboratuvar değerleri .....	25
4.7. Hastaların tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan HLH tanı kriteri olan laboratuvar değerleri .....	26
4.8. Hastaların tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan diğer laboratuvar değerleri .....	28
4.9. Sekonder HLH hastalarındaki etiyolojik etkenler .....	31
4.10. Sekonder HLH'li hastalarında kullanılan ilaçlar .....	32

## 1. GİRİŞ

Hemofagositik lenfhistiositozis (HLH) nadir görülen, fatal seyirli bir fenomendir. Benign makrofajların aktive olması sonucu hemofagositozla karakterize malign olmayan immün regülasyon bozukluğudur. T lenfositlerin ve makrofajların kontrol edilemeyen aktivasyonu, dokulara birikmesi ve interferon gama (IF- $\gamma$ ), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör (TNF) gibi inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi vardır. T lenfosit ve makrofajların dokulara infiltrasyonu ve aşırı sitokin artışı sonucu klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Uzun süreli ateş, hepatosplenomegali, sitopeni ve lenfadenopati en sık görülen bulgulardır. Primer (familyal) ve sekonder (akkiz) HLH olarak ayrılmakla beraber klinik bulgular aynıdır. Her yaş grubunda görülmektedir. (1-6).

Familyal HLH otosomal resesif kalıtım göstermekte ve genellikle infant döneminde görülmektedir. Sekonder HLH ise daha çok viral infeksiyonlar sonucu oluşmaktadır. Bu nedenle “virus assosiyе hemofagositik sendrom” olarak tanımlanmıştır. Bakteriyal, fungal veya protozoal infeksiyonların da HLH’ye neden olduğu görülünce “infeksiyon assosiyе hemofagositik sendrom” olarak isimlendirilmiştir. Sistemik lupus eritamatozis, romatoid artrit gibi kollojen doku hastalıklarına bağlı gelişen makrofaj aktivasyon sendromu, sekonder HLH içinde yer almaktadır. Chediak Higashi Sendromu (CHS), Griscelli sendromu (GS), X-linked Lenfoproliferatif sendrom (XLP) gibi bazı immün yetmezlikler, malignansiler ve bazı metabolik hastalıklar da HLH’ye neden olmaktadır (5-9).

HLH tanısı, “Histiocyte Society”nin belirlediği tanı kriterlerine göre konulmaktadır (2,10). Bu kriterler; klinik kriter olarak uzun süreli yüksek ateş, splenomegali, laboratuvar kriter olarak en az iki seride olan sitopeni, hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi, ferritin yüksekliği, “natural killer” (NK) hücre aktivitesinin azalması veya olmaması, solubl CD25 yüksek olması (2400 U/ml), histopatolojik kriter olarak ise kemik iliği, dalak veya lenf nodunda malignansi olmadan saptanan hemofagositozudur. Bu sekiz kriterden 5’inin bulunması durumunda HLH tanısı konulmaktadır. Akraba evliliği olması, kardeş ölüm öyküsü olması, familyal HLH’de görülen mutasyon (perforin, Munc 13-4, sintaksin) saptanması ve HLH kliniğinin tekrarlanması durumunda familyal HLH tanısı konulmaktadır. Diğerleri ise genellikle bir infeksiyon, malignansi veya başka bir

hastalığa sekonder HLH olarak tanı almaktadır. Sekonder HLH'ye yol açan infeksiyon etkenlerinin sayısında artış gözlenmektedir (11,12).

Hemofagositik lenfhistiositozis konusuna son yıllarda daha çok dikkat çekilmektedir. Bu hastalar sepsis veya dissemine intravasküler koagülasyon tanısı konularak tedavi edilebilmektedir. Ancak hemofagositik lenfhistiositozis konusunda olgu sunumları ve çalışmalar arttıkça tanı konulan hasta sayısı artmaktadır (13,14).

Hemofagositik lenfhistiositozis tedavisinde tartışmalı noktalar bulunmaktadır. "Histiocyte Society" 1994 yılında HLH-94 protokolü geliştirmiş ve dünyada yaygın olarak kullanılmıştır. Bu protokol 2004 yılında tekrar revize edilerek kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedaviler hem familyal hem de sekonder HLH'li hastalara önerilmektedir. Familyal olduğu kesin olmayan olgularda ilk 8 haftalık tedavinin verilerek takip edilmesi, eğer reaktivasyon varsa tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Tedavi uzun süre devam etmekte ve kemik iliği nakli için uygun donör bulununca nakil önerilmektedir. Ancak infeksiyona sekonder HLH'li bazı olgu sunumlarında yalnızca altta yatan infeksiyonun tedavisi ile veya yalnız intravenöz immünooglobulin (İVİG) verilerek başarıyla tedavi edildiği bildirilmiştir. Özellikle Epstein Barr virüsü (EBV) ile oluşan HLH olgularında prognozun kötü olduğu belirtilmektedir. (5, 6,10,15,16)

Bu çalışmada; sekonder HLH tanısı konulan hastalardaki klinik ve laboratuvar bulgularının, etiyolojiden sorumlu faktörlerin, verilen tedavi şekilleri ile tedavinin klinik ve laboratuvar bulguları üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hemofagositik Lenfohistiositozis

Hemofagositik lenfohistiositozis (hemofagositik sendrom), histiositoz grubu hastalıklar içinde makrofajlarla ilişkili olan grupta yer almaktadır. HLH tek bir hastalığı değil, farklı durumların oluşturduğu aynı tipte inflamatuvar yanıt ve klinik sendromu temsil etmektedir. Sitotoksik T-lenfositler ve NK hücrelerin fonksiyonlarında bozulma, makrofaj ve T-lenfositlerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve makrofajların hemofagositoz yapması sonucu ateş, hepatosplenomegali ve sitopeninin ön planda olduğu klinik tablo ile karakterizedir. HLH, primer (familyal) ve sekonder (akkiz) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (13,14)

#### 2.1.1. Sınıflama

Hemofagositik lenfohistiositozis, histiositik hastalıklar içinde yer almaktadır. Histiositik hastalıklar patolojik hücre yapısına göre 3 ana gruba ayrılmaktadır (Tablo 2.1). Klas I grubu, dendritik hücre histiositozları olup Langerhans hücreli histiositozları ve diğer dendritik hücre histiositozlarını içerir. Klas II grubu malign olmayan nondendritik hücre, makrofaja bağlı histiositozlarıdır. Bu grupta primer ve sekonder hemofagositik lenfohistiositozlar, Rosai-Dorfman hastalığı vardır. Klas III grubu ise malign histiositozları içerir (13,17).

Hemofagositik Lenfohistiositozis, Klas II histiositik hastalıklardan, dendritik olmayan histiositozlar grubundadır. Klas II histiositik hastalıklar dokuda anormal aktive makrofajların ve lenfositlerin birikmesiyle karakterizedir. Bu gruptaki hastalıkların çoğunluğunu primer ve sekonder hemofagositik lenfohistiositozlar oluşturmaktadır. (2,13,16)

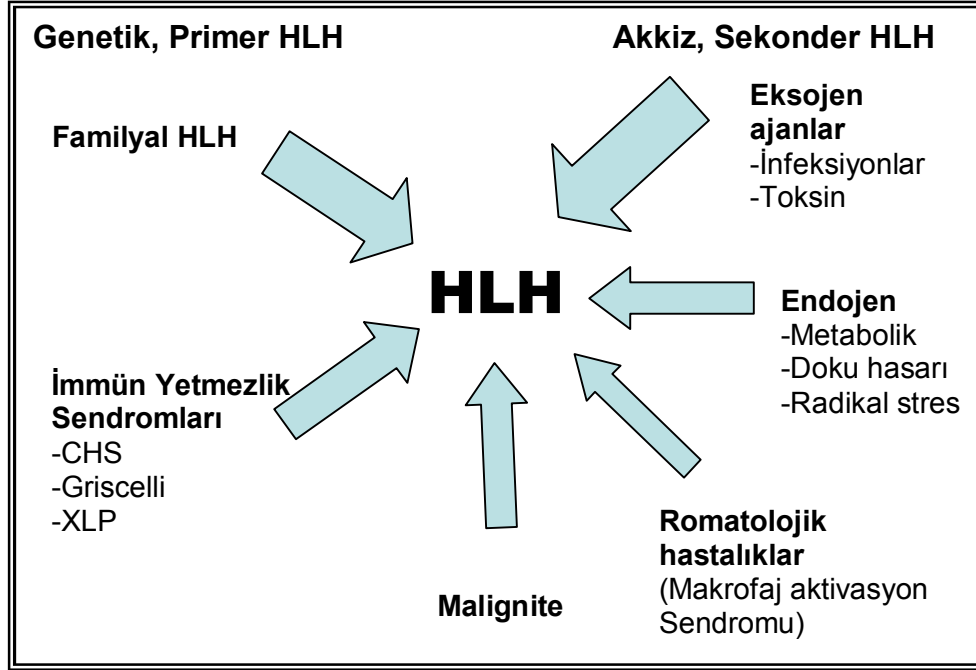
Hemofagositik Lenfohistiositozis, primer (familyal) ve sekonder (akkiz) HLH olarak ayrılmaktadır. Sekonder HLH; Chediak Higashi Sendromu, Griscelli Sendromu ve X-Linked Lenfoproliferatif Sendrom gibi genetik defekti olan hastalıklara bağlı olabildiği gibi malignite, romatolojik hastalıklar, metabolik hastalıklar ve enfeksiyonlara sekonder gelişmektedir (13,14)(Şekil 2.1)

**Tablo 2.1. Histiositik hastalıkların sınıflandırması**

<p><b>Klas I:</b> Dendritik hücreli histiositozlar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Langerhan hücreli histiositozis</li> <li>-Sekonder dendritik hücre işlevleri</li> <li>-Juvenil ksantogranuloma ve bağlı hastalıklar</li> <li>-Çeşitli dendritik hücrelerden oluşan soliter histiositomlar</li> </ul> <p><b>Klas II:</b> Dendritik olmayan hücre histiositozları</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Primer hemofagositik lenfohistiositozis <ul style="list-style-type: none"> <li>Familyal hemofagositik lenfohistiositozis</li> </ul> </li> <li>-Sekonder hemofagositik lenfohistiositozis <ul style="list-style-type: none"> <li>İnfeksiyon ilişkili</li> <li>Malignansi ilişkili</li> </ul> </li> <li>-Rosai-Dorfman hastalığı</li> <li>-Makrofajlardan oluşan soliter histiositomlar</li> </ul> <p><b>Klas III:</b> Malign histiositozlar</p>
---

**2.1.2: Patofizyoloji ve Genetik**

Familyal HLH otozomal resesif kalıtımla geçer. İlk kez 1952 yılında Farquhar ve Claireaux tarafından tanımlanmıştır (15). Ailede HLH'li bir olgu tanımlanıyorsa veya akraba evliliği söz konusu ise familyal olarak kabul edilir. Akraba evliliğinin fazla olduğu ülkelerde ve bazı etnik gruplarda insidans yüksektir. Doğumdan hemen sonra tanı alan olgular yanı sıra adolesan veya erişkin döneme kadar bulgu saptanmayan, geç dönemde tanı konan olgular da vardır. Ancak çoğunluğu ilk yaş içinde ortaya çıkmaktadır. Familyal HLH'de 4 gen defekti saptanmıştır. Hemofagositik lenfohistiositoziste tanımlanmış genetik defektler Tablo 2.2'de gösterilmektedir (5,6,13-16).



**Şekil 2.1. Hemofagositik lenfositosis nedenleri**

FHLH-1 gen defekti ile ilgili bir protein tanımlanamamıştır. Bu nedenle bu gen defektinin nasıl HLH'ye neden olduğu bilinmemektedir. Pakistanlı iki ailede saptanmıştır.

FHLH-2 gen defekti 1999'da tanımlanmıştır. Perforin, 10q22 gen lokalizasyonunda, sitotoksik hücrelerdeki granüllerde bulunan major sitotoksik proteinlerinden biridir. Perforin hücresel sitotoksitenin önemli bir mediatörüdür. Perforin sitotoksik T lenfositlerden ve NK hücrelerinden salınır. Sitotoksik T lenfositler ve NK hücreleri hedef hücreyi, içinde perforin ve granzim bulunan sitolitik granüller (veziküller) ile öldürürler. Kalsiyum varlığında bu granüller immünolojik sinaps ile hedef hücrenin membranına penetre olur. NK hücreler aktive olduğunda granülleri salgılayarak hedef hücre membranında gözenekler oluşturur, granzimlerin hedef hücreye girmesi ile osmotik lizise ve protein degradasyonuna neden olur. Hücre ölümü gerçekleşir. Perforin yokluğunda sitotoksik T lenfositler ve NK hücreleri hedef hücreyi öldüremez. Perforin (PRF1) gen defektinde flow sitometri ile perforin ekspresyonunun yokluğu veya azalması gösterilebilir. Perforin eksikliği olan hayvan modellerinde intraselüler patojenlere karşı defans bozukluğu gösterilmiştir. Olguların çoğu ilk yaşın, ilk aylarında klinik bulgu vermektedir.

Famlyal HLH saptanan hastaların %20-30'unda perforin gen mutasyonu saptanmıştır.

FHLH-3 gen defektine neden olan UNC13D mutasyonunda Munc 13-4 defekti vardır. Sitolitik granüllerin ekzositoz ile sekresyonunda defekte yol açtığı öne sürülmektedir. Bu mutasyonu olan hastalarda santral sinir sistemi tutulumu daha fazla görülmektedir. NK hücreleri belirgin olarak düşük veya hiç olmadığı bildirilmiştir. Olguların çoğunda klinik bulgular ilk yaş içinde gözlenmiştir.

FHLH-4 gen defektinde STX11 (sintaksin) mutasyonunun monosit/makrofaj/dendritik hücrelerin T lenfosit ve NK hücrelerini etkileyerek sitolitik aktiviteyi bozduğu ve HLH'ye yol açtığı düşünülmektedir. Az sayıda Türk ve Lübnanlı hasta bildirilmiştir. Dört ailede yedi olguda NK hücrelerinde degranülasyon defekti bulunduğu rapor edilmiştir. İzlemede myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi gelişen olgular bildirilmiştir. Bu nedenle sekonder malignansiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Famlyal HLH'li olguların %13-50'sinde perforin, %17-30'unda ise MUNC13-4 mutasyonu olduğu gösterilmiş, bazı olgularda ise genetik defekt henüz saptanamamıştır. PRF1 mutasyon prevalansı Türklerde daha yüksek bulunmuştur. (5,6,13-16)

Chediak Higashi Sendromu, Griscelli Sendromu ve X-Linked Lenfoproliferatif Sendromda, HLH sporadik görülür, ancak sıklığı fazladır. HLH genellikle erken dönemde semptom verir. CHS ve GS'de otozomal resesif, XLP sendromda X'e bağlı kalıtım söz konusudur. CHS'de okulokutanöz albinizm, kolay morarma, sık piyojenik infeksiyonlar ve granülositlerde koyu mavi, lenfositlerde mor renkli dev inklüzyon cisimcikleri önemli bulgulardır; akselere fazda belirgin hepatosplenomegali ve sitopeni ortaya çıkar. GS'de hipopigmentasyon ve nötrofil disfonksiyonu, XLP sendromda Epstein-Barr virüs infeksiyonu ile alevlenen lenfadenopati, hepatosplenomegali, hipogammaglobulinemi, malign lenfoma veya aplastik anemi gelişimi başlıca klinik özelliklerdir (12-16).



**Tablo 2.2. Hemofagositik lenfhistiositoziste saptanan genetik defektler**

Hastalık	Gen	Gen fonksiyonu	Kromozom yeri
FHLH-1	Bilinmiyor	Bilinmiyor	9q21.3-q22
FHLH-2	PRF1	Apopitozisin indüksiyonu	10q21-q22
FHLH-3	UNC13-D	Granül sekresyonu	17q25
FHLH-4	STX1	Granül transportu	6q24
GS-2	RAB27A	Granül transportu	15q21
CHS-1	LYST	Granül transportu	1q42.1-q42.2
XLP	SH2D1A	Sinyal iletimi ve lenfosit aktivasyonu	Xq25

Sekonder HLH ilk kez Risdall ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. 1979 yılında, çoğu organ transplantasyonu olmuş ve viral infeksiyon geçiren HLH'li olgularda geçirdikleri viral infeksiyonlar serolojik testler ile saptanmış ve virus asosiyeli HLH farklı bir klinik antite olarak öne sürülmüştür (18). Daha sonra HLH ile değişik infeksiyonların beraberliği rapor edilmiştir. HLH ile beraber infeksiyöz ve noninfeksiyöz nedenlerin tanımlanması ile reaktif veya sekonder HLH tanımı öne sürülmüştür (2,3,6,17,18). Son yıllarda sekonder HLH vakaların daha iyi tanımlanabilmesi sonucu vaka sayısı artmaktadır (13-15,19)

HLH'de kemik iliği, karaciğer, dalak, lenf nodu, deri gibi dokularda monosit, makrofaj, histiosit aktivasyonu ve proliferasyonu sonucu lökosit, eritrosit ve trombositlerin fagositozu ile klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Bu kontrol edilemeyen aktivasyon malign değildir. HLH'nin altta yatan patofizyolojisi son yıllarda tanımlanmıştır. Kabul edilen görüş; immünojen hücrelerin yetersiz apoptozisi ve makrofaj aktivasyonu ile aktive T hücrelerin proliferasyonu sonucu uygunsuz immün reaksiyon oluşmasıdır. Kesin mekanizma açık değildir (20-23).

HLH'de NK hücre aktivitesi azalmakta fakat T hücre aktivasyonu ve ekspansiyonu sonucu büyük miktarda sitokin üretimi gerçekleşmektedir. İnterferon gama, IL-1, IL-6, TNF alfa ve granülosit makrofaj stimüle edici faktör artışı ve makrofaj aktivasyonu ile oluşan inflamatuvar reaksiyon klinik bulgulara neden olmaktadır. İnfeksiyon assosiyeli HLH patofizyolojisinde viral ve nonviral patojenlerin TH1 immün cevabı tetiklediği ve yüksek düzeyde sitokin salınımına yol açarak HLH oluştuğu düşünülmektedir(8-10, 13-15,17,18,20-23).

Histopatolojik olarak lenforetiküler organlarda histiosit ve T-lenfosit infiltrasyonu vardır, histiositlerde malign sitoloji gözlenmez. Lenfoid dokularda atrofi diğer önemli bir histopatolojik bulgudur. Karaciğer biyopsisinde portal lenfohistiositik infiltrasyonun bulunduğu kronik hepatit benzeri patoloji saptanır. Hemofagositoz olguların % 50'sinde gösterilebilir. Akciğer grafisinde interstisyel opasiteler, pulmoner ödem, plevral effüzyon, batin ultrasonunda böbreklerde büyüme ve safra kesesinde duvar kalınlaşması izlenebilir. Olguların çoğunda beyin omurilik sıvısında hücre sayısı ve protein içeriğinde artış vardır; sadece lenfositik pleositoz da bulunabilir HLH'da proinflamatuvar sitokin (INF-gama, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, TNF-alfa) düzeyleri yüksektir. INF-gama, sCD95L ve beta-2 mikroglobulin düzeylerindeki yükselme immün aktivasyonu gösterir. Soluble IL-2 reseptör alfa zincir (sCD25) düzeyindeki artış HLH aktivasyonu yanısıra santral sinir sistemi tutulumu açısından da önemlidir (2,6,13-15).

İmmunolojik olarak olgularda NK hücre aktivitesinin bozulması veya hiç olmaması önemlidir. Familial HLH'li olgularda NK hücre sayısı normal ve fonksiyon çoğunlukla bozuktur. Remisyonadaki hastalarda NK hücre fonksiyonu normal bulunabilir. Sekonder HLH'de NK hücre sayısı azalmış ve fonksiyonu bozulmuş saptanabilir (2,10, 13-15).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

HLH her yaşta görülebilmektedir. Familial HLH daha çok infant döneminde (%70) saptanmaktadır. Sekonder HLH ise her yaşta görübilmesine karşın çocukluk çağında daha fazladır. HLH her iki cinste eşit olarak görülmektedir. İsveç'te yapılan bir çalışmada, insidansı yılda milyonda 1.2 vaka olarak rapor edilmiştir. 50 bin doğumda 1 vaka olduğu da belirtilmiştir. Bir başka çalışmada

doğan bebekler içinde görölme sıklığı 1/50000 olarak verilmiştir. Erkek cinsiyette biraz daha sıktır. Türkiye’de hastaneye yatan çocuk olgularda insidans % 0,055 olarak bulunmuştur. Olguların % 70-80’ine ilk bir yaşta tanı konur. Familial HLH otosomal resesif kalıtım gösterdiğinden akraba evliliği fazla olan toplumlarda insidansı yüksektir. Perforin gen mutasyonu %20 iken Türkiye’de bu oran %30 bulunmuştur. (2,10,13-15,24-29).

HLH’li hastalarda pansitopeni ve NK hücre azalması olduğundan immün yetmezlik söz konusudur. Bu nedenle HLH’li hastalarda nadir bir mikroorganizma ile yaygın bir infeksiyon, immün düşkün kişide sekonder infeksiyon olduğunu gösterebilir. Bununla birlikte birçok hastada infeksiyonun tedavisi sonucunda HLH tablosunun düzelmesi HLH’nin altta yatan infeksiyona sekonder olduğunu göstermektedir. Özellikle EBV’ye bağlı sekonder HLH vakaları çoğunlukla bildirilmekle beraber diğer virusler, bakteriyel, protozoal ve fungal etkenler HLH’ye neden olmaktadır. HLH ile beraberliği gösterilen mikroorganizmalar Tablo 2.3’te görölmektedir (21,11-15,19,30).

İnfeksiyonlar dışında Sistemik lupus eritamotozis, romatoid artrit gibi kollojen doku hastalıkları, X-linked lenfoproliferatif hastalık, Chediak Higashi Sendromu, Gricelli Sendromu gibi bazı immün yetmezlikler ve lenfoma, lösemi gibi malignansilerle birlikte HLH bildirilmiştir (2,10,13,14). Pediatrik Hematoloji Derneği, Türk Histiosit grubunun 6 merkezden gelen sonuçlarına göre; sekonder HLH’ye neden olan hastalıklar Tablo 2.4’te gösterilmiştir. En fazla lösemiye sekonder HLH geliştiiği, infeksiyonlardan ise en çok %11.8 oranında EBV’nin neden olduğu görölmektedir (30).

**Tablo 2.3. Sekonder HLH'ye neden olan infeksiyon etkenleri**

Virus	EBV CMV Hepatit A, B, C ParvovirusB-19 Varisella HIV Herpes simplex	Kızamık Adenovirus Kızamıkçık Human Herpes virus 6 ve 8 İnfluenza Parainfluenza
Bakteri	Brucella melitensis Mycobacteria tuberculosis Chlamydia psittaci Chromobacterium violaceum Orientia tsutsugamushi Borrelia burgdorferi	Salmonella typhi Coxiella burnetii Ehrlichia sp. Mycoplasma pneumoniae Rickettsia conorii Leptospira sp Neiseria meningitis
Mantar	Aspergillus sp. Cryptococcus neoformans Penicillium marneffeii	Candida albicans Histoplasma capsulatum Pneumocystis carinii
Parazit	Leishmania sp. Trychophyton beigeli Babesia microti	Toxoplasma gondii Plasmodium falciparum Strongyloides stercoralis

**Tablo 2.4. Sekonder HLH'ye neden olan infeksiyonlar ve diğer hastalıklar**

<b>İnfeksiyonlar</b>	<b>%</b>	<b>Diğer Hastalıklar</b>	<b>%</b>
EBV	11,8	SLE	2
Parvo virus	7,8	Ülseratif kolit	2
Brucella	5,9	Psöriatik artrit	2
Borellia Burgdoferi	2	Aplastik anemi	2
Leishmania	2	Akut Lenfoblastik lösemi	23,6
Tüberküloz	2	Nedeni bulunamayan	13,8
Candida	2		
Kırım Kongo Hemorajik Ateşi	2		
Hepatit A virusu	2		
Rubella	2		

#### 2.1.4. Klinik

HLH'nin en tipik bulguları ateş, hepatosplenomegali ve sitopenidir. Yedi günden uzun süren 38.5 derecenin üzerinde ateş vardır. Pansitopeniye sekonder ekimoz ve solukluk görülebilir. Bazı vakalarda sarılık vardır. HLH'li hastaların %65'inde nonspesifik döküntü saptanmıştır. Konvulsiyon, ataksi, hemipleji, mental durum bozuklukları ve irritabilite gibi nörolojik semptomlar bildirilmiştir. Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı görülebilir (1-4).

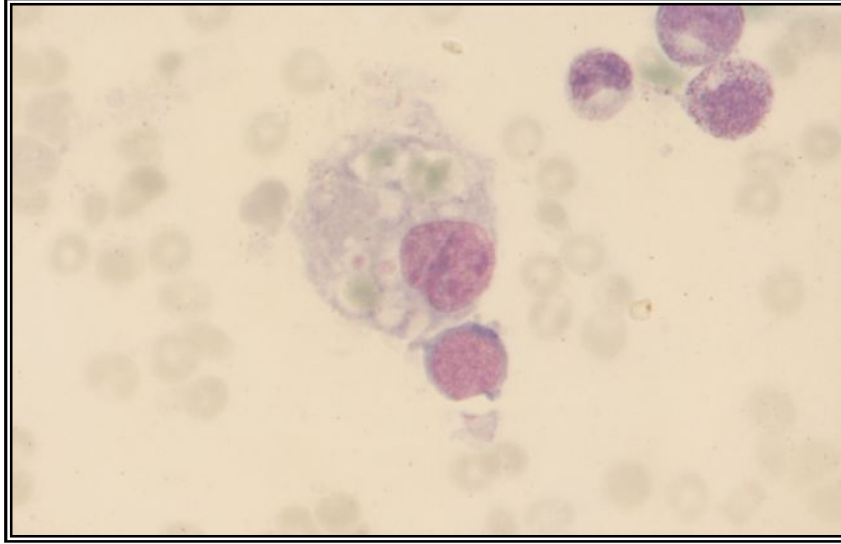
HLH tanısı koymak için "Histiocyte Society'nin belirlediği tanı kriterleri mevcuttur. Tablo 2.5'te görülen 8 kriterden 5'inin bulunması durumunda HLH tanısı konulmaktadır(2,10). Bu kriterler; ateş, splenomegali, sitopeni, hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi, kemik iliği, dalak veya lenf nodunda malignansi olmadan saptanan hemofagositoz, NK hücre aktivitesinin azalması veya olmaması, ferritin düzeyinin artması ve solubl CD25 düzeyinin yüksek olmasıdır. Daha çok

eritrositlerin fagositozu görülmekle beraber lökosit ve trombositler de fagosite edilmektedir. HLH'li hastanın kemik iliğinde saptanan hemofagositoz Şekil I'de gösterilmiştir. Aktive makrofajlar bir çok organı tutabilir. En sık etkilenen organlar; dalak, karaciğer, lenf nodları, kemik iliği ve santral sinir sistemidir (2,13-15,19,32).

**Tablo 2.5. HLH tanı kriterleri**

<p><b>Klinik kriterler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Ateş: Yedi gün yada daha uzun süreli 38.5 dereceden fazla ateş</li> <li>-Splenomegali: 3 cm veya daha büyük palpabl olması</li> </ul> <p><b>Laboratuvar kriterler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Sitopeni: Periferik kanda 2 veya 3 seride saptanan düşüklük <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemoglobin 9g/dl altında olması</li> <li>Trombosit: 100.000/mm<sup>3</sup> altında olması</li> <li>Absolü nötrofil: 1000/mm<sup>3</sup> altında olması</li> </ul> </li> <li>-Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi: <ul style="list-style-type: none"> <li>Açlık trigliserit düzeyinin 265 mg/dl üzerinde,</li> <li>Fibrinojen düzeyinin 1.5 g/L altında olması</li> </ul> </li> <li>-Ferritin 500 mikrogram/L üzerinde olması</li> <li>-NK hücre aktivitesinin azalması veya olmaması</li> <li>-Solubl CD25 yüksek olması (2400 U/ml)</li> </ul> <p><b>Histopatolojik kriter</b></p> <p>Kemik iliği, dalak veya lenf nodunda malignansi olmadan saptanan hemofagositoz</p>
---

Bu tanı kriterleri dışında HLH'yi tanımlayan moleküler tanı yöntemleriyle perforin gen ve Munc 13-4 defekti, STX11 mutasyonu olması familyal HLH tanısı koymada yeterli bulunmaktadır. Ayrıca pozitif aile öyküsü olması veya anne-babanın akraba olması familyal HLH tanısı için anlamlı bir bulgudur (2,10,24-28).



**Şekil 2.2. Kemik iliği aspirasyon yaymasında hemofagositoz görünümü**

Bu tanısal kriterlere rağmen klinik ve histolojik olarak HLH'nin familyal veya sekonder ayırımı yapılamayabilir. Familyal HLH daha çok ilk 2 yılda görülürken sekonder HLH her yaşta görülebilir. HLH kliniğinin tekrarlaması durumunda familyal HLH tanısı konulmaktadır (2,10,32,33).

HLH'li hastalarda sitopeni, trigliserit yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü, ferritin yüksekliği dışında laktik dehidrogenaz yüksekliği, transaminaz, bilirubin yüksekliği, hiponatremi, protein, albumin düşüklüğü saptanabilir. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde orta dereceli pleositoz görülebilir. PTT uzaması, fibrin yıkım ürünlerinin artışı saptanabilir. HLH'de saptanan klinik ve laboratuvar bulgular Tablo 2.6'da gösterilmiştir (2,10,13-15,32,33).

**Tablo 2.6. HLH'deki klinik ve laboratuvar bulgular**

<b>Klinik bulgular</b>	<b>%</b>	<b>Laboratuvar bulgular</b>	<b>%</b>
Ateş	60-100	Anemi	89-100
Splenomegali	35-100	Trombositopeni	82-100
Hepatomegali	39-97	Nötropeni	58-87
Lenfadenopati	17-52	Hipertrigliseridemi	59-100
Döküntü	3-65	Hipofibrinojenemi	19-85
Nörolojik bulgular	7-47	Hiperbilirubinemi	74

HLH'nin tüm klinik ve laboratuvar bulguları, hipersitokinemi ve lenfosit-histiositlerin organ infiltrasyonu ile açıklanabilir:

-Ateş, interlökinlerin yüksek düzeyi nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

-Pansitopeni, TNF-alfa ve INF-gama yüksekliği ve hemofagositoz ile açıklanabilir.

-Yüksek düzeyde trigliserid, artmış TNF-alfa salınımının lipoprotein lipaz aktivitesini azaltmasına bağlanmaktadır.

-Fibrinojen düşüklüğüne makrofajlardan çok miktarda salınan plazminojen aktivatörleri neden olmaktadır.

-Ferritin aktive makrofajlardan salınmakta ve hastalık aktivitesini göstermektedir.

-Hepatosplenomegali, transaminaz ve bilirubin yüksekliği ve nörolojik bulgular, lenfosit ve histiositlerin organ infiltrasyonu ile ortaya çıkmaktadır.

Uzun süreli ateş yakınmasıyla gelen ve HLH'nin 5 tanısal kriteri bulunmayan hastaların takiplerinde tanısal kriterlerin görülebileceği ve HLH tanısı konulabileceği bildirilmiştir. (34)

Ayrıca SLE, RA gibi romatolojik hastalıklara sekonder gelişen HLH makrofaj aktivasyon sendromu olarak isimlendirilmektedir. Ravelli ve ark. MAS tanısı için ayrı kriterler önermişlerdir. Klinik kriterler; Santral sinir sistem disfonksiyonu (irritabilite, oryantasyon bozukluğu, letarji, başağrısı, konvülsiyon ve



koma), hemoraji (purpura, ekimoz, mukozal kanama) 3 cm.den fazla hepatomegali, Laboratuvar kriterler; trombositopeni ( $<262000/\text{mm}^3$ ), aspartat aminotransferaz yüksekliği ( $>59 \text{ mg/dl}$ ), lökopeni ( $<4000/\text{mm}^3$ ) ve hipofibrinojenemi ( $2.5 \text{ g/L}$ ), histopatolojik olarak hemofagositozun gösterilmesi olarak tanımlanmıştır. Tanı için en az iki veya daha fazla laboratuvar kriteri veya herhangi 2-3 klinik kriterle birlikte en az bir laboratuvar bulgusu gereklidir (35).

### 2.5. Ayırıcı Tanı

HLH düşünülen olgular öykü, fizik muayene ve gerekli laboratuvar tetkik sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir. Tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer fonksiyon testleri, trigliseridler, ferritin, fibrinojen, diğer koagülasyon testleri ve kemik iliği aspirasyonu yanısıra sCD25 düzeyi, NK hücre sayımı ve fonksiyonları gibi ileri tetkikler tanıda yardımcı olur (6,13,14).

Her saptanan hemofagositoz HLH değildir. HLH tanısını koyabilmek için HLH tanı kriterlerine uyması gerekmektedir. Kan transfüzyonu yapılan hastalarda, sepsiste hemofagositoz görülebilir. Fakat bir çok HLH vakası da dikkat edilmediğinde tanı konulamayabilir veya sepsis gibi yanlış tanı alabilir. Ayrıca Langerhans hücreli histiositoz, X-linked lenfoproliferatif sendrom, Chediak Higashi Sendromu, Gricelli Sendromu, lisinürik protein intoleransı, DiGeorge sendromu ve Omenn sendromunda hemofagositoz görülebilir (2,10,36,37).

### 2.6. Prognoz ve Tedavi

Familiyal HLH olgular, özellikle bir yaşın altındaki çocuklarda klinik çok ağır seyrederek ve etkin tedavi yapılmazsa bu olgular kısa süre içinde kanama, sepsis, multiorgan yetmezliği ve nörolojik bulgularla kaybedilir. Ortalama yaşam yaklaşık 2 ay kadardır. HLH-94 tedavi protokolü uygulanmış familiyal HLH'li çocuklarda 3 yıllık yaşam oranı %51 bulunmuştur. Olguların %22'si kök hücre transplantasyonu öncesi kaybedilmiş, kök hücre transplantasyonu yapılmayan tüm olgular ölmüştür. Familiyal HLH'de uygun donör bulunduğu zaman kemik iliği nakli yapılması gerekmektedir. Tam kür ancak kemik iliği nakli ile mümkündür (15,16,38).

EBV'ye sekonder gelişen HLH'nin prognozu kötü, mortalitesi yüksektir. Ancak enfeksiyona sekonder HLH'li bazı olgu sunumlarında yalnızca altta yatan

infeksiyonun tedavisi ile veya yalnız İVİG verilerek başarıyla tedavi edildiği bildirilmiştir (15,39,40).

HLH tedavisinde 1980 yılında etaposid önce yalnız başına daha sonra steroid ile kombine olarak kullanılmış, relpslar görülünce kranial radyoterapi ve intretekal metotreksat eklenmiştir. Başka çalışmalarda anti timosit globulin, steroid ve siklosporin kullanılmış ve remisyon elde edildiği rapor edilmiştir. İdamede siklosporinin başarılı olduğu belirtilmiştir. İnfeksiyon ilişkili HLH'de İVİG kullanımının başarılı olduğu bildirilmiştir (13,15).

“Histiocyte Society” 1994 yılında HLH-94 protokolü geliştirmiş ve yaygın olarak kullanılmıştır. Bu protokol 2004 yılında modifiye edilmiştir. Bu tedavi; deksametazon (10 mg/m<sup>2</sup>/gün iki hafta, 5 mg/m<sup>2</sup>/gün iki hafta, 2.5 mg/m<sup>2</sup>/gün iki hafta, 1.25 mg/m<sup>2</sup>/gün iki hafta daha sonra 2 haftada bir 3 gün 10 mg/m<sup>2</sup>/gün), VP-16 (150 mg/m<sup>2</sup> iv, ilk iki hafta, haftada iki, 6 hafta haftada bir, daha sonra iki haftada bir, siklosporin (6 mg/kg/gün iki doza bölünerek ve kan düzeyi 200 mikrog/L olacak şekilde) ve intratekal metotreksat ve prednisolon (ilerleyici nörolojik semptomlar ve anormal BOS bulguları saptandığında) içermekte, tedavi bir yıl kadar sürebilmekte ve kemik iliği nakli için uygun donör bulununca nakil önerilmektedir. Ancak hastanın genetik çalışma ve aile öyküsü ile familyal HLH'den çok infeksiyona sekonder HLH düşünüldüğünde; altta yatan infeksiyonun tedavisi ve HLH-2004 tedavi protokolünün ilk 8 haftalık tedavisinin verilerek takip edilmesi, eğer reaktivasyon varsa familyal HLH düşünülerek tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (15,16,38)

IV. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresinde, Türk Histiosit Grubu kurulmuştur. Türk Histiosit grubu HLH-94 protokolünü esas alarak, deksametazon yerine yüksek doz metilprednizolon (YDMP) ve İVİG eklenmesi ile “HLH Türk tedavi protokolü” oluşturulmuştur (19) (Şekil 2.3). Bu tedavinin hem familyal hem de sekonder HLH'li vakalara uygulanması önerilmiştir (2,10,16,38).

HDMP	20 mg/ kg/ gün	10 mg/ kg/ gün	5 mg/ kg/ gün	2 mg/ kg/ gün													
VP – 16 150 mg/m <sup>2</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IVIG 0,5 gr/kg	+	+															
Siklosporin 6 mg/kg/gün									+	+	+	+	+	+	+	+	+
IT tedavi	+																
Haftalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17..

HDMP için: 20 mg/kg/gün dozundan başlayarak , her hafta doz azaltılarak 4 hafta kullanılır (20 – 10 – 5 – 2).

HDMP yerine dexametazon da (10-5-2-1 mg/m<sup>2</sup> dozundan) kullanılabilir

VP-16 ilk iki hafta haftada 2 kez, 3-9. haftalar arası haftada 1 kez, 10-52 hafta 2 haftada 1 kez verilir.

VP-16 doz: 150 mg/m<sup>2</sup> , 2 katı SF ile sulandırarak 2-4 saatte infüzyon (150 mg = 300 cc SF içinde)

IVIG : 0,5 gr/kg 1. ve 2. gün ilk tedaviye başlarken. (Sadece tedavinin başlangıcında)

Siklosporin: Kan düzeyi 200 mikrogram / litre olacak şekilde, 9. haftada başlanacak.

IT tedavide MTX ve dozları: <1 yaş 6 mg, 1-2 yaş 8 mg, >3 yaş 12 mg, tüm hastalara uygulanmalı

### Şekil 2.3. HLH Türk Tedavi Protokolü

HLH tedavisinde ilk hedef hiperinflamasyonun, sitokin fırtınasının baskılanması, ikinci hedef ise olayı tetikleyen etkenlerin ortadan kaldırılmasıdır. Sekonder HLH’de primer etkenin düzeltilmesi veya tedavi edilmesiyle HLH bulguları düzelebilir. Ancak klinik bulgular HLH nedeniyle ilerliyorsa intravenöz immunglobulin, steroid veya cyclosporin A ve etoposid gibi ilaçlar kullanılabilir. Steroid olarak santral sinir sistemi tutulan olgularda kan beyin bariyerini daha iyi geçtiği için dekzametazon tercih edilebilir. Steroidler lenfositler için sitotoksik olduğundan sitokinlerin ekspresyonunu, ayrıca dendritik hücrelerin, makrofajların diferansiyasyonunu engeller. Cyclosporin A, T-lenfositlerin aktivasyonunu baskılar. Makrofaj aktivasyon sendromunda steroid ile birlikte kullanıldığında oldukça

etkilidir. Etoposid ise monositik ve histiositik hastalıklarda etkin bir ajandır. Etoposid EBV'e sekonder gelişen HLH'de etkili bir ajandır. Sekonder malignansi yapma riski nedeniyle kesin endikasyonu olan olgular dışında kullanılmaması önerilmektedir (5,6,15,16,38).

Familyal HLH'li olgularda klinik çok ağır seyreder ve etkin tedavi yapılmazsa bu olgular kısa süre kaybedilir. Bu olgularda deksametazon, cyclosporin A ve etoposidden oluşan HLH protokolü kullanılarak remisyon elde edilebilir. Ancak tam kür ancak kök hücre transplantasyonu ile mümkündür. Kök hücre transplantasyonu yapılmayan olgular relapslarla kaybedilir. Başlangıç bulguları hafif olan ailevi HLH'li olgular steroid ve immunglobulin ile remisyon girebilir, bu olgularda progresyon açısından dikkatli takip ve diğer ajanlarla erken tedavi önemlidir. HLH-94 tedavi protokolü uygulanmış ailevi HLH'li çocuklarda 3 yıllık yaşam oranı %51 bulunmuştur. Olguların %22'si kök hücre transplantasyonu öncesi kaybedilmiş, kök hücre transplantasyonu yapılmayan tüm olgular ölmüştür (15,16,38).

Santral sinir sistemi bulguları olan hastalarda sistemik tedaviyle birlikte intratekal tedavi verilebilmektedir. Belirtilen tedavilere yanıt alınamayan refrakter olgularda antitimosit globulin, anti-CD25 antikorları (daclizumab), anti-CD52 antikorları (alemtuzumab) veya fludarabin gibi ajanlar kullanılmış ve bazı olgularda remisyon elde edilmiştir. CH, GS ve XLP sendromda etoposid içeren tedavi protokolleri yarar sağlamaktadır, ancak bu hastalıklarda da tam kür için kök hücre transplantasyonu gerekmektedir (5,6,15).

HLH'da kök hücre transplantasyonu ilk kez 1986 yılında uygulanmış ve başarılı olmuştur. HLA uygun kardeşten yapılan transplantasyon sonuçları daha iyidir. Haploidentik veya aile dışı donörden yapılan transplantasyon başarısı daha azdır. Kordon kanı transplantasyonu ile kür sağlanmış olgular vardır. Transplantasyon sonrası yaşam %50 dolayındadır; %32 olguda evre II-IV akut GVHD, %9 olguda kronik GVHD geliştiği, transplantasyona bağlı ölümün yüksek olduğu, pulmoner ve hepatik komplikasyonlarla olguların kaybedildiği, hazırlık rejiminde daha düşük doz sitotoksik ilaç kullanımı ile sağkalımın arttığı bildirilmektedir (5,6,15,16,38).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2003 ve 2009 yılları arasında sekonder HLH tanısı alan yaşları 8 ay ile 195 ay arasında değişen, 9'u erkek ve 9'u kız toplam 18 hasta çalışmaya alındı.

HLH tanısı, "Histiocyte Society"nin belirlediği tanı kriterlerine göre konuldu (2,16).

Klinik kriterler:

1. Uzun süreli yüksek ateş
2. Splenomegali

Laboratuvar kriterler:

1. Sitopeni: Periferik kanda en az 2 seride (hemoglobin, nötrofil, trombosit) saptanan düşüklük
2. Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi
3. Ferritin 500 mikrogram/L üzerinde olması
4. NK hücre aktivitesinin azalması veya olmaması
5. Solubl CD25 yüksek olması (2400 U/ml)

Histopatolojik kriter: Kemik iliği, dalak veya lenf nodunda malignansi olmadan saptanan hemofagositoz

Bu sekiz kriterden 5'inin bulunması durumunda HLH tanısı konuldu. Familial HLH düşünülen, kardeş ölüm öyküsü olan, familial HLH'de görülen mutasyon (perforin, Munc 13-4, sintaksin) saptanan, HLH kliniği tekrarlayan ve malign hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadı.

Hastaların retrospektif olarak dosyaları incelendi. Geliş yakınmaları, öykü ve fizik muayene bulguları incelenerek özellikle ateş, peteşi, ekimoz, lenfadenomegali, hepatomegali ve splenomegali açısından değerlendirildi.

Laboratuvar bulgularından; tanı anındaki beyaz küre, nötrofil sayısı, hemoglobin ve trombosit düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, trigliserit, laktik dehidrogenaz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz,

total protein, albumin, fibrinojen ve ferritin değerleri ile tedavinin 5-7. günü çalışılan kontrol değerleri tespit edildi. Ayrıca hastalarda yapılan kemik iliği aspirasyon yaymalarında hemofagositoz olup olmadığı belirlendi. Sekonder HLH'ye neden olabilecek infeksiyonlar için kültür ve serolojik tetkikler araştırıldı. Laboratuvar tetkikleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji, Biyokimya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışıldı. Tanı kriterlerinden NK hücre aktivitesi ve solubl CD25 düzeyi teknik olanaksızlıklar nedeniyle alışılmadı.

Hastaların steril şartlar altında, lokal anestezi uygulanarak yaşa uygun özellikteki kemik iliği aspirasyon iğnesi ile aspire edilen, lam üzerine yayılarak *Wright* boyası ile boyanan, kemik iliği aspirasyon yaymaları mikroskopta x10, x40 ve x100 büyütme ile incelenerek hemofagositoz ve başka bir patoloji olup olmadığı belirlendi.

Sekonder HLH tedavisinde kullanılması önerilen; kortikosteroid, etoposid, intravenöz immunglobulin (İVİG) ve siklosporin tedavilerinden, hastalara hangi tedavilerin verildiği belirlendi.

Çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'un 22.07.2009 tarih ve 13 sayılı kararı ile onay alındı.

### **İstatistiksel Değerlendirme:**

İstatistiksel değerlendirme için SPSS for Windows 11.5 programı kullanıldı. Veriler normal dağılım gösteren değişkenlerde ortalama  $\pm$  SD, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise ortanca değerler olarak verildi. İstatistiksel analizde tanı anında saptanan laboratuvar değerler ile tedavinin 5-7. günü saptanan değerler karşılaştırılmasında Wilcoxon t testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2003 ve 2009 yılları arasında sekonder HLH tanısı alan 9'u erkek ve 9'u kız toplam 18 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların yaşları 8 ay ile 195 ay arasında, ortalama yaşı  $114 \pm 15.2$  ay olarak saptandı.

Hastaların öykü ve fizik muayenelerinde saptanan klinik bulgular Tablo 4.1 de gösterildi.

**Tablo 4.1. Hastalarda saptanan klinik bulgular**

<b>Bulgular</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ateş</b>	17	94,4
<b>Peteşi, ekimoz</b>	12	66,7
<b>Lenfadenomegali</b>	8	44,4
<b>Hepatomegali</b>	12	66,7
<b>Splenomegali</b>	12	66,7

Sekonder HLH saptanan hastaların %94.4'ünde ateş, %66.7'sinde peteşi, ekimoz, hepatomegali ve splenomegali, %44.4'ünde lenadenomegali saptandı.

Sekonder HLH tanı kriterleri içinde olan laboratuvar bulgularından sitopeni (en az 2 seride azalma), trigliserit düzeyinde artma ve/veya fibrinojen düzeyinde azalma ve ferritin düzeyinde artma saptanan hasta sayı ve oranları Tablo 4.2'de gösterildi. Hastaların 17'sinde sitopeni (%94.4), 16'sında ferritin düzeyinde artma (%88.9)ve 15'inde trigliserit düzeyinde artma ve/veya fibrinojen düzeyinde azalma (%83.3) saptandı.

**Tablo 4.2. HLH tanı kriteri olan laboratuvar bulguları**

	n	%
Sitopeni (en az iki seride)	17	94,4
Trigliserit düzeyinde artma ve/veya fibrinojen düzeyinde düşüklük	15	83,3
Ferritin düzeyinde artma	16	88,9

Sekonder HLH tanı kriterlerinden histopatolojik kriter, kemik iliği, dalak veya lenf nodunda malignansi olmadan saptanan hemofagositozdur. Hastaların hepsine kemik iliği aspirasyonu yapıldı. 18 hastanın tümünde (%100) hemofagositoz saptandı.

Hastaların tanı anındaki, sekonder HLH'nin laboratuvar kriterlerinden beyaz küre, nötrofil, hemoglobin, trombosit, trigliserit, fibrinojen ve ferritinin ortalama değerleri ile minimum ve maksimum değerleri Tablo 4.3'te gösterildi.

**Tablo 4.3. Hastaların tanı anındaki HLH tanı kriteri olan laboratuvar değerleri**

	ortalama	minumum-maksimum
Beyaz küre sayısı (/mm <sup>3</sup> )	4750±3760	1500-16500
Nötrofil sayısı (/mm <sup>3</sup> )	1707±1800	0-5600
Hemoglobin (g/dl)	9,5±0,5	4,2-13,8
Trombosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	52500±31000	15000-502000
Trigliserit (mg/dl)	303,2±29,7	108-535
Fibrinojen (mg/dl)	235±34,1	74-522
Ferritin (mikrogram/L)	3490±924	95-16189



Hastaların tanı sırasındaki ortalama beyazküre sayısının  $4750 \pm 3760/\text{mm}^3$  (1500-16500), nötrofil sayısının  $1707 \pm 1800/\text{mm}^3$  (0-5600), hemoglobin düzeyinin  $9,5 \pm 0,5$  g/dl (4,2-13,8), trombosit sayısının  $52500 \pm 31000/\text{mm}^3$  (15000-502000), serum trigliserit düzeyinin  $303,2 \pm 29,7$  mg/dl (108-535), fibrinojen düzeyinin  $235 \pm 34,1$  mg/dl (74-522), ferritin düzeyinin  $3490 \pm 924$  mikrogram/L (95-16189) olduğu saptandı.

Hastaların tanı anındaki, sekonder HLH'nin laboratuvar kriterleri dışındaki diğer laboratuvar bulgularından eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, serumda ALT, AST, LDH, total protein ve albuminin ortalama değerleri ile minimum ve maksimum değerleri Tablo 4.4'te gösterildi.

**Tablo 4.4. Hastaların tanı anındaki diğer laboratuvar değerleri**

	<b>ortalama</b>	<b>minumum-maksimum</b>
<b>Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)</b>	$47,7 \pm 13,3$	2-185
<b>C-reaktif protein (mg/dl)</b>	$8,5 \pm 2,8$	0,1-44,5
<b>LDH (mg/dl)</b>	$1578 \pm 289$	425-5070
<b>ALT (mg/dl)</b>	$103,6 \pm 15,5$	23-264
<b>AST (mg/dl)</b>	$166 \pm 35,5$	17-556
<b>Total protein (mg/dl)</b>	$6 \pm 0,2$	4,8-8,7
<b>Albumin (mg/dl)</b>	$3,2 \pm 0,1$	2,3-4,4

Hastaların tanı sırasındaki ortalama eritrosit sedimentasyon hızı  $47,7 \pm 13,3$  mm/saat (2-185), C-reaktif protein düzeyi  $8,5 \pm 2,8$  (0,1-44,5), serumdaki LDH düzeyi  $1578 \pm 289$  mg/dl (425-5070), ALT düzeyi  $103,6 \pm 15,5$  mg/dl (23-264), AST düzeyi  $166 \pm 35,5$  mg/dl (17-556), total protein düzeyi  $6 \pm 0,2$  mg/dl (4,8-8,7) ve albumin düzeyi  $3,2 \pm 0,1$  mg/dl (2,3-4,4) olarak bulundu.

Tedavinin 5-7. günü çalışılan, sekonder HLH'nin laboratuvar kriterlerinden beyaz küre, nötrofil, hemoglobin, trombosit, trigliserit ve ferritinin ortalama değerleri ile minimum ve maksimum değerleri Tablo 4.5'te gösterildi.

**Tablo 4.5. Tedavinin 5-7. günü saptanan HLH tanı kriteri olan laboratuvar değerleri**

	<b>Ortalama</b>	<b>minimum-maksimum</b>
<b>Beyaz küre sayısı (/mm<sup>3</sup>)</b>	7083±1317	2500-18100
<b>Nötrofil sayısı (/mm<sup>3</sup>)</b>	2520±1128	900-5000
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	9,6±0,6	5,7-13,1
<b>Trombosit sayısı (/mm<sup>3</sup>)</b>	345333±58635	80000-811000
<b>Trigliserit (mg/dl)</b>	124±19,6	67-180
<b>Ferritin (mikrogram/L)</b>	1029±258	373-2474

Tedavinin 5-7. günü çalışılan ortalama beyazküre sayısının 7083±1317/mm<sup>3</sup> (2500-18100), nötrofil sayısının 2520±1128/mm<sup>3</sup> (900-5000), hemoglobin düzeyinin 9,6±0,6g/dl (5,7-13,1), trombosit sayısının 345333±58635/mm<sup>3</sup> (80000-811000), serum trigliserit düzeyinin 124±19,6 mg/dl (67-180), ferritin düzeyinin 1029±258 mikrogram/L (373-2474) olduğu saptandı.

Tedavinin 5-7. günü çalışılan, sekonder HLH'nin laboratuvar kriterleri dışındaki diğer laboratuvar bulgularından eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, serumda ALT, AST, LDH, total protein ve albuminin ortalama değerleri ile minimum ve maksimum değerleri Tablo 4.6'da gösterildi.

**Tablo 4.6. Tedavinin 5-7. günü saptanan diğer laboratuvar değerleri**

	<b>Ortalama</b>	<b>minumum-maksimum</b>
<b>Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)</b>	45,2±14,4	15-125
<b>C-reaktif protein (mg/dl)</b>	1,99±1,66	0,1-15,3
<b>LDH (mg/dl)</b>	525±94	188-971
<b>ALT (mg/dl)</b>	69±20	14-252
<b>AST (mg/dl)</b>	60±14	21-177
<b>Total protein (mg/dl)</b>	7,7±0,3	6,2-9,3
<b>Albumin (mg/dl)</b>	3,7±0,1	3,2-4,3

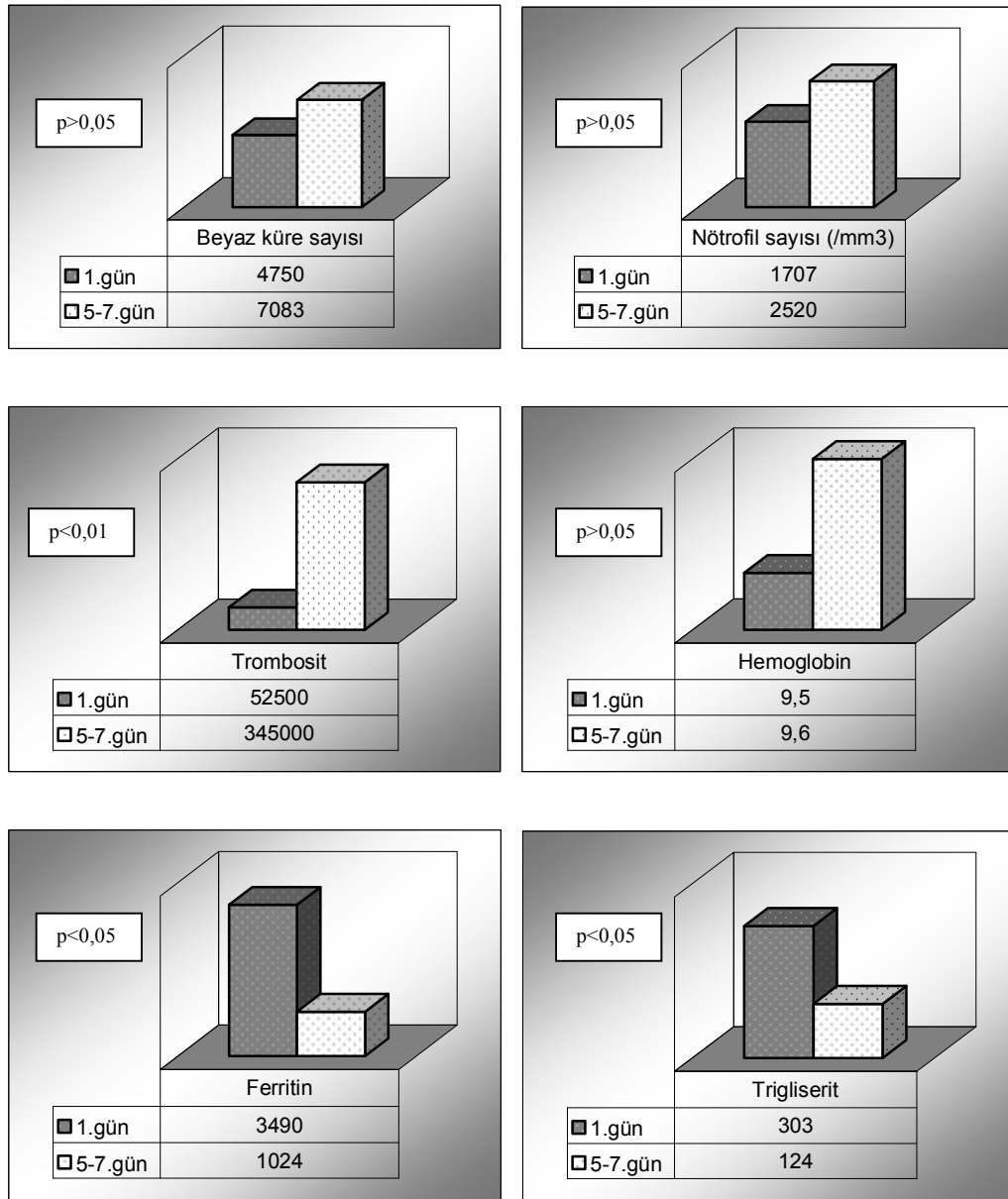
Tedavinin 5-7. günü çalışılan, diğer laboratuvar bulgularından ortalama eritrosit sedimentasyon hızı 45,2±14,4mm/saat (15-125), C-reaktif protein düzeyi 1,99±1,66 (0,1-15,3), serumdaki LDH düzeyi 525±94 mg/dl (188-971), ALT düzeyi 69±20 mg/dl (14-252), AST düzeyi 60±14mg/dl (21-177), total protein düzeyi 7,7±0,3mg/dl (6,2-9,3) ve albumin düzeyi 3,7±0,1mg/dl (3,2-4,3) olarak bulundu.

Sekonder HLH hastalarında, tanı anında saptanan tanı kriteri olan laboratuvar değerler ile tedavinin 5-7. günü saptanan değerler karşılaştırıldı (Tablo 4.7, Şekil 4.1).

**Tablo 4.7. Hastaların tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan HLH tanı kriteri olan laboratuvar değerleri**

	Tanıda (1.gün)	Tedavinin 5-7 günü	p
<b>Beyaz küre sayısı (/mm<sup>3</sup>)</b>	4750±3760	7083±1317	>0,05
<b>Nötrofil sayısı (/mm<sup>3</sup>)</b>	1707±1800	2520±1128	>0,05
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	9,5±0,5	9,6±0,6	>0,05
<b>Trombosit sayısı (/mm<sup>3</sup>)</b>	52500±31000	345333±58635	<0,01
<b>Trigliserit (mg/dl)</b>	303,2±29,7	124±19,6	<0,05
<b>Fibrinojen (mg/dl)</b>	235±34,1	-	-
<b>Ferritin (mikrogram /L)</b>	3490±924	1029±258	<0,05

Tanı anında saptanan tanı kriteri olan laboratuvar değerler ile tedavinin 5-7. günü saptanan değerler karşılaştırıldığında; ortalama beyazküre ve absöü nötrofil sayısında artma gözlenmesine karşın istatistiksel farklılık bulunmadı (>0,05), ortalama hemoglobin düzeyinde önemli değişiklik saptanmadı (>0,05), ortalama trombosit sayısının belirgin olarak arttığı görüldü (<0,01), ortalama serum trigliserit düzeyi ve ferritin düzeyinin tedavinin 5-7. günü azaldığı saptandı (<0,05, <0,05). Tedavinin 5-7. günü fibrinojen değerleri bakılmadığı için karşılaştırma yapılamadı.



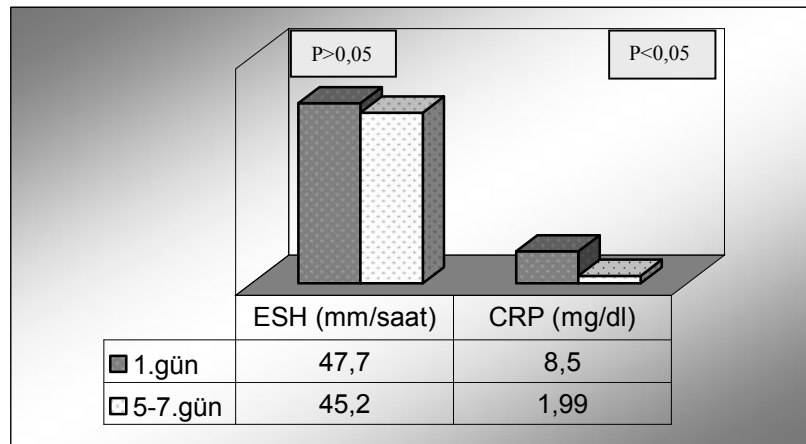
**Şekil 4.1. Hastaların tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan beyazküre, nötrofil, hemoglobin, trombosit, ferritin ve trigliserit değerleri**

Sekonder HLH hastalarında, tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan tanı kriteri dışındaki diğer laboratuvar değerleri karşılaştırıldı (Tablo 4.8, Şekil 4.2).

**Tablo 4.8. Hastaların tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan diğer laboratuvar değerleri**

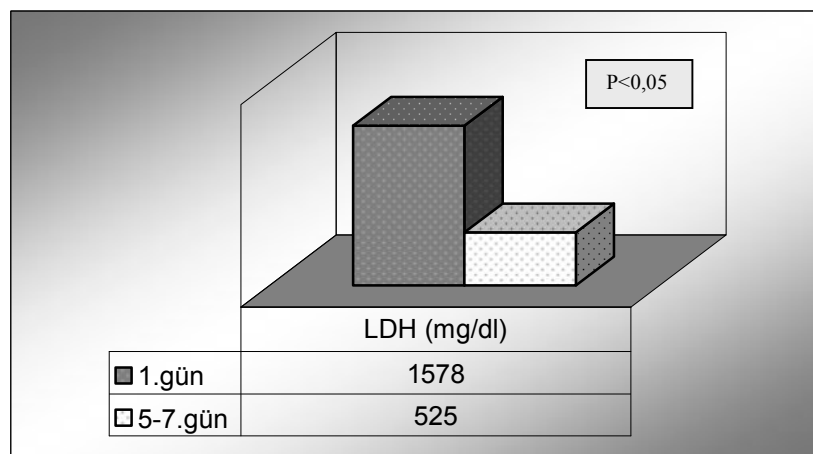
	<b>Tanıda (1.gün)</b>	<b>Tedavinin 5-7 günü</b>	<b>p</b>
<b>Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)</b>	47,7±13,3	45,2±14,4	>0,05
<b>C-reaktif protein (mg/dl)</b>	8,5±2,8	1,99±1,66	<0,05
<b>LDH (mg/dl)</b>	1578±289	525±94	<0,05
<b>ALT (mg/dl)</b>	103,6±15,5	69±20	>0,05
<b>AST (mg/dl)</b>	166±35,5	60±14	>0,05
<b>Total protein (mg/dl)</b>	6±0,2	7,7±0,3	<0,01
<b>Albumin (mg/dl)</b>	3,2±0,1	3,7±0,1	<0,05

Sekonder HLH hastalarında, tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan tanı kriteri dışındaki diğer laboratuvar değerler karşılaştırıldığında; ortalama eritrosit sedimentasyon hızında farklılık bulunmadı (>0,05), Ortalama C-reaktif protein düzeyinde azalma olduğu saptandı (<0,05) (Şekil 4.2).

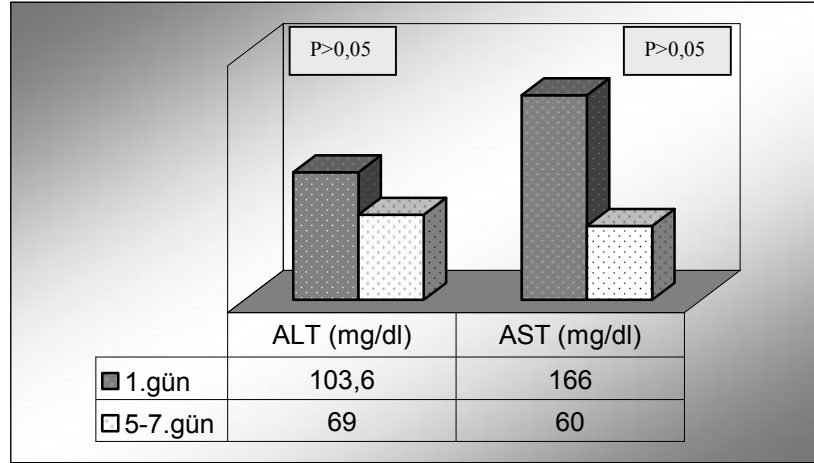


**Şekil 4.2. Hastaların tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein değerleri**

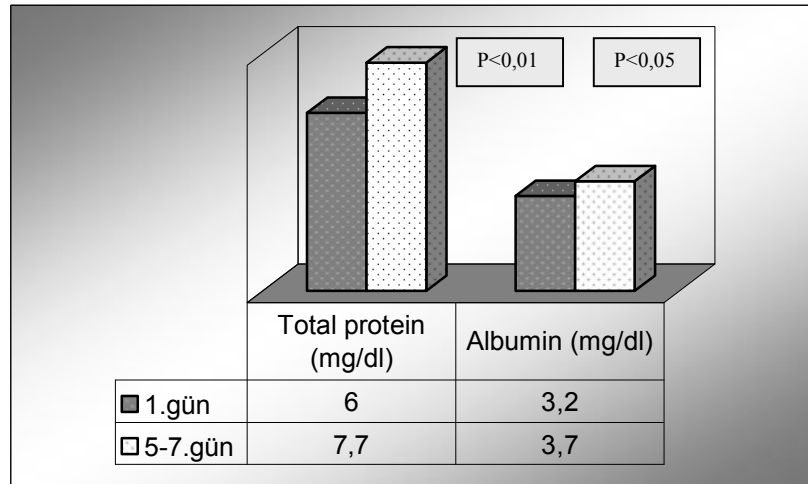
Tanı anında saptanan ortalama serum LDH düzeyinin, tedavinin 5-7. gününde azaldığı saptandı ( $<0,05$ ) (Şekil 4.3). Tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan serum ALT ve AST düzeylerinde önemli değişiklik saptanmadı ( $>0,05$ ,  $>0,05$ ) (Şekil 4.4). Ortalama serum total protein ve albumin düzeyinde belirgin yükselme saptandı ( $<0,01$ ,  $<0,05$ ) (Şekil 4.5).



**Şekil 4.3. Hastaların tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan serum laktik dehidrogenaz değerleri**



**Şekil 4.4. Hastaların tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan serum ALT ve AST değerleri**



**Şekil 4.5. Hastaların tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan serum total protein ve albumin değerleri**

Sekonder HLH saptanan hastalar etiyolojik açıdan incelendiğinde 8 hastada (% 44,4) etiyolojik neden bulunamadı. Hastaların 5'inde (% 27,7) Salmonellozis, diğer hastalarda ise Brusellozis (%5,6), Parvovirus (%5,6), EBV (%5,6), Leishmania donovani (%5,6) ve Neiseria meningitis'in (%5,6) etken olduğu saptandı. (Tablo 4.9)



**Tablo 4.9. Sekonder HLH hastalarındaki etiyolojik etkenler**

<b>Etkenler</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Nedeni bilinmeyenler</b>	8	44,4
<i>Salmonella typhi</i>	5	27,8
<i>Neisseria meningitis</i>	1	5,6
<i>Leishmania donovani</i>	1	5,6
<i>Parvovirus</i>	1	5,6
<i>EBV</i>	1	5,6
<i>Brucella sp.</i>	1	5,6

Hastalara primer hastalıklarının tedavisi ve destekleyici tedaviler uygulandı. HLH tedavisi için “Histiocyte Society”nin önerdiği HLH-2004 Protokolüne benzer Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Histiosit çalışma grubunun oluşturduğu HLH-Türk tedavi protokolünde bulunan yüksek doz metilprednisolon, intravenöz gamaglobulin, etopsid ve siklosporin ilaçlarından biri veya birkaçı hastanın durumuna göre kullanıldı. Sekonder HLH’li hastalarda kullanılan ilaçlar Tablo 4.10’da gösterildi.

Hastalardan çoğunluğu (14 hasta) YDMP ve İVİG tedavisini beraber alırken bazı hastalarda etoposid, bazı hastalarda siklosporin, bazılarında ise hem etoposid hem de siklosporin eklendi. Bir hastaya YDMP ile siklosporin, iki hastaya yalnız YDMP tedavisi verildi. Meninokoksik menenjitli olan hastaya postmortem olarak tanı konulduğu için sekonder HLH tedavisi almamıştı. Hastaların % 94,9’ünün YDMP, % 77,8’nin İVİG, %38,9’unun etoposid ve %27,8’inin siklosporin tedavisi aldığı saptandı (Tablo 4.10). YDMP tedavisi alan hastalardan 7’sine 2 ay devam edildi diğer hastaların tedavisi klinik tablonun iyi olduğu görülünce 1 ay içinde kesildi.Yedi

hastada kullanılan etaposid 4-5 doz verildi ve daha sonra devam edilmedi. Siklosporin kullanılan hastaların tedavilerine 3-5 ay devam edildi.

**Tablo 4.10. Sekonder HLH'li hastalarında kullanılan ilaçlar**

<b>İlaçlar</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Yüksek doz metilprednisolon</b>	17	94,4
<b>İViG</b>	14	77,8
<b>Etoposid</b>	7	38,9
<b>Siklosporin</b>	5	27,8
<b>Tedavi almayan</b>	1	5,6

Hastalardan 16'sı (% 88,9) tedavi sonucunda iyileşerek taburcu oldu. İlk iyileşen semptom ateşin düşmesi idi. Tedavi alan hastaların hepsinde uzun süreli yüksek ateş olmasına rağmen tedavinin birinci günü ateşin düştüğü görüldü. Postmortem Kala azar saptanan 15 aylık hastada ağır protein enerji malnütrisyonu vardı ve tedavinin birinci günü kaybedildi. Meninokoksik menenjitisi olan hastaya postmortem olarak tanı konulduğu için HLH tedavisi almamıştı.

## 5. TARTIŞMA

Hemofagositik lenfhistiositozis her iki cinsten ve tüm yaş gruplarında görülmekle beraber familial HLH'li olguların %80'i iki yaş altında görülmektedir. Sekonder HLH ise her yaşta görülebilmektedir (1-3,10,13,14). Gürgey ve arkadaşlarının sekonder HLH serisinde 18 olgunun yaşlarının 2 hafta ile 72 ay arasında olduğu bildirilmiştir (24). Gupta ve arkadaşları ise sekonder HLH'li olguların ortalama yaşını 9.1 olarak bildirmişlerdir (39). Bizim çalışmamızda hastaların 9'u erkek, 9'u kız, yaşları 8 ay ile 195 ay, ortalama yaşı  $114 \pm 15.2$  ay olarak bulundu. Bu sonuç, sekonder HLH'nin ve her yaş grubunda görülebileceğini cins ayrımı olmadığını desteklemektedir.

Familial HLH ve sekonder HLH'nin klinik ve laboratuvar bulgularının fark etmediği belirtilmektedir. En sık görülen klinik bulgular ateş, hepatomegali, splenomegali, döküntü ve lenfadenomegalidir (1-3,13,14).

Hemofagositik lenfhistiositozisin klinik bulguları ile ilgili yapılan çalışmalarda olguların çoğunda uzun süren ve tedavilere rağmen düşmeyen ateş olduğu (%60-100), %39-97'sinde hepatomegali, %35-100'üne splenomegali, %17-52'sinde lenfadenomegali ve %3-65'inde döküntü saptandığı bildirilmiştir (1-3,8,10,14,40). Bizim çalışmamızda hastaların %94.4'ünde uzun süreli düşmeyen ateş, %66.7'sinde peteşi, %66.7'sinde ekimoz, %66.7'sinde hepatomegali, %66.7'sinde splenomegali ve %44.4'ünde lenfadenomegali saptandı. İlk iyileşen semptomun ateşin normal düzeye gelmesi olduğu, hastalarda tedavinin ilk gününde ateşin düştüğü görüldü.

Hemofagositik lenfhistiositoziste laboratuvar bulguları olarak trigliserit yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü, ferritin yüksekliği, laktik dehidrogenaz yüksekliği, transaminaz ve bilirubin yüksekliği, hiponatremi, protein, albumin düşüklüğü saptanabilir. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde orta dereceli pleositoz görülebilir. PTT uzaması, fibrin yıkım ürünlerinin artışı ve kemik iliği aspirasyon yaymasında hemofagositoz saptanabilir. Hemofagositik lenfhistiositozisin laboratuvar bulguları ile ilgili yapılan çalışmalarda olguların %89-100'ünde anemi, %82-100'ünde trombositopeni, %58-87'sinde nötropeni, %59-100'ünde trigliserit yüksekliği ve %19-85'inde fibrinojen düşüklüğü olduğu bildirilmiştir (1-3,8,10,14,40). Çalışmamızda hastaların %94.4'ünde bisitopeni, %88.9'unda ferritin yüksekliği,

%83.3'ünde trigliserit düzeyinde artma ve/veya fibrinojen düzeyinde azalma saptandı. Hastaların tümünde kemik iliği aspirasyon yayma incelemesinde hemofagositoz saptandı. Hastalarımızda biyokimyasal tetkiklerden ortalama serum trigliserit düzeyi  $303,2 \pm 29,7$  mg/dl, LDH düzeyi  $1578 \pm 289$  mg/dl, ALT düzeyi  $103,6 \pm 15,5$  mg/dl ve AST düzeyi  $166 \pm 35,5$  mg/dl bulundu. Bu değerlerden yalnız trigliserit düzeyinin HLH tanı kriterleri içinde olmasına rağmen diğerlerinde normalden yüksek olduğu saptandı. Total protein düzeyi  $6 \pm 0,2$  mg/dl ve albumin düzeyi  $3,2 \pm 0,1$  mg/dl olarak bulundu. Hastalarda tanı sırasındaki ortalama eritrosit sedimentasyon hızının ( $47,7 \pm 13,3$  mm/saat) ve C-reaktif protein düzeyinin ( $8,5 \pm 2,8$  mg/dl) normalden yüksek olduğu görüldü. Bu yüksekliğin hem altta yatan infeksiyon nedeniyle hem de artmış sitokinler nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Hemofagositik lenfositosis tanı kriterleri içinde olan ferritin konusunda yapılan bir çalışmada özellikle çok yüksek düzeylerinin ( $>10000$ ) HLH için % 90 sensitivite ve % 96 spesivitesi olduğu bildirilmiştir (41). Ferritin yüksekliği HLH'li hastalarda % 70-83 bulunmuştur (39,40). Hastalarımızın %88.9'unda ferritin yüksekliği bulundu. Ortalama ferritin düzeyinin  $3490 \pm 924$  mikrogram/L (95-16189) olduğu saptandı.

Çalışmamızda HLH tanısı konulan hastaların tanı sırasındaki laboratuvar değerleri ile tedavi başladıktan sonra 5-7. gündeki laboratuvar değerleri karşılaştırılarak tedavinin erken dönemde laboratuvar değerleri üzerindeki etkisi araştırıldı. Literatürde bu şekilde yapılmış bir çalışmaya raslanmadı.

Hastalarımızda tanı anında saptanan ortalama beyazküre ve absolü nötrofil sayısının tedavinin 5-7. gününde arttığı gözlenmesine karşın istatistiksel farklılık bulunmadı ( $>0,05$ ,  $>0,05$ ). Tanı anında saptanan ortalama hemoglobin düzeyi ile tedavinin 5-7. gününde saptanan ortalama hemoglobin düzeyi arasında önemli fark bulunmadı ( $>0,05$ ). Tanı anında saptanan ortalama trombosit sayısının tedavinin 5-7. gününde belirgin olarak arttığı görüldü ( $<0,01$ ).

Tanı anında saptanan ortalama serum trigliserit düzeyi ve ferritin düzeyinin tedavinin 5-7. gününde azaldığı saptandı ( $<0,05$ ,  $<0,05$ ). Tedavinin birinci günü ile 5-7. günü çalışılan ortalama eritrosit sedimentasyon hızı arasında farklılık bulunmadı ( $>0,05$ ). Tanı anında saptanan ortalama C-reaktif protein düzeyinin tedavinin 5-7. gününde azaldığı saptandı ( $<0,05$ ). Tanı anında saptanan ortalama serum LDH

düzeşinin, tedavinin 5-7. gününde azaldığı saptandı ( $<0,05$ ). Ortalama Serum trigliserit, LDH ve ferritin düzeylerinin tedavinin 5-7. gününde yaklaşık 1/3 oranında azaldığı görüldü. Tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan serum ALT ve AST düzeylerinde önemli değişiklik saptanmadı ( $>0,05$ ,  $>0,05$ ). Tanı anında saptanan ortalama serum total protein ve albumin düzeyinin tedavinin 5-7. gününde belirgin arttığı saptandı ( $<0,01$ ,  $<0,05$ ).

Çalışmamızda tanı kriterlerinden olan trigliserit ve ferritin düzeyinin önce yüksek iken sonra azalması, tanı kriteri olarak önemini göstermektedir. Ancak tanı kriteri olmayan C-reaktif protein değeri ve LDH düzeyinin tanı anında yüksek olup daha sonra azalması da dikkate alınması gerekmektedir. Ayrıca tanı anında düşük olan ve tedaviden sonra yükselen serum total protein ve albumin düzeyinin de dikkat çekici olduğu görülmüştür.

Kritik hastalığı olan hastalarda düşük albumin düzeyinin kötü gidişle sonuçlandığı, ağır hastalarda albumin düzeyinin düştüğü, kapiller kaçış yanında yüksek sitokin düzeyinin gen transkripsiyonunu azaltarak albumin düzeyinde düşmeye neden olduğu bildirilmiştir (42). HLH'li hastalarda total protein ve albumin düzeylerinin düşük olması ve tedavinin 5-7.günü artmasını, yüksek sitokin düzeyi olan HLH'li hastalarda albumin sentezinin azalması sitokin düzeyi azalınca albumin sentezinin düzelmesi şeklinde yorumlanabilir.

Sekonder HLH viral, bakteriyel, protozoal, mantar ve paraziter hastalıklar yanı sıra malignansi, radikal stres, metabolik hastalıklar, immun yetmezlik ve kollagen doku hastalığına bağlı da gelişebilir. Ülkemizde sekonder HLH'ye neden olan primer infeksiyöz etken bir çalışmada CMV, diğer bir çalışmada EBV olarak saptanmıştır. Malign hastalıklardan lenfoma daha çok erişkin çağda HLH'ye yol açmakta, çocuklarda daha çok lösemiler ve büyük hücreli anaplastik lenfomalarda HLH gelişmektedir. Lizinürik protein intoleransı ve multiple sulfataz eksikliği gibi metabolik hastalıklarda biriken metabolik ürünler akkiz HLH'ye neden olabilmektedir. Kollagen doku hastalıklarında makrofaj aktivasyon sendromu adı verilen tablo gelişebilmekte ve çok kısa sürede ortaya çıkan, ağır klinik bulgularla hayatı tehdit etmektedir. Sistemik lupus eritematozis, juvenil idiopatik artrit, Still hastalığı, Castleman hastalığı, Kikuchi hastalığı, sistemik skleroz, dermatomiyozit, mikst kollagen doku hastalığı, Sjögren sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı,

Kawasaki hastalığı, poliarteritis nodoza, sarkoidoz ve sitofajik histiositik pannikülit gibi otoimmün hastalıklarda sekonder HLH görülebilir (1-6,11-15, 21,19,30).

Pediyatrik Hematoloji Derneği, Türk Histiosit grubunun 6 merkezden gelen sonuçlarına göre; sekonder HLH'ye neden olan hastalıklardan en fazla lösemiye sekonder HLH geliştiği, infeksiyonlardan ise en çok %11.8 oranında EBV'nin neden olduğu görülmektedir (30).

Çalışmamızda sekonder HLH saptanan hastalar etiyolojik açıdan incelendiğinde 8 hastada (%44.4) etiyolojik etken bulunamadı. Bu hastalarda kollejen doku hastalığı, malignansi ve metabolik hastalık yoktu. Büyük olasılıkla infeksiyon düşündüğümüz bu hastalarda infeksiyon etkeni saptanamadı. Hastaların % 27,7'sinde Salmonellozis, %5,6'inde Brusellozis, %5,6'inde Parvovirus, %5,6'inde EBV, %5,6'inde Leishmania donovani ve %5,6'inde Neiseria meningitis etken olarak saptandı. Salmonellozis tanısı alan hastalar yakın tarihler içinde Kütahya'dan gelen hastalardı.

Hemofagositik lenfohistiositozis tedavisinde "Histiocyte Society" 1994 yılında HLH-94 protokolü geliştirmiş daha sonra 2004 yılında modifiye edilmiştir. Bu tedavi deksametazon, VP-16 (etaposid), siklosporin ve intratekal metotreksat ile prednisolon içermekte, protokolünün ilk 8 haftalık tedavisinin verilerek takip edilmesi, eğer reaktivasyon varsa familyal HLH düşünülerek tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Familyal HLH tanısı alan hastaların tedavisi kemik iliği nakli için uygun donör bulununcaya kadar devam etmektedir (2,10,15,16,38)

IV. Ulusal Pediyatrik Hematoloji Kongresinde, Türk Histiosit Grubu kurulmuştur. Türk Histiosit grubu HLH-94 protokolünü esas alarak, deksametazon yerine yüksek doz metil prednisolon ve İVİG eklenmesi ile "HLH Türk tedavi protokolü" oluşturulmuştur (19,31).

HLH tedavisinde ilk hedef hiperinflamasyonun, sitokin fırtınasının baskılanması, ikinci hedef ise olayı tetikleyen etkenlerin ortadan kaldırılmasıdır. Sekonder HLH'de primer etkenin düzeltilmesi veya tedavi edilmesiyle HLH bulguları düzelebilmektedir. Ancak klinik bulgular HLH nedeniyle ilerliyorsa intravenöz immunglobulin, steroid veya cyclosporin A ve etoposid gibi ilaçlar kullanılmaktadır (5,6,15,16,38).

Çalışmamızda hastaların çoğunluğu (%77.8) YDMP ve İVİG tedavisini beraber alırken bazı hastalarda etoposid, bazı hastalarda siklosporin, bazılarında ise hem etoposid hem de siklosporin eklendi. Bir hastaya YDMP ile siklosporin, iki hastaya yalnız YDMP tedavisi verildi. Meninokoksik menenjitisi olan hastaya postmortem olarak tanı konulduğu için sekonder HLH tedavisi alamadı. Hastaların % 94,9'ünün YDMP, % 77,8'nin İVİG, %38,9'unun etoposid ve %27,8'inin siklosporin tedavisi aldı.

Sekonder HLH tedavisinde standart bir protokol mevcut olsa da klinik bulguların çok değişken olması ve bazı olguların yalnızca altta yatan hastalığının tedavi edilmesi ile klinik bulgularının düzelebilmesi nedeniyle her hastaya hastanın özelliklerine göre tedavi verilmesi gerekmektedir. Tedavide öncelikle altta yatan hastalığın tedavisi, sonra sitokin artışını engellemek için yüksek doz steroid tedavisi, eğer etken olarak özellikle viral bir infeksiyon düşünülüyorsa İVİG tedavisi önerilebilir. Ayrıca ağır klinik tablo varlığında ve EBV infeksiyonu saptanmışsa etoposid ve siklosporin eklenebilir. Bu düşünce ile hastalarımıza daha çok YDMP ve İVİG tedavisi uyguladık.

Familiyal HLH olgular, özellikle bir yaşın altındaki çocuklarda klinik çok ağır seyreder ve etkin tedavi yapılmazsa bu olgular kısa süre içinde kanama, sepsis, multiorgan yetmezliği ve nörolojik bulgularla kaybedilir. Familiyal HLH'li çocuklarda 3 yıllık yaşam oranı %51 bulunmuştur. Sekonder HLH prognozunu belirleyen geniş serili bir çalışma olmamakla beraber %29-50 mortalite bildirilmiştir. Özellikle EBV'ye bağlı HLH fatal seyretmektedir (8,24,39).

Çalışmamızda hastalardan birine postmortem tanı konuldu, visseral leismaniazis tanısı alan bir hasta tedavinin ilk günü kaybedildi. 16 hasta (%88,9) tedavi sonucunda iyileşerek taburcu oldu.

Sonuç olarak, uzun süreli ateş, sitopeni ve hepatosplenomegali saptanan hastalarda HLH düşünülmeli ve kemik iliği aspirasyonu yapılarak HLH araştırılmalıdır. Düşünülmediği için HLH tanısı atlanabilmektedir. HLH tanısı konulan hastalara uygun tedavi verildiğinde hastalarının çoğunda kısa sürede klinik bulguların düzelebileceği unutulmamalıdır.

## 6. SONUÇLAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, 2003 ve 2009 yılları arasında sekonder HLH tanısı alan 9'u erkek, 9'u kız, ortalama yaşı  $114\pm 15.2$  ay olan toplam 18 hasta çalışmaya alındı. Hastaların öykü ve fizik muayenelerinde saptanan klinik bulgular, laboratuvar bulguları, HLH'ye neden olan etkenler ve tedavisi araştırılarak aşağıdaki sonuçlara varıldı.

1. Sekonder HLH saptanan hastaların %94.4'ünde ateş, %66.7'sinde peteşi, ekimoz, hepatomegali ve splenomegali, %44.4'ünde lenfadenomegali saptandı.
2. Sekonder HLH tanı kriterleri içinde olan laboratuvar bulgularından hastaların %94.4'ünde sitopeni, %88.9'unda ferritin yüksekliği, %83.3'ünde trigliserit düzeyinde artma ve/veya fibrinojen düzeyinde azalma saptandı.
3. Hastaların tümünde kemik iliği aspirasyon yayma incelemesinde hemofagositoz saptandı.
4. Hastaların tanı sırasındaki ortalama beyazküre sayısının  $4750\pm 3760/\text{mm}^3$ , nötrofil sayısının  $1707\pm 1800 /\text{mm}^3$ , hemoglobin düzeyinin  $9,5\pm 0,5$  g/dl, trombosit sayısının  $52500\pm 31000/\text{mm}^3$ , serum trigliserit düzeyinin  $303,2\pm 29,7$  mg/dl, fibrinojen düzeyinin  $235\pm 34,1$  mg/dl, ferritin düzeyinin  $3490\pm 924$  mikrogram/L olduğu saptandı.
5. Hastalarda tanı sırasındaki ortalama eritrosit sedimentasyon hızı  $47,7\pm 13,3$  mm/saat, C-reaktif protein düzeyi  $8,5\pm 2,8$  mg/dl, serumdaki LDH düzeyi  $1578\pm 289$  mg/dl, ALT düzeyi  $103,6\pm 15,5$  mg/dl, AST düzeyi  $166\pm 35,5$  mg/dl, total protein düzeyi  $6\pm 0,2$  mg/dl ve albumin düzeyi  $3,2\pm 0,1$  mg/dl olarak bulundu.
6. Tedavinin 5-7. günü çalışılan, ortalama beyazküre sayısının  $7083\pm 1317/\text{mm}^3$ , nötrofil sayısının  $2520\pm 1128/\text{mm}^3$ , hemoglobin düzeyinin  $9,6\pm 0,6$ g/dl , trombosit



sayısının  $345333 \pm 58635/\text{mm}^3$ , serum trigliserit düzeyinin  $124 \pm 19,6$  mg/dl, ferritin düzeyinin  $1029 \pm 258$  mikrogram/L olduğu saptandı.

7. Tedavinin 5-7. günü çalışılan, ortalama eritrosit sedimentasyon hızı  $45,2 \pm 14,4$  mm/saat, C-reaktif protein düzeyi  $1,99 \pm 1,66$  mg/dl, serumdaki LDH düzeyi  $525 \pm 94$  mg/dl, ALT düzeyi  $69 \pm 20$  mg/dl, AST düzeyi  $60 \pm 14$  mg/dl, total protein düzeyi  $7,7 \pm 0,3$  mg/dl ve albumin düzeyi  $3,7 \pm 0,1$  mg/dl olarak bulundu.
8. Tanı anında saptanan ortalama beyazküre ve absölü nötrofil sayısının tedavinin 5-7. gününde arttığı gözlenmesine karşın istatistiksel farklılık bulunmadı ( $>0,05$ ,  $>0,05$ ).
9. Tanı anında saptanan ortalama hemoglobin düzeyi ile tedavinin 5-7. gününde saptanan ortalama hemoglobin düzeyi arasında önemli fark bulunmadı ( $>0,05$ ).
10. Tanı anında saptanan ortalama trombosit sayısının tedavinin 5-7. gününde belirgin olarak arttığı görüldü ( $<0,01$ ).
11. Tanı anında saptanan ortalama serum trigliserit düzeyi ve ferritin düzeyinin tedavinin 5-7. gününde azaldığı saptandı ( $<0,05$ ,  $<0,05$ ).
12. Tedavinin birinci günü ile 5-7. günü çalışılan ortalama eritrosit sedimentasyon hızı arasında farklılık bulunmadı ( $>0,05$ ).
13. Tanı anında saptanan ortalama C-reaktif protein düzeyinin tedavinin 5-7. gününde azaldığı saptandı ( $<0,05$ ).
14. Tanı anında saptanan ortalama serum LDH düzeyinin, tedavinin 5-7. gününde azaldığı saptandı ( $<0,05$ ).
15. Tanı anında ve tedavinin 5-7. günü saptanan serum ALT ve AST düzeylerinde önemli değişiklik saptanmadı ( $>0,05$ ,  $>0,05$ ).
16. Tanı anında saptanan ortalama serum total protein ve albumin düzeyinin tedavinin 5-7. gününde belirgin arttığı saptandı ( $<0,01$ ,  $<0,05$ ).

- 17.** Sekonder HLH saptanan hastalar etiyolojik açıdan incelendiğinde 8 hastada (% 44,4) etiyolojik etken bulunamadı. Hastaların 5'inde (% 27,7) Salmonellozis, diğer hastalarda ise Brusellozis (%5,6), Parvovirus (%5,6), EBV (%5,6), Leishmania donovani (%5,6) ve Neiseria meningitis'in (%5,6) etken olduğu saptandı.
- 18.** Hastaların % 94,9'ünün YDMP, % 77,8'nin İVİG, %38,9'unun etoposid ve %27,8'inin siklosporin tedavisi aldığı saptandı.
- 19.** Hastalardan 16'sı (%88,9) tedavi sonucunda iyileşerek taburcu oldu. İlk iyileşen semptomun ateşin düşmesi olduğu saptandı.

## KAYNAKLAR

1. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *European Journal of Pediatrics*, 1983; 140: 221-30.
2. Henter JI, Elinder G, Öst A, and the FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991;18: 29-33.
3. Arico M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Diagnosis, Treatment and Prognostic Factors. Report of 122 Children from the International Registry. *Leukemia* 1996; 10: 197-203.
4. Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *Journal of Pediatrics*, 1997; 130: 352-7.
5. Devecioğlu Ö. Sarıbeyoğlu E. Çocukluk Çağında Hemofagositik Lenfositosis. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009;5(1):64-71.
6. Ören H. Hemofagositik Sendrom. 10. Mezuniyet sonrası eğitim kursu kitapçığı, 33. Ulusal Hematoloji kongresi, Ankara 2007;29-34.
7. Ramanan AV, Baildam EM, Wynn RF. Macrophage activation syndrome is hemophagocytic lymphohistiocytosis-need for the right terminology. *Journal of Rheumatology* 2002; 29: 1105.
8. Janka G, Elinder G, Imashuku S, Schneider M, Henter JI. Infection- and Malignancy-Associated Hemophagocytic Syndromes: Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 435-44.
9. Dufourcq-Lagelouse R, Pastural E, Barrat FJ, Feldmann J, Le Deist F, Fischer A, De Saint Basile G. Genetic basis of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome. *International Journal of Molecular Medicine* 1999; 4: 127-33.
10. Henter JI and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group. Treatment protocol of the second international HLH study. Sweden 2004.
11. Dinleyici EC, Bor O, Kiremitci A, Aksit MA. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with meningococemia. *Pediatric Hematology and Oncology* 2006; 23: 683-6.

12. Pramanik S, Pal P, Das PK, Chakrabarty S, Bhattacharya A, Banerjee S. Reactive haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Indian J Pediatr.* 2009; 76: 643-5.
13. Shahlaee AH, Arceci R. Histiocytic disorders. In: Arceci R, Hann IM, Smith OP, editors. *Pediatric Hematology.* 3th ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, Inc; 2006: 340-59.
14. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood reviews* 2007;21: 245-53.
15. Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2004; 124: 4-14.
16. Henter JI, Samuelsson-Horne AC, Aricò M, et al. Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with HLH-94 Immuno-Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100: 2367-73.
17. Favara BE, Feller AC, Pauli M et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157-66.
18. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1979; 44: 993-1002.
19. Bör Ö. Hemofagositik lenfohistiyositozis. *Güncel Pediatri* 2004; 2: 113-6.
20. Osugi Y, Hara J, Tagawa S. et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89: 4100-3.
21. Teruya-Feldstein J, Setsuda J, Yao X, Kingma DW, Straus S, Tosato G, Jaffe S. MIP-1  $\alpha$  expression in tissues from patients with hemophagocytic syndrome. *Laboratory Investigation*, 1999; 79: 1583-90.
22. Schneider EM, Lorenz I, Müller-Rosenberger M, Steinbach G, Kron M, Janka-Schaub GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytolysis but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis. *Blood* 2002; 100: 2891-98.
23. Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood* 1989; 73: 1228-32.

24. Gurgey A, Secmeer G, Tavil B, Ceyhan M, Kuskonmaz B, Cengiz B, Ozen H, Kara A, Cetin M, Gumruk F. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J.*2005;24:1116-7.
25. Henter JI, Aricò M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (Primary HLH). *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 417-33.
26. Ericson KG, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, et al. Spectrum of Perforin Gene Mutations in Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 590-7.
27. Henter JI, Elinder G, Söder O, et al. Incidence and Clinical Features of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1991;80: 428.
28. Feldmann, J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc 13-4 is Essential for Cytolytic Granules Fusion and is Mutated in a Form of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 2002; 115: 461-73.
29. Sung L, King SM, Carcao M, Trebo M, Weitzman SS. Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 24: 550-4.
30. Fisman DN. Hemophagocytic Syndromes and Infection. *Emerg Infect Dis.* 2000; 6: 601-8.
31. Celkan T, Patiroğlu T, Özyürek E, Bör Ö, Çalışkan Ü, Fışgın T. Sekonder lenfositik hemofagositoz ulusal veriler (6 merkezli çalışma). *Turkish Journal of Haematology (supplement)* 2004; 21: 171.
32. Henter JI. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)- Symptoms, signs and diagnosis of a rapidly fatal childhood disease. [www.histio.org/society/HLH/henter1.shtml](http://www.histio.org/society/HLH/henter1.shtml) 2004.
33. Henter JI, Elinder G, Söder O, et al. Incidence and Clinical Features of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1991;80: 428.
34. Janka G. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 95–109.

35. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, Viola S, Martini A. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005; 146: 598-604.
36. Listinsky CM. Common reactive erythrophagocytosis in axillary lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 189-92.
37. Suster S, Hilsenbeck S, Rywlin AM. Reactive histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in hematopoietic organs: a reevaluation of the benign hemophagocytic proliferations. *Hum Pathol*. 1988; 19: 705-12.
38. Henter JJ, Arico M, Egeler M, et al. HLH- 94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 342-47.
39. Gupta AA, Tyrrell P, Valani R, Benseler S, Abdelhaleem M, Weitzman S. Experience With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome at a Single Institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:81-4.
40. Janka GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology* 2005; 10: 104-7.
41. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:1227-35.
42. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *British journal Anaesthesia* 2000; 85: 599-610.