

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK HEMATOLOJİ ÜNİTESİ'NDE İZLENEN FAMILİYAL
HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ HASTALARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burçin BEKEN

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2013**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK HEMATOLOJİ ÜNİTESİ'NDE İZLENEN FAMILİYAL
HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ HASTALARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burçin BEKEN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ş. SELİN AYTAÇ**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı; tez danışmanım Doç Dr. Ş. Selin AYTAÇ'a ve uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren ve örnek aldığım Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Bölümü öğretim üyeleri Prof. Dr. Fatma GÜMRÜK, Prof. Dr. Mualla ÇETİN, Prof Dr. Murat TUNCER, Prof. Dr. Duygu UÇKAN, Doç. Dr. Barış KUŞKONMAZ, Doç. Dr. Şule ÜNAL ve Doç. Dr. Betül TAVİL'e, tezimle ilgili verilere ulaşmamda benden yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Günay BALTA'ya, Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. Hasan ÖZEN'e, bu günlere gelmemde büyük emeği olan aileme, desteğini ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim eşime ve mutluluk kaynağım olan oğlum Mert'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burçin BEKEN

Ankara 2013

ÖZET

BEKEN B. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Ünitesi'nde izlenen familial hemofagositik lenfhistiyositoz hastalarının değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013. Familial hemofagositik lenfhistiyositoz (FHL), otozomal resesif kalıtılan, kontrolsüz ve yetersiz immun yanıt ile karakterize bir hastalıktır. Altta yatan patoloji sitotoksik T lenfosit ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin öldürme fonksiyonundaki bozukluk olup tek küratif tedavi seçeneği hematopoetik kök hücre naklidir. Bu çalışmada; Kasım 1994 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Ünitesi'nde FHL tanısı konan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesi, hastaların tedavi yanıtı, prognoz ve sağkalımlarına etki edebilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Hastaların ortanca tanı yaşı 18 ay olup, mutasyon çalışılan 37 hastanın 11'inde UNC13D, 10'unda PRF1, üçünde STX11 geninde mutasyon saptanmıştır. Tanı anında hastaların %44'ünde SSS tutulumu olup toplam beş hastada da spinal kord tutulumu gelişmiştir. HLH-1994 ve HLH-2004 tedavi protokolleri ile 24 hasta, ortanca 76 günde (dağılım:15-705 gün) remisyona girmiştir. Remisyona girme süresi üzerine etkili olabilecek faktörler incelendiğinde, ferritinin 1500 mg/dL'nin üzerinde olmasının remisyona girme süresini 3.1 kat uzattığı görülmüştür. Hastalar tanı aldıkları yaşa göre [Grup 1 (0-24 ay) ve Grup 2 (>24 ay)] iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında; Grup 1'deki hastaların tanı anında ferritin ve AST değerlerinin daha yüksek; lökosit, fibrinojen değerlerinin ve beş yıllık sağkalım oranlarının ise daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca Grup 1'deki hastalardan hepatik tutulumu olan hastaların beş yıllık sağkalım oranları da hepatik tutulum olmayan hastalardan daha düşük saptanmıştır. On sekiz (%32) hastaya hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmıştır ve HKHN yapılan hastalarda beş yıllık sağkalım oranı %44 olarak bulunmuştur. Tüm gruptaki hastaların beş yıllık sağkalım oranı ise %25'tir.

Sonuç olarak; FHL'nin ölümcül seyirli bir hastalık olduğu ve tek küratif tedavi seçeneğinin HKHN olduğu görülmüştür. FHL düşünülen hastalarda genetik

Çalışma vakit kaybetmeden yapılmalı, hastalar spinal kord tutulumu açısından daha detaylı incelenmeli, iki yaş ve altındaki hastalar, tanı anındaki ferritin değeri 1500 mg/dL'nin üzerinde olan hastalar ve ayrıca spinal kord, kemik iliği ya da hepatik tutulumu olan hastalar prognoz açısından riskli grupta değerlendirilerek tedaviye gecikmeden başlanmalıdır. FHL tanısı mutasyon çalışmalarıyla kesinleştirildikten sonra derhal uygun donör aranmaya başlanmalı ve hastalar remisyona girer girmez HKHN'ne yönlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Familyal hemofagositik lenfohistiyositoz, hematopoetik kök hücre nakli, spinal kord tutulumu.

ABSTRACT

BEKEN B. The evaluation of hemophagocytic lymphohistiocytosis patients followed in Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital, Pediatric Hematology Unit. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2013. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) is an autosomal recessive, life-threatening condition characterized by deficient immune response. The major underlying defect in FHL is impaired Natural Killer (NK) cell and T lymphocyte degranulation and/or cytotoxicity, and the only curative treatment is hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). In this study, we aimed to evaluate the FHL patients' clinical and laboratory findings, factors affecting the response to treatment, prognosis and survival. A retrospective analysis was performed on 57 patients diagnosed with FHL at Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Pediatric Hematology Unit, between November 1994 and December 2012. Median age of these patient's was 18 months. Mutation analysis were performed in 37 patients and of these, 11 had UNC13D, 10 had PRF1 and three had STX11 gene mutation. Fourty four percent of the patients had central nervous system (CNS) involvement on admission and spinal cord involvement was also seen on five patients. Remission was achieved in 24 patients with the treatment protocols, HLH-1994 and HLH-2004, in a median time of 76 days (minimum-maximum:15-705 days). When factors affecting the remission time were evaluated, remission time was prolonged 3.1 times in patients with ferritin level ≥ 1500 mg/dL. When patients were grouped according to their ages [Group 1 (0-24 months) and Group 2 (>24 months)]; patients in Group 1 had higher ferritin and AST levels whereas lower leukocyte and fibrinogen levels. Survival rate was also lower in these patients. In Group 1, survival rates were lower in patients with hepatic involvement. HSCT was performed in 18 patients (%32) and five year survival rate was %44.

In conclusion, FHL is a disease with high mortality rates and the only curative treatment is HSCT. When FHL is suspected, genetic studies should be done and not only CNS but also spinal cord imaging should be performed as well. Treatment must be started immediately in patients who has poor prognostic factors

including, age above two years, ferritin level above 1500 mg/dL, and spinal cord, bone marrow or hepatic involvement. After FHL is diagnosed with genetic studies, donor search for HSCT must be started and HSCT should be performed as soon as possible after the remission.

Key words: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, hematopoietic stem cell transplantation, spinal cord involvement.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. FHL’de Patofizyoloji	6
2.3. FHL’nin Moleküler Temeli	11
2.4. İnsidans ve Epidemiyoloji	13
2.5. Klinik Bulgular	14
2.6. Laboratuvar Bulguları.....	16
2.7. Tanı Kriterleri	17
2.8. Patoloji	19
2.9. Tedavi	21
2.10. Prognoz	24
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	27
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	27
4.2. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulguları	28
4.3. Hastaların Tanı Yaşına Göre Klinik Bulguları, Laboratuvar Bulguları Ve Sağkalımlarının Karşılaştırılması.....	36
4.4. Tanı Anında SSS Tutulumuna Göre Hastaların Klinik Bulguları, Laboratuvar Bulguları Ve Sağkalımlarının Karşılaştırılması	41
4.5. Hastaların Mutasyon Durumuna Göre Klinik Bulguları, Laboratuvar Bulguları Ve Sağkalımlarının Karşılaştırılması.....	44

4.6. Hastaların İzlem, Prognoz ve Sağkalımları	48
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	69
7. KAYNAKLAR	72
8. EKLER.....	87

KISALTMALAR

AIDS	: Akkiz immün yetmezlik sendromu
ALS	: Absolü lenfosit sayısı
ALT	: Alanin amino transferaz
AMS	: Absolü monosit sayısı
ANS	: Absolü nütrofil sayısı
AOSD	: Erişkin başlangıçlı Still hastalığı
aPTT	: Aktive parsiyal tromboplastin zamanı
AST	: Aspartat amino transferaz
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
Ca ⁺²	: Kalsiyum
CHS	: Chediak-Higashi sendromu
EBV	: Ebstein Barr virus
FasL	: Fas-ligand
FHL	: Familyal hemofagositik lenfohistiyositoz
GHLH	: Genetik hemofagositik lenfohistiyositoz
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
GS-2	: Griselli sendromu 2
Hb	: Hemoglobin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HF	: Hemofagositoz
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HLH	: Hemofagositik lenfohistiyositoz
HPS-2	: Hermanski Pudlak sendromu-2
IFN- γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
ITK	: İnterlökin-2-inducible T cell kinase
KİBAS	: Kafa içi basınç artışı sendromu
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LHH	: Lagerhans hücreli histiyositoz

MAS	: Makrofaj aktivasyon sendromu
MHC	: Majör histokompetibilite kompleks
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
NK	: Doğal öldürücü hücreler
PTZ	: Protrombin zamanı
SAP	: <i>Signaling lymphocytic activation molecule</i> asosiye protein
sCD25	: Çözünür IL-2 reseptör alfa zincir
SCID	: Ağır kombine immün yetmezlik sendromu
sIL-2r	: Çözünür IL-2 reseptör
SNARE	: Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein reseptör
soJIA	: Sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit
SSS	: Santral sinir sistemi
STL	: Sitotoksik T lenfositler
STXBP2	: Syntaxin-binding protein-2
Th	: T helper
TNF- α	: Tümör nekrozu faktör alfa
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
XIAP	: X-linked inhibitor of apoptosis
XLP	: X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Perforin/granzim hücre ölüm yolağı	10
Şekil 2. Sitotoksik T lenfosit fonksiyon defektlerinin şematik gösterimi	13
Şekil 3. HLH hastalarında tedavi yaklaşımı	23
Şekil 4. Mutasyon çalışılan hastaların mutasyon dağılımları	28
Şekil 5. Türkiye haritasında, bölgelere göre FHL mutasyonlarının dağılımı.....	30
Şekil 6. Hastaların tanı anındaki klinik bulguları	31
Şekil 7. Hastaların tanı yaşına göre beş yıllık sağkalım oranları.....	40
Şekil 8. İki yaş ve altında tanı alan hastaların hepatik tutulumuna göre beş yıllık sağkalım oranları.....	41
Şekil 9. Tanı anında SSS tutulumuna göre hastaların beş yıllık sağkalım oranları	44
Şekil 10. Hastaların mutasyon durumuna göre beş yıllık sağkalım oranları	47
Şekil 11. Hastaların aldıkları tedavi protokolüne göre beş yıllık sağkalımları	49
Şekil 12. Tüm hasta grubundaki 5 yıllık sağkalım oranı	50
Şekil 13. Hastaların HKHN yapılma durumuna göre beş yıllık sağkalım oranları	54
Şekil 14. Çalışmadaki 57 hastanın tanıdan itibaren izlemi.....	55
Şekil 15. Hastalarımızın tanı anındaki klinik bulgularının, uluslararası FHL çalışma grubu ile karşılaştırılması	59

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. HLH sınıflandırılması.....	5
Tablo 2. HLH-1994 tanı kriterleri.....	17
Tablo 3. HLH-2004 tanı kriterleri.....	18
Tablo 4. Yenilenmiş HLH tanı kriterleri, 2009.....	19
Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	29
Tablo 6. Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri.....	32
Tablo 7. SSS tutulumu olan hastaların klinik, radyolojik ve BOS inceleme sonuçlarına göre değerlendirilmesi	34
Tablo 8. Spinal kord tutulumu olan hastaların klinik özellikleri	35
Tablo 9. Tanıda ve izlemde SSS tutulumu olan hastaların kranial tomografi bulguları	36
Tablo 10. Tanıda ve izlemde SSS tutulumu olan hastaların kranial MRG bulguları.....	36
Tablo 11. Tanı yaşına göre hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması.....	38
Tablo 12. Tanı yaşına göre hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	39
Tablo 13. Tanı anında SSS tutulumuna göre hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması.....	42
Tablo 14. Tanı anında SSS tutulumuna göre hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	43
Tablo 15. Hastaların mutasyon durumuna göre klinik bulgularının karşılaştırılması.....	45
Tablo 16. Hastaların mutasyon durumuna göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	46
Tablo 17. HKHN yapılan 18 hastanın klinik özellikleri	52

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH) kontrolsüz ve yetersiz immün yanıt ile karakterize klinik bir sendrom olup majör bulguları arasında ateş, bisitopeni ve splenomegali bulunmaktadır. Genetik ve kazanılmış HLH olarak ikiye ayrılmaktadır.

Genetik HLH'nin bir alt sınıfında yer alan familial hemofagositik lenfhistiyositoz (FHL) otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olup, şimdiye kadar gösterilebilen mutasyonlara göre beş tipi tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar; PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2 (UNC18B) genlerindeki mutasyonlar ve dokuzuncu kromozomun uzun kolunda (9q21.3-q22) lokalize olduğu bilinen ancak henüz geni belirlenememiş olan mutasyondur. Akraba evliliğinin yüksek olduğu ülkemizde tanı konulan hastaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Tedavisiz mortalitesi oldukça yüksek olan bu hastalıkta erken tanı konulması, kemoterapi ve immünespresif tedavi verilmesi, hastalar remisyona girer girmez hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılması sağ kalımı artırmaktadır.

Bu çalışmada; Kasım 1994 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Ünitesi'nde FHL tanısı konan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesi, hastaların tedavi yanıtı, prognoz ve sağkalımlarına etki edebilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), çoğunlukla enfeksiyon ajanlarının tetiklediği, kontrolsüz ve etkisiz bir immün yanıtın yol açtığı hiperinflamasyon ile karakterize, hayatı tehdit edici bir klinik sendromdur. HLH' ye yol açan durum altında yatan bir genetik defekt olabileceği gibi, çok çeşitli edinsel nedenler de olabilir (1).

Histiyositler, morfolojik olarak birbirine benzeyen, monosit, makrofaj ve dendritik hücreleri içeren bir grup immün hücre topluluğudur. Bu hücre grubundaki hastalıklar 1987 yılında "Histiyosit Çalışma Grubu" tarafından; Lagerhans hücreli histiyositoz (LHH), non-Langerhans hücreli histiyositoz ve malign histiyositik hastalıklar olarak üç gruba ayrılmıştır (2). Bu sınıflandırma 1997 yılında yapılan değişiklikler ile günümüzde kullanılan şeklini almıştır (3);

- Dendritik hücre ilişkili histiyositik hastalıklar (en sık LHH),
- Makrofaj ilişkili histiyositik hastalıklar,
- Malign histiyositik hastalıklar.

Makrofaj ilişkili histiyositozların büyük bir kısmını hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) oluşturmaktadır (3-7).

Genetik HLH; Familial HLH (FHL) ve immün yetmezlik sendromları ile ilişkili [Chediak-Higashi sendromu (CHS), Griselli sendromu 2 (GS-2) ve X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık (XLP)] olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır (1).

FHL; nadir görülen, otozomal resesif kalıtılan, kontrolsüz T hücre ve makrofaj aktivasyonu ve aşırı sitokin salınımı ile karakterize bir immün regülasyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (8). Günümüze kadar FHL ile ilişkili dört genetik defekt tanımlanmış, FHL ile potansiyel ilişkisi olabilecek bir de gen lokusu (9q21.3-q22) belirlenmiş (FHL-1) ancak bu lokusla ilgili spesifik gen henüz tespit edilememiştir. İlk tanımlanan genetik defekt, PRF1 genindeki mutasyondur (FHL-2) (9-14).

Perforin, sitotoksik T hücreleri ve NK hücrelerinin salgısal granüllerinde (veziküllerinde) granzim ile birlikte bulunarak hedef hücrenin apoptozis ile öldürülmesinde görev almaktadır (12,15-17). FHL-3, FHL-4 ve FHL-5'deki mutasyona uğramış genler ise sitotoksik granül ekzositozunda görev almaktadırlar. FHL'de HLH klinik tablosu birincil ve tek bulgu olup altta yatan genetik defekte bağlı olarak kendiliğinden oluşabileceği gibi bir enfeksiyöz ajanla da tetiklenebilmektedir. İmmün yetmezlik sendromlarında ise HLH genellikle tanı anında hastalıkla ilişkili semptomlara eşlik etmektedir.

Chediak-Higashi Sendromu ve GS-2 albinizm, nötrofil disfonksiyonu ve tekrarlayan enfeksiyonlar ile karakterize immün yetmezlik sendromları olup her ikisi de sitotoksik granülün membrana taşınması ve ekzositozunu kontrol eden genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır.

X-linked Lenfoproliferatif Sendrom'daki immün yetmezlik ise normal T hücre fonksiyonu için gerekli olan genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşmakta ve XLP bu mutasyonlara göre iki sınıfa ayrılmaktadır. SAP'ı (SLAM-asosiyasyon protein) kodlayan SH2D1A geninde mutasyon olan hastalar (XLP-1) genellikle fulminan ve fatal seyirli Epstein Barr virus (EBV)'nin indüklediği HLH tablosu ve hipogamaglobulinemi ile prezente olmakta ve artmış malign lenfoma riski taşımaktadırlar. XIAP'ı (X-linked inhibitor of apoptosis) kodlayan BIRC4 geninde mutasyonu olan hastalar (XLP-2) da EBV ilişkili HLH ve hipogamaglobulinemi görülmekte, ancak XLP-1'den farklı olarak bu hastalarda lenfoma sıklığında artış olmayıp genellikle kronik hemorajik kolit eşlik etmektedir. "İnterlökin-2-inducible T cell kinase" (ITK) genindeki mutasyonların da EBV-ilişkili lenfoproliferatif hastalık, HLH ve Hodgkin lenfoma ile ilişkili olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (1).

Kazanılmış HLH; Enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler, metabolik hastalıklar ve uzamış intravenöz beslenme gibi nedenlerle mononükleer fagositer sistemin immünolojik aktivasyonu sonucu da HLH gelişmektedir (6,18,19). Kazanılmış HLH'nin erişkinlerde ya da çocuklardaki insidansı ile ilgili bir veri olamamakla birlikte bildirilen yeni vakalar göz önünde bulundurulduğunda sanıldığı aksine daha sık görüldüğü düşünülmektedir (20).

Enfeksiyon ilişkili HLH ilk önce ilaçlar, organ veya kök hücre nakli gibi nedenlerle immunsuprese olan hastalarda tanımlanmış fakat zamanla sağlıklı kişilerde de ortaya çıkabileceği görülmüştür. HLH gelişimi açısından diğer bir riskli grup da AIDS'li hastalardır (1). HLH'yi tetikleyen enfeksiyöz ajanlardan en önemlileri virüsler olup herpesvirusler, özellikle EBV asıl tetikleyici ajandır. EBV ilişkili HLH'nin prevalansı Asya kıtasında genetik ve çevresel faktörler nedeniyle oldukça yüksektir. Virüsler dışında protozoalar, bakteriler ve mantarlara bağlı da HLH gelişebilmektedir. Enfeksiyon ajanının retikuloendotelial sistem içinde olması en önemli faktör olup *Leishmania*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Salmonella typhimurumun* yol açtığı çok sayıda vaka bildirilmiştir (7,20,21).

Otoimmün/otoinflamatuvar hastalıkların ciddi bir komplikasyonu olan HLH, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) olarak adlandırılmaktadır. Daha çok sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit (soJIA) veya erişkin başlangıçlı Still (AOSD) hastalarında bildirilmiştir. soJIA hastalarının %10 unda MAS hastalığının herhangi bir evresinde ortaya çıkabilmektedir ve mortalitesi %10-20'dir (1,20). Bu hastalarda NK hücre aktivitesinde veya perforin ekspresyonunda azalma olduğu bilinmekle birlikte son yıllarda soJIA'li hastalar arasında MAS gelişenlerde PRF1, UNC13D ve A91V (Perforin fonksiyonunda hafif defekte yol açmakta) polimorfizmleri ve mutasyonları da tanımlanmıştır (22-26).

Erişkinlerdekinden daha az sıklıkla olmakla beraber malign hastalıklarda da tanı anında ya da hastalığın herhangi bir evresinde HLH gelişebilmektedir. B hücreli lenfomalarda nadir görülürken, Hodgkin lenfoma, T/NK hücreli lenfomalar ve lösemilerle birlikte HLH gelişen çok sayıda vaka bildirilmiştir (1,27,28). Solid tümörlerle de ilişkili az sayıda vaka bildiriimi bulunmaktadır (29). Tablo 1'de HLH sınıflandırması verilmiştir.

Tablo 1. HLH sınıflandırılması

Genetik HLH	Gen	Protein	Kromozom	Gen fonksiyonu
<i>Familial HLH (FHL)</i>				
FHL-1	Bilinmiyor	Bilinmiyor	9q21.3-q22	Bilinmiyor
FHL-2	PFR1	Perforin	10q21-22	Apoptozisin tetiklenmesi
FHL-3	UNC13D	Munc13-4	17q25	Sitotoksik granül ekzositozu
FHL-4	STX11	Syntaxin11	6q24	Sitotoksik granül füzyonu
FHL-5	STXBP2 (UNC18B)	Munc18-2	19p13.2-3	Sitotoksik granül füzyonu
<i>İmmün yetmezlik sendromları ile ilişkili</i>				
CHS	LYST	Lyst	1q42.1-q42.2	Sitotoksik granül transportu
GS-2	RAB27A	Rab27a	15q21	Sitotoksik granül füzyonu
XLP-1	SH2D1A	SH2D1A (SAP)	Xq25	Sinyal iletimi ve lenfosit aktivasyonu
XLP-2	BIRC4	BIRC4 (XIAP)	Xq25	Apoptosis inhibisyonu
Diğer nadir immün yetmezlikler (<i>HPS-2, SCID, ITK eksikliği</i>)				
Kazanılmış HLH				
Enfeksiyöz nedenler				
Otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıklar (makrofaj aktivasyon sendromu)				
Malign hastalıklar				
İmmün supresyon, hemotopoetik kök hücre ve organ transplantasyonu, AIDS				

2.2. FHL'de Patofizyoloji

İmmün sistem, enfeksiyöz ajanlar, tümör hücreleri ve istenmeyen işgalcilere karşı vücudun geliştirdiği bir savunma mekanizmasıdır. İmmün sistemin temel hücresi kemik iliğinden köken alan lökositler olup fonksiyonlarına ve hücre tiplerine göre iki tip lökosit vardır; fagositler ve lenfositler. Fagositler; bakteriler, virüsler ve ölü hücelere karşı spesifik olmayan bir yanıt ile çalışırken, lenfositler yabancı maddeler ve organizmalara karşı spesifik yanıt oluştururlar. Lenfositlerin bir sonraki karşılaşmada daha etkin savunma sağlayan hafıza oluşturma özellikleri de bulunmaktadır. Kalıtsal veya çevresel faktörler nedeni ile immün sistemin eksik ya da uygunsuz çalışması birçok immünolojik hastalık ile sonuçlanabilir. Bağışıklık sistemi hastalıkları; immün yetmezlikler, otoimmün hastalıklar, alerjik hastalıklar ve maligniteler olarak sınıflandırılabilir.

İmmün yanıt, doğal ve kazanılmış bağışıklık olarak ikiye ayrılmaktadır. “Doğal bağışıklık” doğumdan itibaren vardır, hızla ortaya çıkar ancak patojene özgün değildir. Hücresel ve biyokimyasal savunma mekanizmaları üzerine kurulmuştur. Bu mekanizmalar; *fiziksel ve kimyasal bariyerler, fagositik hücreler ve doğal NK hücreleri, kompleman sistemi ve sitokinler* olup, koordineli bir çalışma ile bu yanıtı düzenlerler. NK hücreleri, bu yanıtta en önemli role sahip hücreler olmasına rağmen patojenlere saldırılmaz fakat virüsle enfekte veya değişime uğramış konak hücrelerini sitotoksiste oluşturarak ortadan kaldırırlar. “Kazanılmış bağışıklık” ise doğal bağışıklıktan farklı olarak patojene özgüdür ve hafıza hücreleri oluşturarak bir sonraki karşılaşmada daha güçlü bir immün yanıt oluşmasını sağlar.

İmmün yanıt; humoral ve hücresel olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Humoral immünite, hücre dışı mikroorganizmalar ve bunların toksinlerine karşı ana savunma mekanizması olup kan ve mukozal sekresyonlarda bulunan B lenfositler tarafından üretilen, *antikor* olarak adlandırılan moleküller tarafından düzenlenir ve hafıza fonksiyonundan sorumlu hücreler de B lenfositlerdir.

Hücresel immünitede (ya da hücre aracılı sitotoksiste) ise T lenfositler etkin rol oynamaktadır. Tanımlanmış antijenler veya enfekte hücreler T hücreler tarafından ortadan kaldırılır. Hücresel immünite, *Fas* aracılı ve perforin/granzim yolağı olmak

üzere iki ayrı yoldan ilerleyerek apoptozis ile sonuçlanır. Fas-ligand (FasL) aktive olmuş sitotoksik T lenfositlerin (STL) yüzeyinde eksprese olur ve hedef hücredeki Fas reseptörüne (Fas, CD95) bağlanır. Bu bağlanma hücre yüzeyinde Fas moleküllerinin trimerizasyonuna yol açarak bir kompleks molekül oluşturur. Oluşan bu kompleks klasik “*caspase*” kaskadını uyararak apoptozise neden olur. Fas aracılı yolak STL’ler tarafından kullanılırken perforin/granzim yolağı hem STL’ler hem de NK hücreleri tarafından kullanılır (30).

Perforin/granzim hücre ölüm yolağı: STL’ler ve NK hücreleri, virüsle enfekte hücreler ve malign hücrelerin öldürülmesinde temel rol oynamaktadırlar. Bu hücrelerin sitoplazmalarında lizozomlar tarafından salgılanmış granüller bulunmakta; NK hücrelerindeki granüller doğal bağışıklık için tipik olarak birkaç dakika içinde hızlıca yanıt verebilecek şekilde hazırken, STL granüllerinin hazır hale gelmesi bir-üç gün içinde gerçekleşmektedir (kazanılmış bağışıklık). Aktivasyon sırasında bu hücreler hedef hücre ile temas haline gelerek immunolojik sinapslar oluştururlar. Perforin ve granzimleri içeren granüller hücre membranına taşınır, burada hazırlık aşamasından geçtikten sonra ekzositoz ile içerisindeki molekülleri sinaptik aralığa boşaltırlar. Sinaptik aralıktaki Ca^{++} iyonları ile perforin aktive olarak hedef hücre membranında polimerize olur ve porlar oluşturur. Granzim de bu porlardan hücre içine girerek birçok yoldan apoptozisi tetikler (Şekil 1). Perforin yokluğunda da granzim hücre içine girebilir ancak yeterli toksisite oluşturamaz (8,31).

NK hücreleri uzun yıllar boyunca gizemli hücreler olarak anılmışlardır. Bu hücrelerin tümör ya da virüs ile enfekte hücreyi normal konak hücrelerinden nasıl ayırt edebildiği yıllarca araştırılmış, bu mekanizma ancak 2000’li yılların başında açıklık kazanmıştır. Kendine zarar vermeyi önleyici temel mekanizma majör histokompatibilite kompleks (MHC) class 1 moleküllerinin ekspresyonudur. MHC molekülleri NK hücre aktivasyonu için inhibitör sinyaller oluşturmaktadır. MHC class 1 molekülünü kaybetmiş hücreler (kanser hücreleri ve virüs ile enfekte hücreler) NK hücreleri tarafından lizise uğratılır (32). NK hücreleri interferon gama (IFN- γ), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), TNF ve kemokinler gibi hücre göçünde olduğu kadar immün cevap, inflamasyon ve hematopoezde de etkili olan sitokinleri büyük miktarlarda serbestleştirir. IFN- γ

üretimi makrofaj aktivasyonuna ve yardımcı T hücrelerinin (Th) Th-1'e dönüşmesine yol açmaktadır. Bu da NK hücre aktivasyonunun T hücre cevabı ve üretilen sitokin çeşidi üzerinde büyük etkisi olduğuna kanıttır. Hasarlanmış farelerde yapılan bir çalışmada NK hücrelerinin mikrobiyal ürünlere karşı temel IFN- γ üreten hücreler olduğu gösterilmiştir (33).

NK hücrelerinin ve STL'lerin sitotoksik öldürme fonksiyonlarındaki herhangi bir bozukluk sonucunda bu hücrelerin uygunsuz çoğalması, kontrolsüz bir makrofaj aktivasyonu ve aşırı derecede sitokin salınımı gerçekleşmektedir (4,8,34-39). Sonuçta, çoğalan makrofaj ve histiyositler dokuları infiltre etmekte ve aşırı üretilen proinflamatuvar sitokinler infiltre ettikleri dokularda nekroz ve organ yetmezliğine yol açmaktadır.

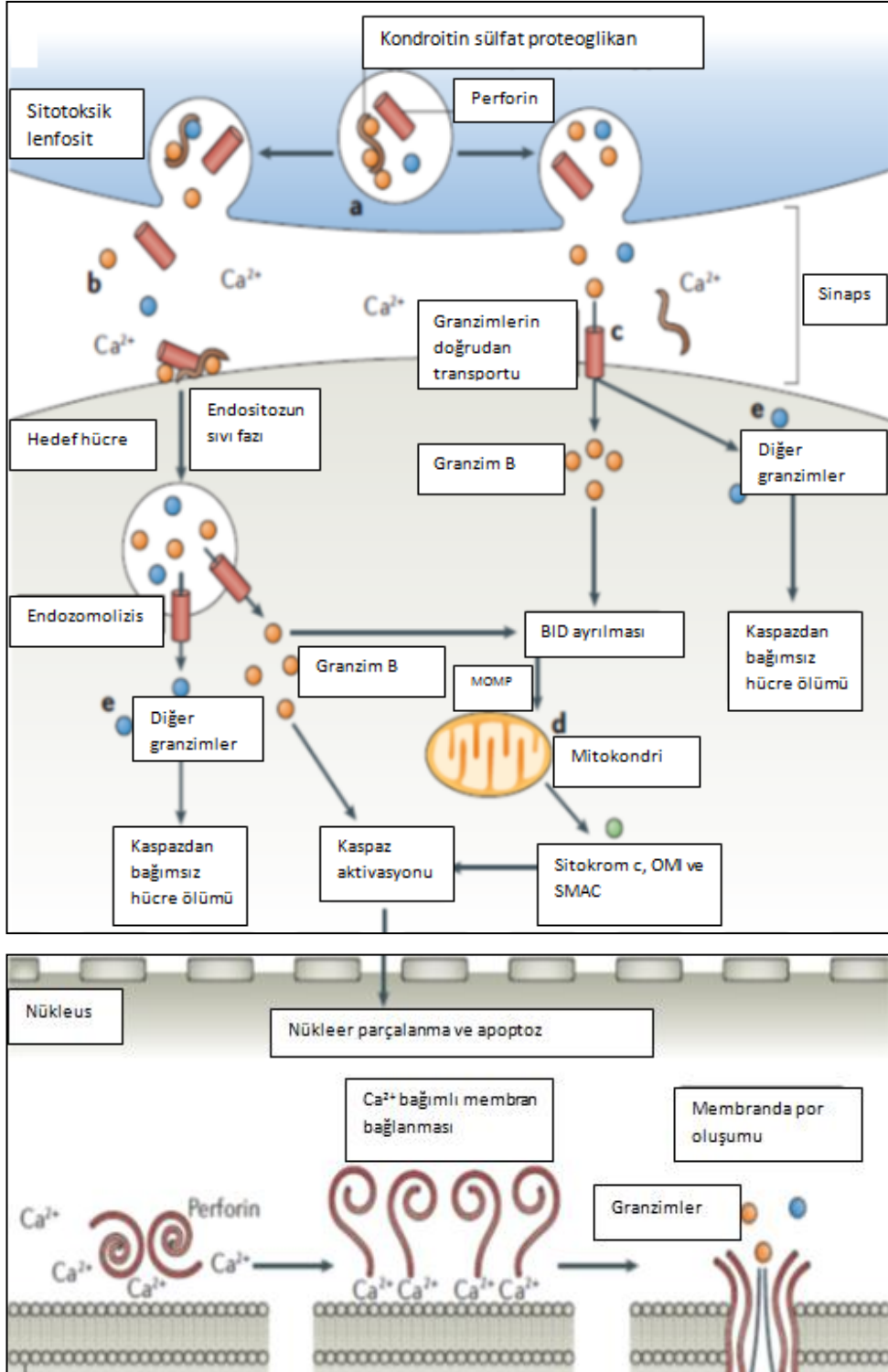
FHL'de yükselen proinflamatuvar sitokinler; IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, tümör nekroze faktör alfa (TNF- α), makrofaj inflamatuvar protein 1-a (MIP 1-a), interlökin-1 (IL-1) reseptör antagonisti, çözünür IL-2 reseptör (sIL-2r) (37,40) ve neopterin (41). IFN- γ , β_2 mikroglobulin düzeylerindeki yükselme immün aktivasyonu gösterirken, çözünür IL-2 reseptör alfa zincir (sCD25) düzeyindeki artış HLH aktivasyonu yanı sıra santral sinir sistemi tutulumu açısından da önemlidir.

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

- Ateş; IL-1, IL-2 ve TNF- α yüksekliği nedeniyle ortaya çıkmaktadır.
- Pansitopeni; TNF- α ve IFN- γ 'nın hematopoezi baskılaması ve hemofagositoz nedeniyledir.
- Trigliserit yüksekliği; artmış TNF- α ve IFN- γ seviyelerinin lipoprotein lipazı inhibe etmesi ya da trigliserit sentezini uyarmasına bağlıdır.
- Fibrinojen düşüklüğüne makrofajlardan çok miktarda salınan plazminojen aktivatörleri neden olur.

- Ferritin aktive makrofajlardan salınır ve hastalık aktivitesini göstermektedir.
- Hepatosplenomegali, transaminaz ve bilirubin yüksekliği ve nörolojik bulgular, lenfosit ve histiositlerin organ infiltrasyonu ile ortaya çıkmaktadır.

Her ne kadar makrofaj aktivasyonu ve makrofajlar tarafından sitokinlerin salınımı FHL'deki semptom ve bulguları açıklasa da hastalığın yalnızca makrofaj disregülasyonundan kaynaklandığı söylenemez. Etkilenmiş hastalarda IFN- γ (makrofaj aktive edici faktör olarak da adlandırılır) ve sIL-1'in yüksek seviyelerde bulunması lenfositlerin ve NK hücrelerinin patofizyolojide daha hayati bir rolü olduğunu düşündürmektedir (37).



Şekil 1. Perforin/granzim hücre ölüm yolu

Ca^{+2} , kalsiyum; **BID**, BH3-interacting domain death agonist; **MOMP**, mitochondrial outer membrane polarisation. **SMAC (Diablo)** ve **OMI (HTRA2)**: mitokondriyal proteinler olup, kaspaz inhibisyonu yapan XIAP'ı (X-linked inhibitor of apoptosis protein) nötralize ederler.

2.3. FHL'nin Moleküler Temeli

İlk tanımlandığı dönemlerde sadece klinik bir durum olarak değerlendirilen FHL'nin, son on yıllık dönemde oldukça heterojen bir hastalık olduğu görülmüştür. Günümüzde FHL genetik temeline göre beş tip olarak sınıflandırılmaktadır (42). FHL tiplerinin patofizyolojik mekanizması Şekil 2'de görülmektedir.

FHL tip I; sadece Pakistanlı dört ailede tanımlanmış olup 9q21.3-22 kromozom bölgesindeki mutasyon ile karakterizedir ancak sorumlu gen ve ürünü halen gösterilememiştir (43).

FHL tip II; 10q21-22 kromozom bölgesindeki perforin proteinini kodlayan PRF1 mutasyonunun tanımlandığı alt tip olup FHL hastalarının %13-58'inde bulunmaktadır (1,9-14). PRF1 mutasyonları perforin sentezinde tam ya da parsiyel azalmaya yol açarak T ve NK hücre sitotoksitesisi üzerinde olumsuz etkiye neden olur. Perforin sadece üç ekzonu olan basit bir gen olmasına karşın, günümüzde PRF1 geninde 70'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. En sık görülen mutasyon ekzon üçteki stop kodon mutasyonu olan W374X'tir. Bu mutasyon, FHL tip II tanısı konulan Türk ailelerin %74'ünde bulunmaktadır (44). Perforin; başlıca lenfositler olmak üzere makrofaj ve diğer kemik iliği öncülleri tarafından da eksprese edilen bir proteindir (45). Sitolitik yoldaki ana görevi hedef hücre membranında delikler oluşturmak olup, sitoplazmik granüllerde depolanır ve ihtiyaç halinde salınır. Perforin kalsiyum varlığında hedef hücrenin membranına yerleşip polimerize olarak hedef hücrenin osmotik lizisine neden olan porlar oluşturur. Hedef hücre bu porlardan geçen granzimler ve diğer granül içerikleri ile apoptozise uğrar (10,46) (Şekil 1). Eğer perforin defekti varsa, hedef hücre tam olarak ortadan kaldırılamaz, bu da T hücrelerinin sürekli uyarılması ile sonuçlanır.

FHL tip III; 2003 yılından itibaren UNC13D mutasyonları ile ilişkilendirilmektedir. Munch 13-4 proteini 32 tane ekzonu ve 50'den fazla mutasyon tanımlanmış büyük bir gen olan UNC13D tarafından kodlamakta olup, perforin ve granzimlerin hedef hücreye taşınmasında aracılık ederek sitotoksik granüllerin egzozitozunda efektör rol oynamaktadır (47). Bu gendeki mutasyonlar FHL hastalarının %10-32'sinde bulunmaktadır (1).

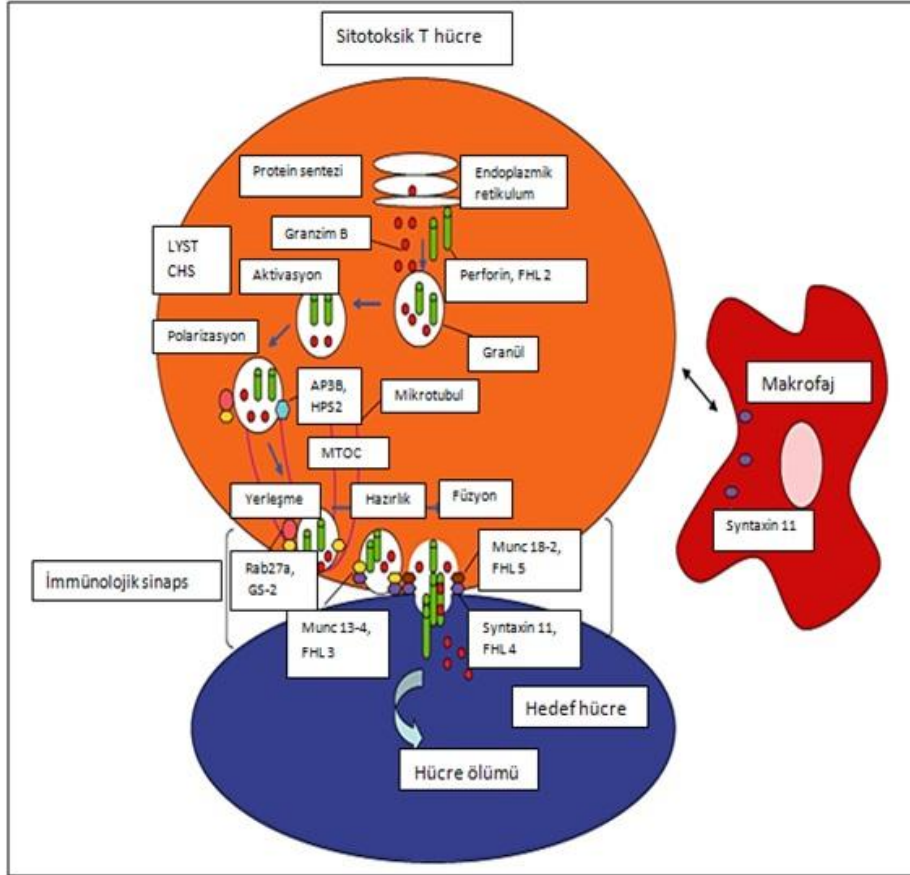
FHL tip IV; syntaxin 11 geninin kodlandığı 6q24 kromozom bölgesindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Syntaxin 11 hedef hücre membranında yer alan SNARE (soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptors present on target membranes) protein ailesindedir. SNARE proteinler konak ve hedef hücre mebranları arasında protein transportunu düzenler. Bu hasta grubunun NK hücreleri hedef hücre ile karşılaştığında degranüle olamazlar. STX11 mutasyonu taşıyan hastaların neredeyse tamamı Türk kökenli ve ileri yaşta tanı alan hastalardır (1,48).

FHL tip V; son yıllarda tanımlanmış olan, kromozom 19p'de yer alan STXBP2'deki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. STXBP2 ya da diğer adı ile Munch 18-2, syntaxin 11'e bağlanarak sitotoksik granül sekresyonunun geç fazında etkilidir. Bu alt grupta, NK ve sitotoksik hücrelerin aktivitesi belirgin olarak azalmış veya tamamen ortadan kalkmıştır (42). Bazı çalışmalarda IL-2 verilmesiyle NK degranülasyonu ve sitotoksik fonksiyonlarda bir miktar düzelme olduğu bildirilmiştir (47,49). Bu durum hastalık progresyonunun diğer alt gruplara göre daha hafif olmasını açıklayabilir. İlginç olarak; bu hastalarda tanıdan önce ortaya çıkan ve FHL tedavisi ya da HKHN'ne rağmen düzelme göstermeyen kronik ishal, sensorinöral işitme kaybı, hipogamaglobulinemi ve kanamaya yatkınlık da bildirilmiştir (50).

Hastaların yaklaşık %10-50'lik kısmında ise bu dört gen defektinden hiçbirisi gösterilememektedir (1,8). Tablo 1'de FHL'nin tüm alt tipleri ve mutasyonları görülmektedir.

Atipik FHL; Son yıllarda yapılan adölesan hatta erişkin yaştaki FHL hasta bildirimleriyle "atipik FHL" (geç başlangıçlı) terimi gündeme gelmiştir. PRF1 (11,51), STX11 (27,52), UNC13D (53,54) ve STXBP2 (49,55) mutasyonlarının hepsi de bu hastalarda gösterilmiş mutasyonlar olmakla birlikte, geç başlangıçlı FHL2 hastalarının daha çok "missense mutasyonlar", FHL3 hastalarının daha çok "splice site mutasyonlar", FHL4 hastalarının ise "non-sense mutasyonlar" ya da delesyonlar taşıdığı gösterilmiştir. Çoğu hastada hemofagositik lenfositik lenfositik atakları; kronik aktif EBV enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık, granümatöz akciğer ya da karaciğer hastalığı, ensefalit ya da lenfoma gibi immün

yetmezlikle ilişkili durumlar nedeniyle tetiklenmektedir (56). Yine bu hastalarda hipogamaglobulinemi, hafıza B ve NK hücre sayısında azalma ile birlikte aktive sitotoksik T lenfositlerin sayısında artma görülmekte, tipik FHL'ler gibi NK hücre toksisitesinde, STL ve NK hücre degranülasyonunda bozukluk olmaktadır. IL-2 ile NK hücre degranülasyonunda kısmen düzelme olup STL sitotoksitesisi de invitro olarak normal bulunmaktadır (56).



Şekil 2. Sitotoksik T lenfosit fonksiyon defektlerinin şematik gösterimi

2.4. İnsidans ve Epidemiyoloji

Ülkemizde FHL insidansı kesin olarak bilinmemektedir. 1991 yılında İsveç'te yapılan retrospektif bir çalışmada çocuklarda FLH insidansı 15 yaşın altındaki çocuklarda yılda yaklaşık 1.2/1.000.000 ya da 50.000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir (57). Amerika'da 2010 yılında yapılan bir çalışmada ise prevalansı 18

yaş altındaki çocuklarda 1.07/100.000 olarak bulunmuştur (58). Kız/erkek oranı 1:1 dir (57). Hastalık tüm kıtalarda ve birçok etnik grupta bildirilmiştir (4). Hastalık otozomal resesif kalıtıldığından akraba evliliğinin çok olduğu toplumlarda insidans artmıştır (4,55). Hastanemizde 1998-2002 yılları arasında yatan hastalar arasında insidansının 1/1418 olduğu görülmüştür (59).

Etkilenmiş bireylerde hastalık genellikle çok erken yaşlarda ortaya çıkmakta; hastaların yaklaşık %70'i bir yaşından daha küçük yaşta tanı almakta (5,57), hatta intrauterin bile gelişebileceği için hidrops fetalise yol açabilmekte ve prenatal araştırmalar sırasında ya da doğumda saptanabilmektedir (60,61). Primer HLH tipik olarak çoğunlukla erken süt çocukluğu döneminde başlangıç gösterse de daha ileri yaşlarda, hatta 60 yaşında bile ortaya çıkan ailesel formlar bildirilmiştir (5).

2.5. Klinik Bulgular

Ateş, hepatosplenomegali ve sitopeni FLH'nin temel bulguları olup tanı anında hastaların büyük kısmında bulunmaktadır. FHL'de cilt tutulumu %30-40 oranındadır (8). Cilt bulguları makulopapüler erupsiyon, purpurik makül, jeneralize eritrodermi ve ödem şeklindedir. Kawasaki hastalığını düşündürecek (eritematöz döküntü, konjunktivit, büyümüş lenf nodu) klinik ile hastalar başvurabilmekte cilt biyopsisinde lenfositik infiltrasyon ve hemafagositoz saptanabilmektedir.

Hemafagositik sendromlu hastalarda bir başka önemli ve sık görülen başvuru nedeni hepatobilier tutulum olup sarılık, karaciğer enzimlerinde artış, hepatomegali ve koagulopati bulgularıyla hastalar tanı alabilmektedir. FHL hastalarının tanı anında %50-100'ünde yüksek aminotransferaz değerleri, %50'sinde kolestaz ve %90'ında hepatomegali gözlenmektedir. Her ne kadar hepatik bulgularla prezente olan hastalara çoğunlukla eşlik eden koagulopatileri nedeniyle tanı amaçlı karaciğer biopsisi rutin olarak yapılamasa da portal alanlarda inflamasyon ve lenfositik infiltrasyon, biopsi yapılan hastaların %80-90'ında görülmektedir. Kupfer hücrelerinin sayısında ve boyutlarında artış %90 hastada tespit edilirken hemafagositoz biyopsi örneklerinin %11-14'inde gösterilmektedir (62).

FHL'de tutulan önemli organlardan birisi de santral sinir sistemi (SSS)'dir. Tanı anında tutulum olabileceği gibi, hastalığın ilerleyen dönemlerinde ya da relaps sırasında da ortaya çıkabilmektedir (63,64). Erken evre hastalıkta diffüz leptomeningeal infiltrasyon görülmekte, daha ilerlemiş hastalıkta ise histiyositler beyin parankiminde diffüz olarak proliferere olmakta, perifokal gliosis, multipl nekroz alanları ve demyelinizasyon oluşmaktadır (63). Viral, bakterial, fungal ve parazitik infeksiyonlara cevap olarak reversibl histiyosit proliferasyonu olduğundan SSS tutulumu (sistemik bulgularla ya da sistemik bulgu olmaksızın) sekonder HLH'de de görülebilmektedir. FHL hastalarının %20-73'ünde tanı anında nörolojik bulgular gözlemlendiği bildirilmektedir (1). Bazı hastalarda ise FHL'nin sistemik bulguları olmadan SSS tutulumu olduğu gösterilmiştir (65,66).

Nörolojik semptomlar; nöbet, irritabilite, ense sertliği ile birlikte menenjit semptomları, opistotonus, fontanelde bombelik, ataksi, kranial sinir tutulumu, spastisite, hemiparezi, hemipleji, psikomotor retardasyon, nistagmus ve baş ağrısı, bulantı/kusma, papil ödem, letarjiden komaya kadar değişen bilinç düzeyinde değişiklik gibi kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) bulguları olmak üzere geniş bir spektrumda görülebilmektedir (67). HLH hastalarının yaklaşık yarısında BOS'da orta derecede artmış hücre sayısı ve/veya protein; yaklaşık üçte birinde ise nöbet, menenjit benzeri semptomlar ve kranial sinir paralizisi gibi SSS semptomları görülmektedir. Bu bulgular HLH'ye spesifik olmamakla birlikte nedeni açıklanamamış SSS semptomları varlığında HLH akılda tutulmalıdır. FHL'de SSS tutulumunun tedavi yanıtı ve prognoz üzerinde olumsuz etkisi bulunmaktadır (1).

FHL'de nadir olmakla birlikte renal tutulum görülebilmekte, hastalar akut böbrek yetmezliği ya da nefrotik sendrom kliniği ile başvurabilmektedirler (68). FHL'de akut renal yetmezliğin patofizyolojisi akut tübüler nekroz ve/veya glomerülerdeki masif kollaps sonucu, glomerüler filtrasyonda azalma ile açıklanmaktadır. Öte yandan renal yetmezlik bulgularından sadece makrofaj infiltrasyonu sorumlu olmayıp, makrofaj infiltrasyonu olmaksızın proinflamatuvar sitokin yükünün de akut renal hasardan sorumlu olabileceği bildirilmektedir. Hepatik, renal, akciğer ve cilt tutulumları genellikle izole organ tutulumu olarak kalmayıp sistemik bulguların kısa sürede tabloya eşlik etmesiyle sonuçlanmaktadır.

İzole SSS tutulumu gösteren olgular ise sistemik bulgular olmadan da izlenebilmektedir (69).

2.6. Laboratuvar Bulguları

Trombositopeni başta olmak üzere bisitopeni veya pansitopeni hastalığın başlangıcında bulunmaktadır. Trombosit sayısındaki değişkenlikler hastalık aktivitesini belirlemede yardımcı olabilmekte, hastalık remisyona girdiğinde trombosit sayısı artarken relapsların erken döneminde düşmektedir (6).

Hipertrigliseridemi hastalığın erken dönemlerinde sıklıkla bulunmaktadır. Lipid elektroforezinde çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri belirgin olarak artmışken yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) miktarı azalmıştır (4,70). Karaciğer tutulumunun derecesine bağlı olarak serum transaminazlarında ve bilirubin düzeylerinde yükselme görülebilir. Ferritinde yükselme, hiponatremi, ve protein/albumin oranında düşüklük genel inflamatuvar durum ile ilişkili diğer sık görülen bulgulardır (4).

Ferritin düzeyi, FHL için değerli ve kolay ulaşılabilir bir belirteçtir. Ferritin düzeyi 50.000 ng/mL ve üzerine kadar çıkabilirken, 10.000 ng/mL'nin üzeri FHL için %90 sensitif ve %96 spesifiktir (71).

Koagülasyon bozuklukları, çoğunlukla da hipofibrinojenemi aktif hastalık sırasında sık görülmektedir (4,5,72). Karaciğeri etkilenmiş çocuklarda protrombin zamanı (PTZ) ve aktive parsiyal tromboplastin zamanı (aPTT) anormal saptanabilmektedir.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde ise artmış protein seviyesi ile birlikte lenfositlerin hakim olduğu orta derecede pleositoz, nadiren de hemofagositoz yapan makrofajlar bulunabilmektedir (4,5). Bununla birlikte, ensefalit bulguları olan çocuklarda bile beyin omurilik sıvısı normal saptanabilmektedir (63).

SSS görüntülemelerinden bilgisayarlı tomografide (BT); kalsifikasyon, serebral atrofi ve buna bağlı ventriküllerde ve ekstraaksiyal BOS mesafesinde genişleme, hidrosefali, ödem, hemoraji ve nekroz; magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ise; serebral ve serebellar beyaz ve gri cevherde T2 ağırlıklı kesitlerde multifokal sinyal değişikliklikleri ve kontrastlanma artışının yanı sıra demyelinizasyon, ödem, gliosis, atrofi, parankimal hemoraji gibi fokal ya da diffüz anomaliler görülmektedir (64,73,74).

2.7. Tanı Kriterleri

Histiyoit topluluğu tarafından ilk kez 1994 yılında tanı kriterleri belirlenmiş, 2004 yılında bu kriterler yeniden düzenlenmiştir. HLH-1994 ve HLH-2004 kriterleri Tablo 2 ve 3'te verilmiştir. 2009 yılında Filipovich tarafından tanı kriterleri yenilenmiştir (75) (Tablo 4). FLH tanısı için moleküler çalışmalar ile mutasyon gösterilmesi tek başına yeterli iken, mutasyon gösterilemeyen hastalarda Tablo 3'te verilen sekiz kriterden beşinin pozitif olması tanı koydurucudur.

Tablo 2. HLH-1994 tanı kriterleri

Klinik
Ateş
Splenomegali
Laboratuvar
Sitopeni (en az 2 seri etkilenmeli)
(Hb<9gr/L, lökosit<1.0x10 ³ /µl, Plt<100 x10 ³ /µl)
2Hipertrigiseridemi ve/veya hipofibrinojenemi
(Trigliserit >2mM veya >3SD)
(Fibrinojen <1.5 gr/L veya <3SD)
Histopatolojik
Kemik iliği, dalak ya da lenf nodunda hemofagositoz
Malignite olmaması

Tablo 3. HLH-2004 tanı kriterleri

1. HLH ile ilişkili moleküler tanı
2. HLH tanı kriterleri (8 kriterden 5'ini karşılamalıdır)

A. Başlangıç tanı kriterleri

Klinik kriterler

1.Ateş (>7 gün, >38.5°C)

2.Splenomegali

Laboratuvar kriterleri

3.Sitopeni (periferik kandaki üç seriden iki veya daha fazlasının etkilenmesi)

Hemoglobin <9gr/dL (4 haftadan küçük bebeklerde: hb <10g/dL)

Trombosit (<100x10⁹/L)

Nötrofil (<1.0x10⁹/L)

4.Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi

Açlık trigliserit düzeyi ≥3 mmol/L veya ≥265mg/dL

Fibrinojen≤1.5gr/L

Histopatolojik kriterler

5.Kemik iliği, dalak veya lenf nodlarında hemofagositoz olması

(malign hastalıklar ekarte edilmelidir)

B. Yeni tanı kriterleri

6.NK hücre aktivitesinin düşük olması veya hiç olmaması

7.Ferritin≥500µg/L

8.Çözünür CD25 (çözünür IL2 reseptör) ≥2400U/MI

Tablo 4. Yenilenmiş HLH tanı kriterleri, 2009

<p>1. Hemofagositik lenfohistiyositoz moleküler tanısı (HLH veya XLP)</p> <p>2. veya 4 kriterden en az 3'ü:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Ateşb. Splenomegalic. Sitopeni (en az 2 seride azalma)d. Hepatit <p>3. ve 4 kriterden en az 1'i:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Hemofagositozb. Ferritin ↑c. sIL2Rα ↑d. NK fonksiyonunda azalma ya da tam kayıp <p>4. HLH tanısını destekleyen diğer bulgular:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Hipertrigliseridemib. Hipofibrinojenemic. Hiponatremi
--

2.8. Patoloji

Retikuloendotelial sistem hücrelerinde malign olmayan lenfohistiyositlerin birikimi en önemli histopatolojik bulgu olup histiyositler aktive olmuş görünümündedir. Hemofagositoz sıklıkla görülmekte ve daha çok eritrositleri etkilemekle birlikte lökositler ve trombositler de nadiren fagosite edilebilmektedir. En sık tutulan organlar dalak, karaciğer, lenf nodları, kemik iliği ve santral sinir sistemidir (76).

FHL'ye özgü histolojik ya da sitolojik bulgu olmadığı için tanı, klinik ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesi ile konulmalıdır (18). Histopatolojik olarak hemofagositozun görülmemiş olması FHL tanısını dışlamamaktadır. Tüm histopatolojik bulgular steroid ya da sitotoksik ilaç tedavisi sonrasında belirsizleşebilmektedir. Otopsi materyallerindeki postmortem değişiklikler de

değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte otopsi ile tanı konulan vakalar da bulunmaktadır.

Kemik iliği: Kemik iliği değerlendirmesi; hepatosplenomegali ve sitopeni nedeniyle ilk yapılan tetkiklerden birisidir fakat hastalığın erken dönemlerinde orta düzeyde hiperplazi dışında tanı koydurucu tipik bir bulgu yoktur. Hemafagositoz görülmeyebilir (4,5). Klinik bulgular ile karşılaştırıldığında başlangıçtaki kemik iliği değerlendirmesi tanı koydurucu değildir ve genellikle malignite bulgusu taşımayan reaktif kemik iliği olarak rapor edilmektedir. Ancak tekrarlanan kemik iliği incelemelerinde sıklıkla hemofagositoz yapan hücrelere rastlanmaktadır.

Dalak: Dalağın kırmızı pulpası mononükleer hücre infiltrasyonu sonucunda genişlemektedir. Histiyositik hücrelerde aktif hemafagositoz görülmektedir. Birçok hastada beyaz pulpa boyutlarında azalma ve lenfositlerde ciddi kayıp olmaktadır.

Lenf nodu: T hücrelerin olduğu alanlarda daha çok olmak üzere histiyosit birikimi ve hemofagositoz izlenmekle birlikte sinüsler de sıklıkla tutulmuş ve buna ikincil genişlemiştir. Foliküller küçülmüş ve birbirinden ayrılmıştır, hatta bazı vakalarda ortadan kaybolmuştur. Hastaların büyük bir çoğunluğunda ileri evrelerde lenf nodlarındaki lenfosit sayısı azalmaktadır (34).

Karaciğer: Portal alanlarda birkaç histiyosit ve yoğun lenfosit infiltrasyonu izlenmektedir. Bu histolojik görünüm erişkindeki kronik persistan hepatite benzemekte ve çocukluk yaş grubunda nadiren izlenmektedir. Dolayısıyla bu histolojik bulgu büyük olasılıkla FHL'yi düşündürmektedir. Kupfer hücrelerinin sayısı da orta derecede artmıştır.

SSS: Birçok vakada makroskopik olarak ödem izlenirken hastalığın ilerleyen dönemlerinde yumuşama ve doku yıkımı belirginleşmektedir. Mikroskopik olarak hastalık sınıflandırıldığında evre 1 en hafif formudur ve sadece meninkslerde lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu izlenmektedir. Evre 2'de perivasküler değişiklikler saptanmaktadır ve en ileri evre olan evre 3'de ise diffüz hücre infiltrasyonu ile beraber multifokal nekroz izlenmektedir. Hemofagositoz sıklıkla leptomeninkslerde görülmektedir (63,67).

Timus, akciğer, kalp, barsak, böbrek ve pankreas gibi diğer organlarda da hemofagositoz lehine bulgular olabilmektedir.

2.9. Tedavi

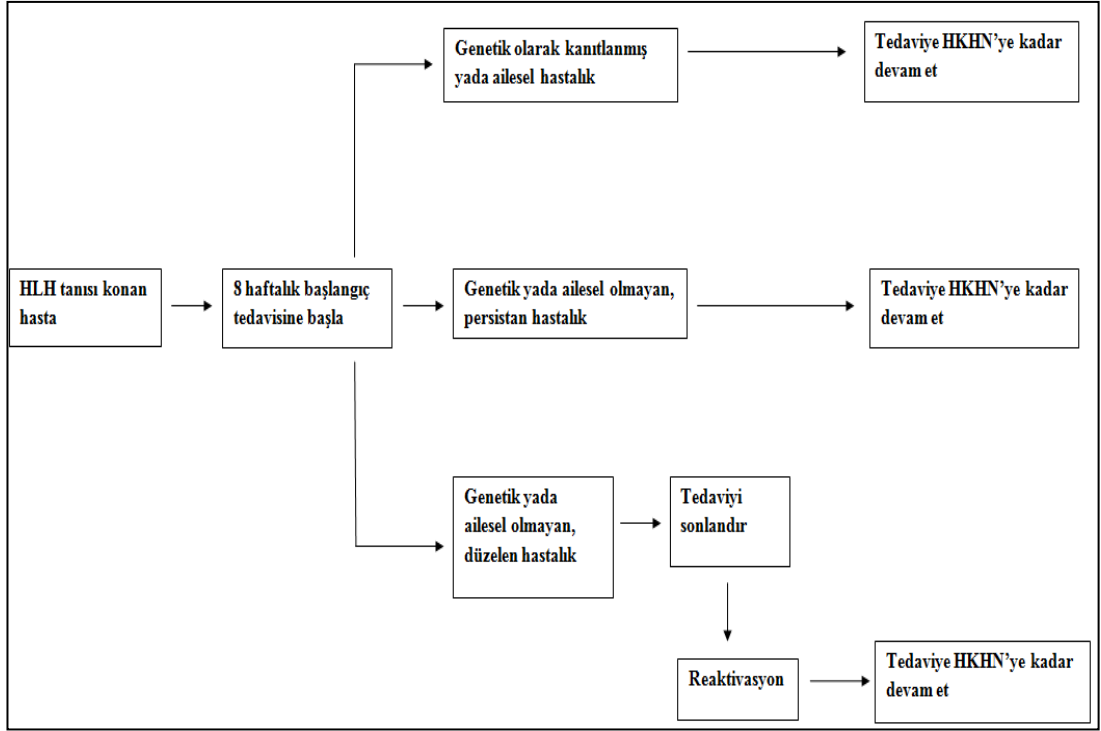
FHL oldukça ölümcül bir hastalık olup tedavisiz olgularda ortalama sağkalım iki ay olarak bildirilmektedir (57). Tedavi protokollerinin geliştirilme aşamasında pek çok sitotoksik ajan denenmiş, fakat etkisiz ya da çok az etkili bulunmuştur. Tekrarlayan plazma ya da kan değişimleri bazı hastalarda iyileşme sağlamıştır (77). Epipodofilotoksin derivelerinden etoposid ve tenoposidin steroid ile kombinasyonunun ya da bunlara intratekal metotreksat ve kranial radyoterapi eklenmesinin remisyon sağladığı ve sağkalımı uzatmada başarılı olduğu gösterilmiştir (78-80).

Histiyosit topluluğu 1994 yılında ortak bir tedavi protokolü geliştirmiştir (Ek 1). Bu tedavide siklosporin A, steroid ve etoposid ile kombine edilmiştir. Etoposid'in apoptozisi başlatmada mükemmel etkili bir ajan olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde dekzametazon da pro-apoptotik ve anti inflamatuvar özelliklerinin yanında BOS'a iyi geçişi olduğundan tedavide etkin olarak kullanılmaktadır. Bir immunsupresif ajan olan siklosporin A ise HLH'deki artmış T hücre aktivitesini azaltmakta ya da inhibe etmektedir. Seçilmiş hastalarda tedaviye intratekal metotreksat eklenmiştir. Tedavideki amaç hastayı remisyona sokmak ve uygun donörden HKHN yapılarak kür sağlamaktır (81).

SSS tutlumu olan hastalar, deksametazonun kan-beyin bariyerini iyi geçen bir ajan olması nedeniyle sadece sistemik tedavi ile de remisyona girmektedirler. Bu nedenle intratekal tedavinin, sistemik tedaviye rağmen ilerleyici nörolojik semptomları olan veya anormal BOS bulguları devam eden hastalara verilmesi gerektiği belirtilmiştir. Sekonder HFS'de remisyon sağlanması durumunda sekiz haftalık etoposid+dekzametazon içeren başlangıç tedavisi sonrasında tedavinin kesilmesi, remisyona girmeyen ya da yeniden aktivasyon görülen sekonder HLH ve

FHL hastalarında ise tedaviye HKHN yapılana kadar devam edilmesi önerilmiştir (81).

Bu tedavi protokolü 2004 yılında yapılan bazı düzenlemeler ile günümüzde kullanılan halini almıştır (Ek 2). HLH-2004 protokolü primer HLH hastaları için düzenlenmiş olsa da sekonder HLH hastalarının tedavisi için de bir o kadar yol göstericidir. Tedavideki temel amaç klinikte sabit bir iyileşme sağlamak ve HKHN ile hastalığı tamamen ortadan kaldırmaktır. Tanı anında hastaların büyük kısmı klinik olarak kötü durumda olduğundan başlangıç tedavisinde mümkün olduğunca komplikasyondan kaçınmak, bu dönemde sağkalımı artırmak ve iyileşme sağlamak amacıyla siklosporin A tedavinin başlangıcından itibaren eklenmiştir. Aynı zamanda intratekal tedavide prednizolon ve metotreksat kullanılmaya başlanmıştır. Sekiz haftalık başlangıç tedavisinin ardından FHL hastaları ya da sekonder HLH olup dirençli seyreden veya yeniden aktive olan hastalarda tedaviye devam edilmesi, FHL'de uygun donör bulunur bulunmaz HKHN yapılması önerilmektedir. Ailesel olmayan vakalarda ise iyileşme sağlanırsa, sekiz haftalık başlangıç tedavisi sonrasında tedavi kesilmeli ve hasta izlenmelidir. Sekonder HLH olgularında immün aktivasyona yol açan nedenin düzeltilmesi tedavi başarısını artırmaktadır. HLH hastalarında tedavi yaklaşımı Şekil 3'te görülmektedir.



Şekil 3. HLH hastalarında tedavi yaklaşımı

Bugün için primer HLH’de kür sağlayan tedavi, kemoterapi ile hastada remisyon elde edildikten sonra allojenik HKHN yapılmasıdır (82,83). Uluslararası Histiyosit Topluluğu FHL Çalışma Grubu’nun verilerine göre HLA uygun kardeşten yapılan HKHN en etkili tedavi olmaktadır (5). HKHN sonrası 3 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %64 olarak bildirilmektedir. Bu oran tam uygun akraba olan donörden HKHN yapıldığında %71, tam uygun akraba olmayan (unrelated) donörden yapıldığında ise %70’dir. Akraba ve akraba dışı donör başarısı hemen hemen eşitken, HLA uygunluğu azaldıkça başarı şansı azalmaktadır. HKHN yapıldığı sırada hastalığı aktif olanlarda sağ kalım daha düşüktür bu nedenle başlangıç tedavisi ile hastalık kontrol altına alındıktan sonra HKHN yapılması önerilmektedir (81).

2.10. Prognoz

FHL tedavi edilmediği takdirde oldukça ölümcül bir hastalık olup ortalama sağkalım iki aydır (3). Epiodofilotoksinler ile steroid kombinasyonunun kullanıma girmesiyle sağkalım önemli ölçüde uzamıştır (78,80). Hastalık prognozu başlangıç yaşı ile ters orantılı olup, çok erken başlangıçlı vakalarda (<6 ay) mortalite daha yüksektir (5). SSS tutulumu da prognoz üzerine olumsuz etkisi olan faktörlerin başında gelmektedir. Özellikle izole SSS tutulumu olan hastalarda FHL tanısının ilk sıralarda akla gelmemesi nedeniyle tanı gecikmekte, bu süre içinde hastalarda ağır ve geri dönüşümsüz beyin hasarı gelişmektedir. HLH-1994 protokolü öncesinde bir yıllık sağkalım oranları %5'lerde iken HLH-1994 protokolü uygulanmaya başladıktan sonra tedrici olarak artmış, üç yıllık sağkalım oranı %51-55'lere yükselmiştir (81).

FHL hastalarında erken mortalite halen önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda erken mortalite için risk faktörleri arasında tanı anında hiperbilirubinemi, hiperferritinemi, BOS'ta pleositoz olması ve iki haftalık tedaviye rağmen devam eden trombositopeni ve hiperferritinemi olduğu gösterilmiştir (84). Bu parametreler tedavide yol gösterici olarak kullanılabilir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji Ünitesi'nde Kasım 1994 ile Aralık 2012 tarihleri arasında tanı almış FHL hastalarının hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi.

HLH-1994 ve HLH-2004 tanı kriterleri esas alınarak HLH tanısı konulan hastalar arasından mutasyonu çalışılmış olup pozitif saptananlar, mutasyonu çalışılmamış ya da negatif olsa da aile öyküsü (anne-baba arsında akrabalık ve/veya kardeş ölüm öyküsü) pozitif olanlar, relaps olanlar ve ölümcül seyredip erken dönemde kaybedilen hastalar FHL olarak kabul edildi, altta yatan malignite, metabolik hastalık ya da romatolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Her hastanın medikal kayıtları; yaş, cinsiyet, başvurudaki fizik muayene bulguları (ateş ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$), döküntü, enfeksiyon odağı, lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali, nörolojik bulgular), laboratuvar bulguları [hemogloblin (Hb), absolü lenfosit sayısı (ALS), absolü monosit sayısı (AMS), absolü nötrofil sayısı (ANS), ferritin, karaciğer fonksiyon testleri, lipit profili, kanama parametreleri, BOS bulguları, enfeksiyon serolojileri, kültürleri], kraniyal görüntülemeleri, kemik iliği aspirasyon değerlendirmeleri, mutasyonu (perforin, syntaxin ve Munc), aldığı tedavi (kemik iliği transplantasyonu da dahil olmak üzere), komplikasyonlar ve mortalite açısından değerlendirildi.

SSS tutulum kriteri olarak; ense sertliği, fontanel bombeliği, nöbet, kraniyal sinir paralizisi, hemiparezi, ataksi, uykuya meyil, koma gibi nörolojik bulguların olması, kraniyal BT ya da MRG' da tutulum lehine bulgu olması veya BOS proteininin 30 mg/dL'nin üzerinde ve/veya BOS'ta $50 \times 10^6/\text{L}$ 'den fazla hücre (Thoma lamında tüm sahada beşten fazla hücre) ve/veya BOS'ta hemofagositoz görülmesi kabul edildi (85).

Tanı anında bilirubin yüksekliği, albumin düşüklüğü, asit, karaciğer enzimlerinde bozulma ve koagulopatisi olan hastalar karaciğer tutulumu olarak kabul edildi.

Hastalıkta tanımlanmış mutasyonlar olan *UNC13D*, *PRF1* ve *STX11* mutasyonları 34 hastada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji Laboratuvarı'nda, 3 hastada ise yurtdışında çalışıldı.

Tedavi başladıktan sonra ateşin düşmesi, dalak boyutlarında küçülme olması, sitopenilerin düzelmesi, ferritin, fibrinojen, trigliserit düzeylerinin ve BOS bulgularının normale dönmesi remisyon; remisyona giren hastalarda sekiz tanı kriterinden üç ve daha fazlasının tekrar ortaya çıkması ise reaktivasyon (relaps) olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows version 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma veya ortanca (dağılım) ile, nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Nitelik değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı ki kare testi ile araştırıldı. İki grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier çarpım limit kestirimi yöntemi kullanıldı. Sağkalım eğrileri log-rank testi ile karşılaştırıldı. İki'den fazla grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına ise Kruskal-Wallis testi ile bakıldı. Sağkalımı etkileyen faktörlerin belirlenmesinde Cox regresyon analizinden yararlanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışmanın etik kurul onayı, inceleme öncesinde Hacettepe Üniversitesi Senatosu Etik Komisyonu'ndan 27.10.2005 tarihli, TBK 05/19 proje numaralı (karar no: TBK 05/19-25) yazı ile alındı.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji Ünitesi'nde Kasım 1994 ile Aralık 2012 tarihleri arasında genetik hemofagositik lenfositik lenfositik (GHLH) tanısı konan 68 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bu hastaların 57'si (%84) familial HLH (FHL), 11'i (%16) ise immün yetmezlik sendromları ile ilişkili [SCID (2), XLP (2), Griselli sendromu (4), CHS (1), T hücre yetmezliği (1), CD19 eksikliği (1)] olup, immün yetmezlik sendromları ile ilişkili olan HLH hastaları çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan 57 hastanın 21'inin (%37) HLH-1994, 36'sının (%67) HLH-2004 tanı kriterleri esas alınarak FHL tanısı konulduğu görüldü.

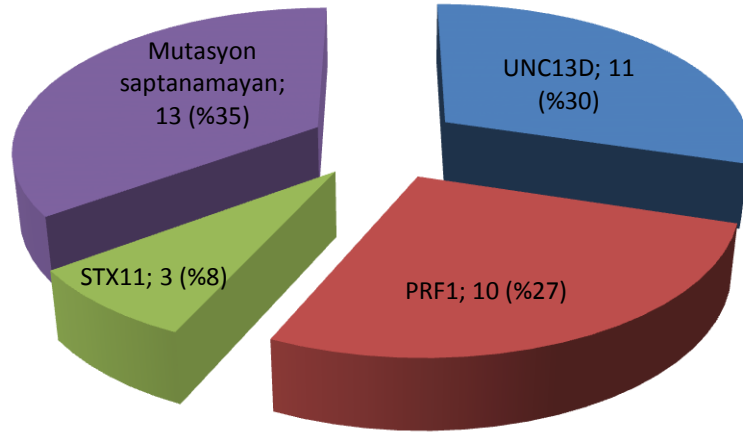
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışma grubundaki 57 hastanın 32'si (%56) kız, 25'i (%44) erkek olup kız/erkek oranı 1.3/1 olarak bulundu. Ortanca tanı yaşı 18 ay (dağılım: 0.16-226 ay) olup, 27 (%47) hastanın bir yaş altında, tatlı (%11) hastanın ise yenidoğan döneminde (0-1 ay) tanı aldığı görüldü.

Hastaların soygeçmişleri akrabalık açısından sorgulandığında 17 (%30) hastanın anne-babası arasında akrabalık olmadığı, 40 (%70) hastanın anne-babası arasında akrabalık olduğu, anne-babası arasında akrabalık olan hastaların 29'unda (%72) birinci dereceden kuzen evliliği, sekizinde (%20) ikinci dereceden kuzen evliliği, üçünde (%8) üçüncü dereceden kuzen evliliği olduğu öğrenildi. Otuz dört hastada (%60) kardeş ölüm öyküsü yokken, 23 (%40) hastanın kardeş ölüm öyküsü olduğu, 19 (%48) hastanın ise hem kardeş ölüm öyküsü hem de anne-babası arasında akrabalık olduğu görüldü (Tablo 5).

4.2. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulguları

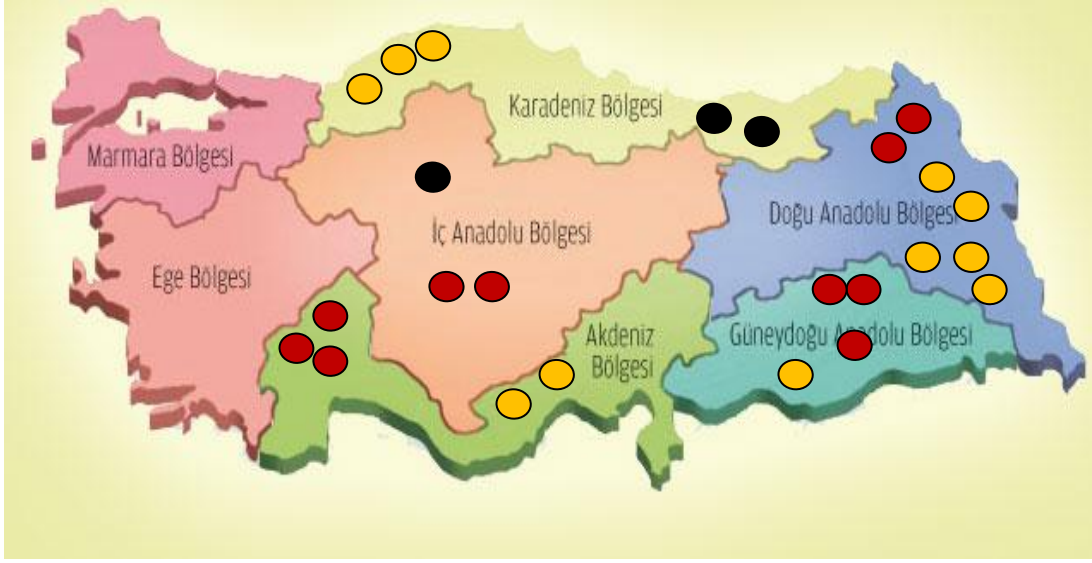
FHL tanısı konan 57 hastanın 37'sinde (%65) mutasyon çalışılmış olup, bu 37 hastanın 11'inde (%30) *UNC13D* mutasyonu, 10'ünde (%27) *PRF1* mutasyonu, üçünde (%8) *STX11* mutasyonunun pozitif olarak saptandığı, on üç (%35) hastada ise bakılan bu üç mutasyonun da negatif bulunduğu görüldü. Hastaların mutasyon sonuçlarına göre dağılımı Şekil 4'te, coğrafi bölgelere göre mutasyon dağılımları Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 4. Mutasyon çalışılan hastaların mutasyon dağılımları

Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		Hasta sayısı (%)
Cinsiyet		
Kız		32 (%56)
Erkek		25 (%44)
Anne-baba arasında akrabalık öyküsü		
(+)		40 (%70)
(-)		17 (%30)
Kardeş ölüm öyküsü		
(+)		23 (%40)
(-)		34 (%60)
Kardeş ölüm öyküsü+anne-baba arasında akrabalık öyküsü		19 (%48)
Tanı anında SSS tutulumu		
(+)		25 (%44)
(-)		32 (%56)
Mutasyon çalışılan hastalar		
UNC13D		11 (%30)
PRF1		10 (%27)
STX11		3 (%8)
Saptanamayan		13 (%35)
Hastaların aldığı tedavi		
HLH-1994		17 (%30)
HLH-2004		32 (%56)
Destek tedavi		8 (%14)
Hematopoetik kök hücre nakli		
Var		18 (%32)
Yok		39 (%68)
Relaps		
		20 (%35)
Kemik iliği		3 (%15)
SSS		3 (%15)
Kemik iliği ve SSS relapsı		14 (%70)
Sonuç		
Hayatta	11 (%19)	HKHN yapılan hasta sayısı: 9 HKHN yapılmayan hasta sayısı: 2
Eksitus	46 (%81)	HKHN yapılan hasta sayısı: 9 HKHN yapılmayan hasta sayısı: 37



Şekil 5. Türkiye haritasında, bölgelere göre FHL mutasyonlarının dağılımı

PRF1 mutasyonu olan hastalar ● ile gösterilmiştir.

UNC13D mutasyonu olan hastalar ● ile gösterilmiştir.

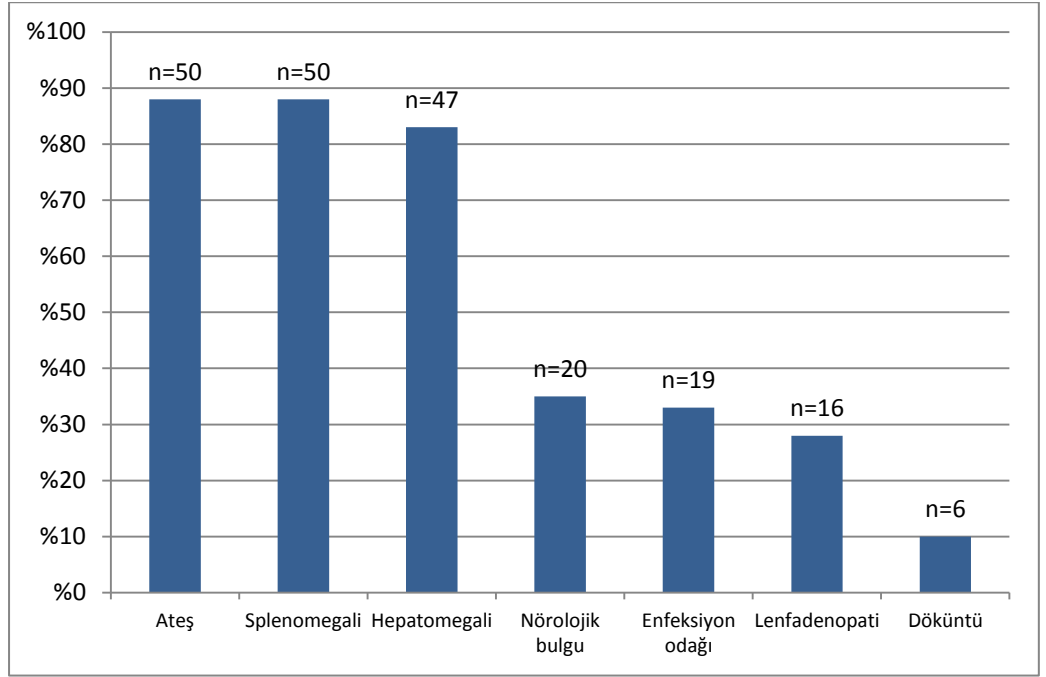
STX11 mutasyonu olan hastalar ● ile gösterilmiştir.

Tanı anında hastaların 50'sinde (%88) ateş, 50'sinde (%88) splenomegali, 47'sinde (%83) hepatomegali, 20'sinde (%35) nörolojik bulgu, 19'unda (%33) enfeksiyon odağı (dört hastada gastroenterit, 14 hastada üst solunum ve bir hastada alt solunum yolu enfeksiyonu olup iki hastada kan, iki hastada da kemik iliği kültüründe *Staphylococcus epidermidis* üremiştir), 16'sında (%28) lenfadenopati, altısında (%10) döküntü saptandığı belirlendi (Şekil 6). Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri ise Tablo 6'da görülmektedir.

Tanı anında hastaların 41'inde EBV serolojisi bakılmış olup 32 (%78) hastada geçirilmiş EBV enfeksiyonunu gösterirken, bir (%2) hastada aktif EBV enfeksiyonu saptanıp intravenöz asiklovir tedavisi verildiği öğrenildi. CMV serolojisi ise 48 hastada bakılmış, 38 (%79) hastada CMV IgG (+)'liği, üç (%6) hastada ise CMV IgM ve PCR (+)'liği saptanmış olup bu üç hastaya intravenöz gansiklovir tedavisi verildiği görüldü.

Tanı anında bilirubin yüksekliği, albumin düşüklüğü, asit, karaciğer enzimlerinde bozulma ve koagulopatisi olan hastalar karaciğer tutulumu olarak kabul

edildiğinde, 26 hastanın (%46) tanı anında hepatik tutulumu olduğu görüldü. Bu hastaların 15'i (%58) iki yaş ve altında, 11'u (%42) iki yaş üstünde tanı almıştır. Hepatik tutulumu olan hastalarda beş yıllık sağkalım oranının %20, olmayanlarda ise %26 olduğu görülmüş olup, iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0.210).



Şekil 6. Hastaların tanı anındaki klinik bulguları

Tablo 6. Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri

Laboratuvar bulgusu	Laboratuvar değerleri	
	Ortalama \pm SD	Ortanca (dağılım)
Hemoglobin (gr/dL)	7.9 \pm 1.7	8. 2 (3.6-13.1)
Lökosit ($\times 10^9/L$)	5.6 \pm 4.0	4.6 (0.4-16.5)
Trombosit ($\times 10^9/L$)	75 \pm 129	35 (4-683)
Absolü nötrofil sayısı ($\times 10^9/L$)	1.8 \pm 2.3	1.0 (0.03-10.5)
Absolü lenfosit sayısı ($\times 10^9/L$)	2.8 \pm 2.0	2.3 (0.09-9.0)
Absolü monosit sayısı ($\times 10^9/L$)	0.8 \pm 0.8	0.4 (0.01-3.5)
Ferritin (ng/mL)	5097 \pm 9567	1500 (128-51788)
Fibrinojen (mg/dL)	188 \pm 134	162 (2-624)
Trigliserit (mg/dL)	405 \pm 256	356 (41-1443)
Sodyum (mmol/L)	134 \pm 5	135 (120-150)
ALT (U/L)	116 \pm 127	72 (5-539)
AST (U/L)	186 \pm 308	93 (11-1894)
Total bilirubin (mg/dL)	3.2 \pm 5.0	1.2 (0.1-25.2)
Direkt bilirubin (mg/dL)	2.2 \pm 3.6	0.6 (0.1-17.4)
Total protein (mg/dl)	5.3 \pm 1.0	5.5 (3.6-7.6)
Albumin (gr/dL)	3.1 \pm 0.6	3.0 (1.7-4.2)
^a LDH (U/L)	1092 \pm 884	866 (76-5730)
^b Vitamin B12 (pg/mL)	526 \pm 325	469 (194-1521)
APTT (sn)	44 \pm 27	34 (22-180)

^a Tanı anında 50/57 hastada LDH düzeyi bakılmıştır. ^b Tanı anında 16/57 hastada VitB12 düzeyi bakılmıştır.

Tanı anında hastaların 25'inde (%44) SSS tutulumu olduğu, bu hastaların beşinde (%20) nörolojik bulgu olmayıp SSS tutulumu kranial MRG görüntülemesi veya BOS değerlendirilmesi (protein artışı, orta derecede pleositoz ya da hemofagositoz yapan histiyositlerin gösterilmesi) ile konulmuştur. Tanı anında SSS

tutulumu olan hastaların nörolojik bulgularına bakıldığında; en çok konvülsiyon (%48) görülmüş olup, diğer nörolojik bulgular Tablo 7’de görülmektedir.

Tanı anında üç hastada kemik iliğinde hemofagositoz görülmeyip izole SSS tutulumu olarak kabul edilmiştir. İzole SSS tutulumu olan hastalar 10, 14 ve 15 yaşlarında tanı almış olup bir hastada tanı anında baş ağrısı ve deliryum tablosu, iki hastada ise konvülsiyon gelişmiştir. Bu hastaların ikisinde PRF1 mutasyonu, üçüncü hastada ise UNC13D mutasyonu saptanmıştır. Üç hastaya da HKHN yapılmış olup hepsi tanıdan ortalama 23 ay (dağılım: 4 ay-24 ay), HKHN’den de ortalama 3 ay (dağılım: 11 gün-10 ay) sonra kaybedilmiştir.

Tanı anında SSS tutulumu olan 25 hastanın 22’sinde BOS incelemesi yapılmış olup, 15 (%60) hastada hem protein artışı hem pleositoz, dört (%16) hastada izole protein artışı, üç (%12) hastada da izole pleositoz olduğu görülmüştür. Üç hastaya BOS incelemesi yapılmamıştır. Bu 25 hastanın 16’sına (%64) kranial MRG çekilmiş ve tümünde tutulum lehine değerlendirilen bulgular görülmüş ve hastaların birinde tanı anında, dördünde de izlemde olmak üzere toplam beş hastada spinal kord tutulumu saptanmıştır (Tablo 7).

Spinal kord tutulumu olan hastaların ortalama tanı yaşı 11 yaş (dağılım:7.5-14 yaş) olup, hepsinde tanı anında nörolojik semptom, BOS bulguları ve kranial MRG’da tutulum lehine bulgular mevcuttur. Hastaların birinde tanıdan itibaren spinal kord tutulumu bulunmaktayken, dördünde izleminde spinal kord tutulumu gelişmiş ve bu dört hasta HKHN yapılmasına rağmen kaybedilmiştir. Spinal kord tutulumu olan hastaların özellikleri Tablo 8’de verilmiştir.

On yedi (%30) hastada ise izlemde SSS tutulumu gelişmiş, beşinde (%29) konvülsiyon, ikisinde (%12) kranial sinir tutulumu ve konvülsiyon, birinde (%6) hemiparezi, ikisinde (%12) uykuya meyil olduğu, yedi hastada (%41) ise nörolojik bulgu olmadığı görüldü (Tablo 7). İzlemde SSS tutulumu olan 17 hastanın BOS incelemeleri değerlendirildiğinde; 13 (%76) hastada hem protein artışı hem pleositoz, iki (%12) hastada izole pleositoz, iki (%12) hastada izole protein artışı olduğu görüldü. Bu 17 hastanın 15’ine (%88) kranial MRG çekilmiş olup hepsinde de tutulum lehine değerlendirilen bulgular mevcuttur (Tablo 7).

Tanı anında ve izlemde SSS tutulumu olan hastaların kranial BT ve kranial MRG bulguları Tablo 9 ve 10’da görülmektedir.

Tablo 7. SSS tutulumu olan hastaların klinik, radyolojik ve BOS inceleme sonuçlarına göre değerlendirilmesi

	Hasta sayısı (%)
Tanı anında SSS tutulumu olan hastalar	25 (%44)
Konvülsiyon	12 (%48)
Kranial sinir tutulumu	1(%4)
Kranial sinir tutulumu + konvülsiyon	2 (%8)
Hemiparezi	1 (%4)
Uykuya meyil	1 (%4)
Uykuya meyil + ense sertliği	1 (%4)
Baş ağrısı + deliryum	1 (%4)
Serebellar bulgular (Ataksik yürüyüş, dizartri, romberg(+)	1 (%4)
serebellar testlerde beceriksizlik)	
Nörolojik bulgusu olmayan	5 (%20)
^a BOS’ta pleositoz+protein artışı	15 (%66)
^a BOS’ta izole protein artışı	4 (%17)
^a BOS’ta izole pleositoz	3 (%13)
^a Normal BOS bulguları	1 (%4)
^a BOS’ta HFS	5 (%22)
Kranial MRG çekilen	16 (%64)
Kranial MRG bulgusu olan	16 (%100)
İzlemde SSS tutulumu olanlar	17 hasta* (%30)
Konvülsiyon	5 (%29)
Kranial sinir tutulumu+konvülsiyon	2 (%12)
Hemiparezi	1 (%6)
Uykuya meyil	2 (%12)
Nörolojik bulgusu olmayan	7 (%41)
^b BOS’ta pleositoz+protein artışı	13 (%76)
^b BOS’ta izole pleositoz	2 (%12)
^b BOS’ta izole protein artışı	2 (%12)
^b BOS’ta HFS	4 (%24)
Kranial MRG çekilen	15 (%88)
Kranial MRG bulgusu olan	15 (%100)

^a 23/25 hastada BOS incelemesi yapılmıştır; ^b17/17 hastada BOS incelemesi yapılmıştır.

*İzlemde SSS tutulumu saptanan 17 hastanın 9’unun tanı anında da SSS tutulumu bulunmakta, 8’inin bulunmamaktadır.

Tablo 8. Spinal kord tutulumu olan hastaların klinik özellikleri

Hasta	Tam yaş (yaş)/ Cinsiyet	Mutasyon	Tam anında Kf'de HF	Tam anında nörolojik bulgu	Tam anında Protein (mg/dl)	BOS Hücre	HF	Tam anında kranialMRG	Tedavi protokolü	Relaps	Relapsta kranial MRG	Relapsta spinal MRG	HKHN	Prognoz
1(FE)	12/E	PRFI	-	Baş ağrısı, deliryum	86	+	-	İntra ve supratentorial kompartmanda bilateral yama tarzında, derin beyaz cevherde hemorajik ve beyin sapının etkileyen demiyelinizan komponenti fazla olan lezyonlar, serebellit benzeri bulgular	HLH-2004	(Kf+SSS)	Pons ve supratentorial lezyonlarda aktivasyon lehine boyut ve kontrastlanma artışı	C7-T9 düzeyleri arasında korda hemorajinin eşlik ettiği T2 sinyal artışı. Kauda ekinia sinir liflerinde araknooidit ile uyumlu bulgular	+	Eksitüs
2(MP)	14/K	UNC13D	-	Nöbet	50	+	-	Beyin sapında, sağ frontal, posterior pariyetal ve sol oksipital bölgelerde nodüler kontrastlanma ve etrafında T2 sinyal değişikliği	HLH-2004	(Kf+SSS)	Beyin sapı, talamus, her iki serebellar hemisfer yerleşimli, perivasküler paterne ayan tarzda punkta-kürvilinear boyanmalar. Sağ frontal ve her iki oksipital bölgede hemorajik içerige sahip üç adet parenkimal lezyon	Servikomedüller bileşkekte, servikal ve torakal spinal kordda intramedüller kontrast tutulumu gösteren lezyonlar	+	Eksitüs
3(HT)	9,5/E	UNC13D	+	KIBAS bulguları	32	+	-	Sağ serebellar hemisfer medyal kesiminde halka şeklinde ve lineer tarzda sinyal artışı eşlik eden mikronodüler tarzda kontrastlanma. Bilateral periventriküler derin beyaz cevher, sentrum semiovale, korona radyatada T2 hiperintens simetrik sinyal değişiklikleri	HLH-2004	(Kf+SSS)	Serebellum, beyin sapı, serebral beyaz cevher ve korteks yakın lezyonlarda artışı. Serebellum ve beyin sapı ödemi nedeniyle bazal siserenlerde ve foramen magnumda obiterasyon ve 4. Ventrikülde daralma	Beyin sapı, serebellum ve gövütlemeye dahil olmuş T6 vertebra düzeyine dek tüm spinal korda aktif difüz inflamasyon-infiltrasyon bulguları	+	Eksitüs
*4(SY)	7,5/K	STX11	+	Sol hemiparezi	77	+	+	Bilateral serebellar, serebral beyaz cevherde yaygın lezyonlar. Sağ temporo-parieto-okspital ağırlıklı kortikal sitoksisik ödem. Servikal spinal kordda fokal T2 sinyal artışı alanları ve servikal spinal, infra ve supratentorial pial yaygın kontrastlanma	HLH-2004	Kf+SSS	Sağ serebellar hemisferin beyaz cevherini tutan, vermiş ve serebelluma uzanan T2 sinyal artışının olduğu lezyonlar. Posterior fossade leptomeningeal kontrastlanma.	Servikal kord çevresinde artmış pial kontrastlanma. Medulla oblongata posteriorunda, T2A hiperintens kontrastlanmayan lezyon, tonsiller herniasyon	+	Eksitüs
5(GHD)	11/K	Negatif	+	Nöbet, kranial sinir tutulumu	102	+	-	Beyin sapında, her iki serebella hemisferde, periventriküler beyaz cevherde lezyonlar.	HLH-2004	Kf+SSS	Serebellar parenkim, beyin sapında ağır infiltrasyon, ödem. Kortikomedüller bileşke, derin serebral beyaz cevher, bilateral internal kapsül arka bacaklarında çok sayıda, önceki tetkike göre sayı ve boyutları artmış yoğun kontrast tutan lezyon.	Tüm spinal kord boyunca fokal T2 sinyal artışı, mid ve alt torakal düzeyde spinal kord içinde kontrast tutan lezyonlar. Kauda ekinada difüz kontrast tutulumu.	-	Eksitüs

*Tam anında spinal kord tutulumu mevcut.

Tablo 9. Tanıda ve izlemde SSS tutulumu olan hastaların kranial tomografi bulguları

Kranial BT bulgusu	^aHasta sayısı
Serebral-serebellar atrofi	5
Fokal hipodens alanlar	4
Beyin ödemi	1
Ventriküllerde genişleme	1

^aSSS tutulumu olan toplam 12 hastaya kranial BT çekilmiş olup, bunların 6'sı tanıda, 4'ü tanı+izlemde, 2'si de izlemde SSS tutulumu olan hastalardır.

Tablo 10. Tanıda ve izlemde SSS tutulumu olan hastaların kranial MRG bulguları

Kranial MRG bulgusu	^bHasta sayısı
Serebral-serebellar atrofi	14
Beyaz cevher anomalileri	13
Diffüz leptomeningeal/periventriküler kontrastlanma	1
Multipl kontrast tutan lezyonlar	8
Fokal demiyelinizasyon alanları	1
Parenkimal hemoraji	1
Ödem	1
Kranial sinir tutulumu	1
Serebellit	1
Myelinizasyonda gecikme	2
Spinal kord tutulumu	5

^bTanı anında toplam 23 hastaya kranial MRG çekilmiş olup, bunların 8'i tanıda, 8'i, tanı+izlemde, 7'si izlemde SSS tutulumu olan hastalardır.

4.3. Hastaların Tanı Yaşına Göre Klinik Bulguları, Laboratuvar Bulguları Ve Sağkalımlarının Karşılaştırılması

Hastalar tanı aldıkları yaşa göre; 2 yaş ve altında tanı alanlar (Grup 1) ve iki yaş üstünde tanı alanlar (Grup 2) şeklinde iki gruba ayrılıp klinik (cinsiyet, ailede

akrabalık öyküsü, kardeş ölüm öyküsü, tanı anında SSS tutulumu, relaps olma, HKHN yapılma, prognoz) ve laboratuvar bulguları (Hb, lökosit, trombosit, ferritin, trigliserit, fibrinojen, ALT, AST, T/D bilirubin, total protein, albumin, LDH, sodyum, aPTT) açısından karşılaştırıldı.

Tanı anındaki ortalama ferritin değeri; Grup 1'deki hastalarda 8033 ± 12000 ng/mL [ortanca:1963 ng/mL (dağılım: 128-51788 ng/mL)], Grup 2'deki hastalarda 1396 ± 1718 ng/mL [ortanca: 1104 ng/mL (dağılım: 133-7718 ng/mL)], ortalama AST değeri ise; Grup 1'deki hastalarda 245 ± 390 U/L [ortanca:104 U/L (dağılım: 16-1894 U/L)], Grup 2'deki hastalarda 106 ± 92 U/L [71 U/L (11-373 U/L)] olup, bu değerler ikigrup arasında istatistiksel olarak farklı bulundu (sırasıyla, $p=0.001$; $p=0.043$).

Fibrinojen değeri ise Grup1'deki hastalarda ortalama 161 ± 134 mg/dL [ortanca: 123mg/dL (dağılım:10-624 mg/dL)], Grup 2'deki hastalarda 224 ± 129 mg/dL [ortanca:223 mg/dL (dağılım:2-483 mg/dL)]olup Grup 1'deki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük saptandı ($p=0.023$). İncelenen diğer klinik ve laboratuvar parametrelerinde her iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 11, Tablo 12).

Tablo 11. Tanı yaşına göre hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması

Klinik Bulgular	Grup 1 (n=33) (0-24 ay) n (%)	Grup 2 (n=24) (>24ay) n (%)	P
Cinsiyet			
Kız	18 (%56)	14 (%44)	0.989
Erkek	15 (%60)	10 (%40)	
Ailede akrabalık öyküsü	24 (%73)	16 (%67)	0.841
Kardeş ölüm öyküsü	14 (%42)	9 (%38)	0.788
Mutasyon (+)' liği	15 (%65)	9 (%65)	1.000
Tanı anında SSS tutulumu	12 (%36)	13 (%54)	0.286
Relaps (+)	7 (%21)	11 (%46)	0.092
HKHN (+)	7 (%21)	11 (%46)	0.092
Prognoz			
Yaşayan	5 (%15)	6 (%25)	0.499
Ölen	28 (%85)	18 (%75)	

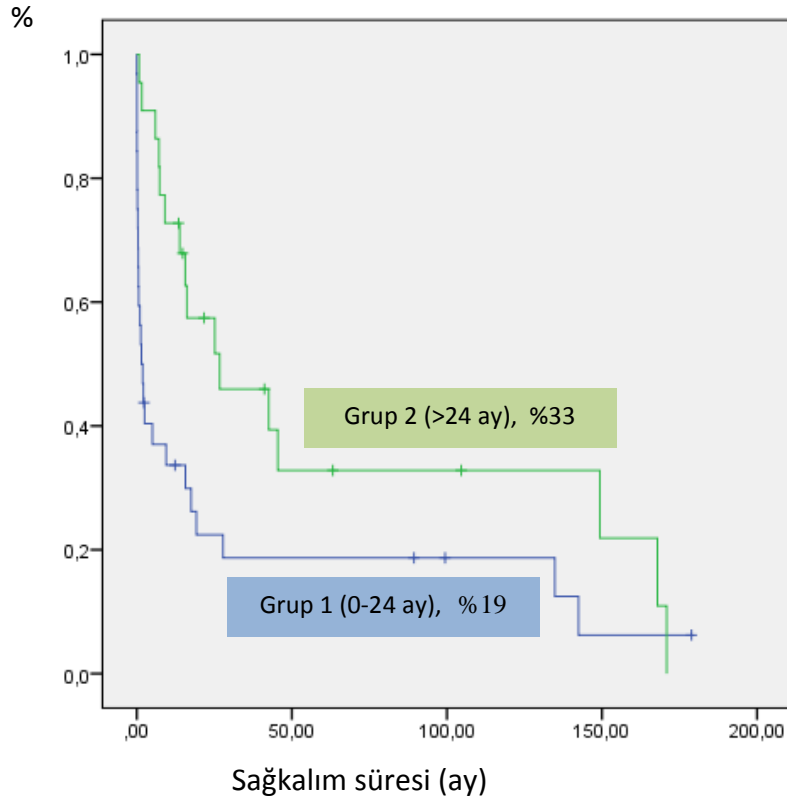
Tablo 12. Tanı yaşına göre hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	Grup 1 (0-24 ay)	Grup 2 (>24 ay)	P
	Ortalama ± SD [Ortanca (dağılım)]	Ortalama ± SD [Ortanca (dağılım)]	
Hb (gr/dL)	7.9 ± 1.7 [7.9 (3.6-11.8)]	8.1 ± 1.8 [8.3 (4.9-13.1)]	0.682
Lökosit (x10 ⁹ /L)	6.6 ± 4.4 [6.1 (0.8-16.5)]	5.1 ± 2.8 [4.3 (0.4-10.7)]	0.672
Trombosit (x10 ⁹ /L)	91 ± 165 [29 (7-683)]	52 ± 41 [41 (4-177)]	0.477
Ferritin (ng/dL)	8033 ± 12000 [1963 (128-51788)]	1396 ± 1718 [1104 (133-7718)]	0.001
Trigliserit (mg/dl)	416 ± 293 [347 (41-1443)]	390 ± 198 [358 (43-872)]	0.959
Fibrinojen (mg/dl)	161 ± 134 [123 (10-624)]	224 ± 129 [223 (2-483)]	0.023
ALT (U/L)	121 ± 136 [73 (13-539)]	110 ± 116 [69 (5-466)]	0.884
AST (U/L)	245 ± 390 [104 (16-1894)]	106 ± 92 [71 (11-373)]	0.043
Total bilirubin (mg/dl)	3.7 ± 5.9 [1.1 (0.1-25.2)]	2.6 ± 3.4 [1.3 (0.1-15.5)]	0.722
Direkt bilirubin (mg/dl)	2,6 ± 4,2 [0,6 (0,1-17,4)]	1,8 ± 2,7 [0,6 (0,1-11,6)]	0,686
^a LDH (U/L)	1086 ± 553 [1080 (258-2583)]	1001 ± 1195 [790 (76-5730)]	0.156
Total protein (mg/dl)	5,3 ± 0,9 [5,4 (3,6-7,0)]	5,3 ± 1,0 [5,5 (3,6-7,6)]	0,945
Albumin (gr/dL)	3.1 ± 0.5 [3.0 (1.9-4.0)]	3.0 ± 0.7 [3.2 (1.7-4.2)]	0.597
Sodyum (mmol/L)	134 ± 5.1 [134 (125-150)]	134 ± 5.6 [136 (120-145)]	0.841
aPTT (sn)	50 ± 34 [37 (22-180)]	35 ± 10 [33 (24-66)]	0.057

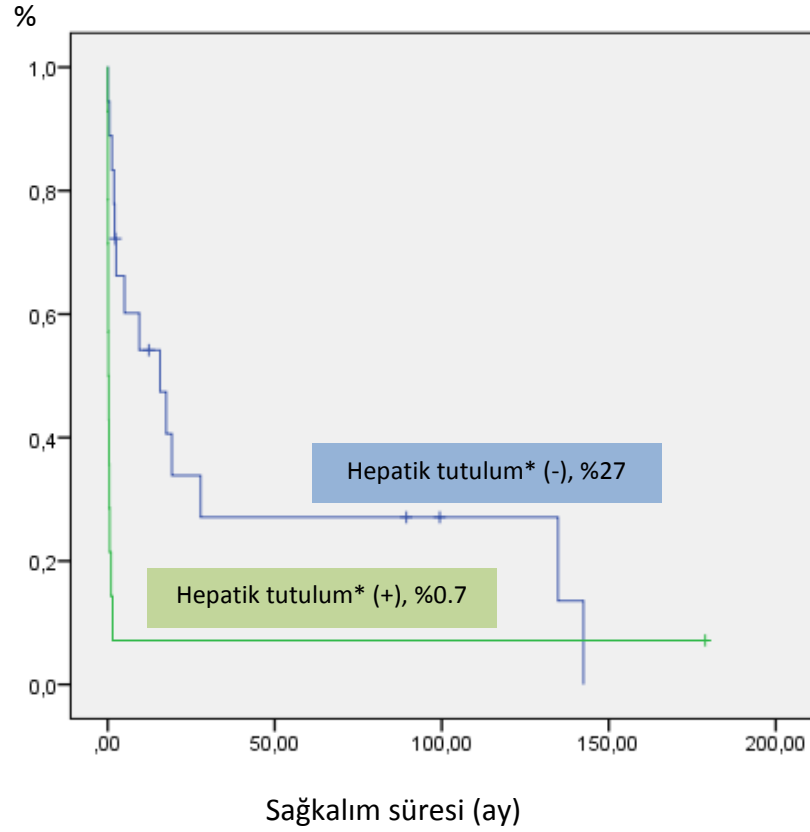
^aLDH düzeyi; 0-24 ayda tanı alan hastaların 28/33'ünde, >24 ayda tanı alan hastaların 22/24'ünde bakılmıştır.

Grup 1'deki hastalarda beş yıllık sağkalım oranı %19 iken, Grup 2'deki hastalarda beş yıllık sağkalım oranı %33 olup, Grup 1'deki hastaların istatistiksel anlamli biçinde daha az yaşadığı görüldü (Şekil 7).

Grup 1'deki hastalarda hepatik tutulumun sağkalım üzerine etkisine bakıldığında ise; hepatik tutulumu olmayanlarda beş yıllık sağkalım oranı %27 iken hepatik tutulumu olan hastalarda beş yıllık sağkalım oranının %0.7 olduğu görüldü, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli fark saptandı ($p=0.002$) (Şekil 8).



Şekil 7. Hastaların tanı yaşına göre beş yıllık sağkalım oranları



Şekil 8. İki yaş ve altında tanı alan hastaların hepatic tutulumuna göre beş yıllık sağkalım oranları

* Hepatic tutulum (+): 15 hasta, 1'ine HKHN yapılmış (%7). Hepatic tutulum (-): 18 hasta, 6'sına HKHN yapılmış (%33).

4.4. Tanı Anında SSS Tutulumuna Göre Hastaların Klinik Bulguları, Laboratuvar Bulguları Ve Sağkalımlarının Karşılaştırılması

Tanı anında SSS tutulumu olan ve olmayan hastalar klinik (cinsiyet, tanı yaşı, ailede akrabalık öyküsü, kardeş ölüm öyküsü, relaps olma, HKHN yapılma, prognoz) ve laboratuvar bulguları (Hb, lökosit, trombosit, ferritin, trigliserit, fibrinojen, ALT, AST, T/D bilirubin, total protein, albumin, LDH, sodyum, aPTT) açısından karşılaştırıldı.

Tanı anında SSS tutulumu olan hastaların 19'unun (%76) kız, altısının (%24) erkek; SSS tutulumu olmayan hastaların ise 13'ünün (%41) kız, 19'unun (%59) erkek olduğu görüldü, iki grup karşılaştırıldığında cinsiyet bakımından SSS tutulumu kızlarda istatistiksel anlamlı biçimde yüksek bulundu ($p=0.016$).

SSS tutulumu olan hastaların ortanca tanı yaşı 36 ay (dağılım: 0.6-226 ay), SSS tutulumu olmayan hastaların ortanca tanı yaşı 10.5 ay (dağılım: 0.1-180 ay) olup SSS tutulumu olanların anlamlı olarak daha geç yaşta tanı aldığı görüldü (p=0.028).

On yaş üstünde tanı alan hastaların sayısı az olmakla birlikte (altı hasta), %83'ünde (beş hasta) SSS tutulumu saptanmış, bunların üçünde izole SSS tutulumu varken, üçünde de izlemde spinal kord tutulumu gelişmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da on yaş üstünde tanı alan hastalarda SSS tutulumunun daha fazla olduğu görülmektedir (p=0.388).

Tanı anında SSS tutulumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; ortalama Hb değerinin tanı anında SSS tutulumu olan hastalarda 8.8 ± 1.8 gr/dL (ortanca: 8.6 gr/dL, dağılım: 4.9-13 g/dL), olmayan hastalarda ise 7.5 ± 1.6 gr/dL (ortanca: 7.6 gr/dL, dağılım: 3.6-10.7 g/dL,) olup, tanı anında SSS tutulumu olan hastaların ortalama Hb değerinde tutulum olmayanlara göre anlamlı yükseklik saptandı (p=0.025). İncelenen diğer klinik ve laboratuvar parametrelerinde iki grup arasında farklılık bulunmadı (Tablo 13, Tablo 14).

Tablo 13. Tanı anında SSS tutulumuna göre hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması

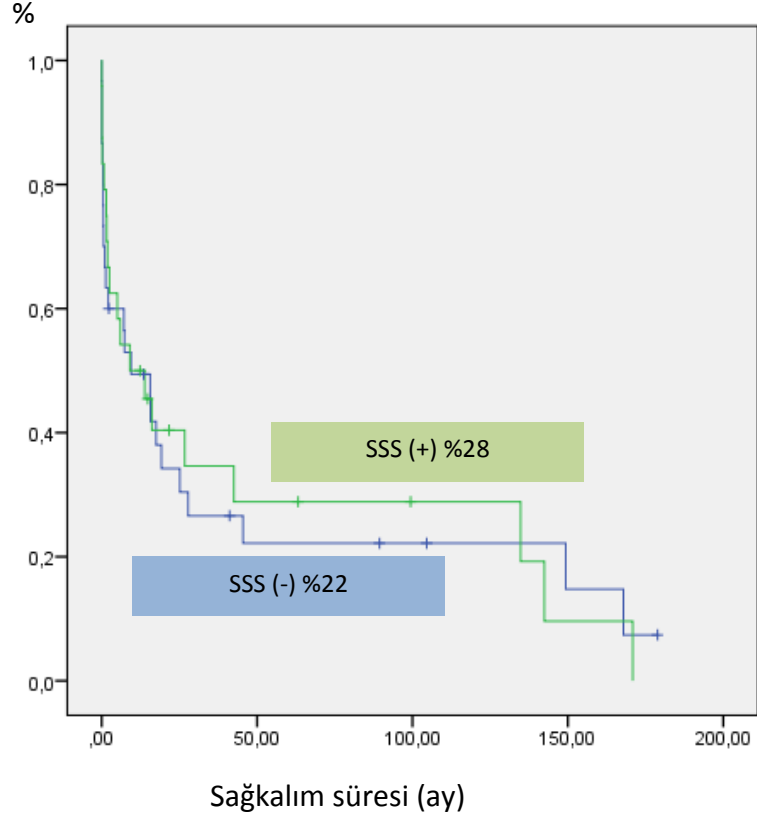
Klinik Bulgular	Tanı anında SSS tutulumu		P
	Var (n=25) n (%)	Yok (n=32) n (%)	
Cinsiyet			
Kız	19 (%60)	13 (%40)	0.015
Erkek	6 (%24)	19 (%76)	
Ortanca tanı yaşı (ay)(dağılım)	36 (0,66-226)	10,5 (0,16-180)	0.028
Relaps (+)'liği	10 (%40)	10 (%31)	0.580
HKHN (+)	8 (%32)	10 (%31)	1,000
Prognoz			
Yaşayan	5 (%20)	6 (%19)	1.000
Ölen	20 (%80)	26 (%81)	

Tablo 14. Tanı anında SSS tutulumuna göre hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	Tanı anında SSS tutulumu		P
	Var	Yok	
	Ortalama \pm SD [ortanca (dağılım)]	Ortalama \pm SD [Ortanca (dağılım)]	
Hb (g/dL)	8.6 \pm 1.8 [8.6 (4.9-13.1)]	7.4 \pm 1.6 [7.5 (3.6-10.7)]	0.016
Lökosit ($\times 10^9/L$)	5.1 \pm 3.7 [4.1 (0.6-13.8)]	5.9 \pm 4.2 [5.8 (0.4-16.5)]	0.456
Trombosit ($\times 10^9/L$)	97 \pm 140 [58 (7-602)]	57 \pm 119 [29 (4-683)]	0.076
Ferritin (ng/mL)	4391 \pm 10656 [1305 (128-51788)]	5703 \pm 8679 [1821 (133-37537)]	0.072
Trigliserit (mg/dl)	380 \pm 191 [345 (41-782)]	425 \pm 298 [407 (43-1443)]	0.696
Fibrinojen (mg/dl)	217 \pm 129 [196 (61-543)]	166 \pm 136 [130 (2-624)]	0.090
ALT (U/L)	133 \pm 142 [73 (5-539)]	103 \pm 114 [68 (13-505)]	0.705
AST (U/L)	189 \pm 368 [87 (11-1894)]	184 \pm 259 [101 (16-1422)]	0.607
Total bilirubin (mg/dl)	3.0 \pm 3.4 [1.2 (0.2-10.7)]	3.4 \pm 6.0 [1.2 (0.1-25.2)]	0.601
Direkt bilirubin (mg/dl)	2.0 \pm 2.6 [0.68 (0.01-8.0)]	2.42 \pm 4.3 [0.64 (0.01-17.4)]	0.891
^a LDH (U/L)	1071 \pm 1083 [790 (76-5730)]	1112 \pm 671 [914 (258-2613)]	0.346
Tprt (mg/dl)	5.3 \pm 1.0 [5.4 (3.6-7.6)]	5.3 \pm 1.0 [5.5 (3.6-7.0)]	0.920
Albumin (gr/dL)	3.0 \pm 0.6 [3.1 (1.7-4.2)]	3.1 \pm 0.6 [3.0 (1.9-4.0)]	0.428
Sodyum (mmol/L)	133 \pm 4.8 [134 (126-142)]	134 \pm 5.7 [135 (120-150)]	0.418
aPTT (sn)	40 \pm 24 [33 (24-140)]	47 \pm 30 [35 (22-180)]	0.186

^a Tanı anında LDH düzeyi SSS tutulumu olan hastaların 24/25'inde, SSS tutulumu olmayan hastaların 26/32'sinde bakılmıştır.

Tanı anında SSS tutulumu olan hastaların beş yıllık sağkalım oranı %28, SSS tutulumu olmayan hastaların ise %22 olup iki grup arasında sağkalım açısından fark saptanmamıştır ($p=0.905$) (Şekil9).



Şekil 9. Tanı anında SSS tutulumuna göre hastaların beş yıllık sağkalım oranları

4.5. Hastaların Mutasyon Durumuna Göre Klinik Bulguları, Laboratuvar Bulguları Ve Sağkalımlarının Karşılaştırılması

Toplam 37 hastada UNC13D, PRF1 ve STX11 mutasyonları bakılmış olup, 24 hastada bu mutasyon saptanmış (11 hastada UNC13D, 10 hastada PRF1, üç hastada STX11), 13 hastada ise bu üç mutasyondan hiçbiri bulunamamıştır.

Mutasyon saptanan ve saptanmayan hastalar; klinik (cinsiyet, tanı yaşı, ailede akrabalık öyküsü, kardeş ölüm öyküsü, tanı anında SSS tutulumu, relaps olma, HKHN yapılma, prognoz) ve laboratuvar bulguları (Hb, lökosit, trombosit, ferritin, trigliserit, fibrinojen, ALT, AST, T/D bilirubin, total protein, albumin, LDH, sodyum, aPTT) açısından karşılaştırıldı.

Mutasyon saptanan hastaların 11'inde (%46), mutasyon saptanmayan hastaların ise 1'inde (%8) kardeş ölüm öyküsünün olduğu görülmüş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.027$).

İncelenen diğer klinik ve laboratuvar parametrelerinde iki grup arasında farklılık saptanmadı (Tablo 15, Tablo 16).

Tablo 15. Hastaların mutasyon durumuna göre klinik bulgularının karşılaştırılması

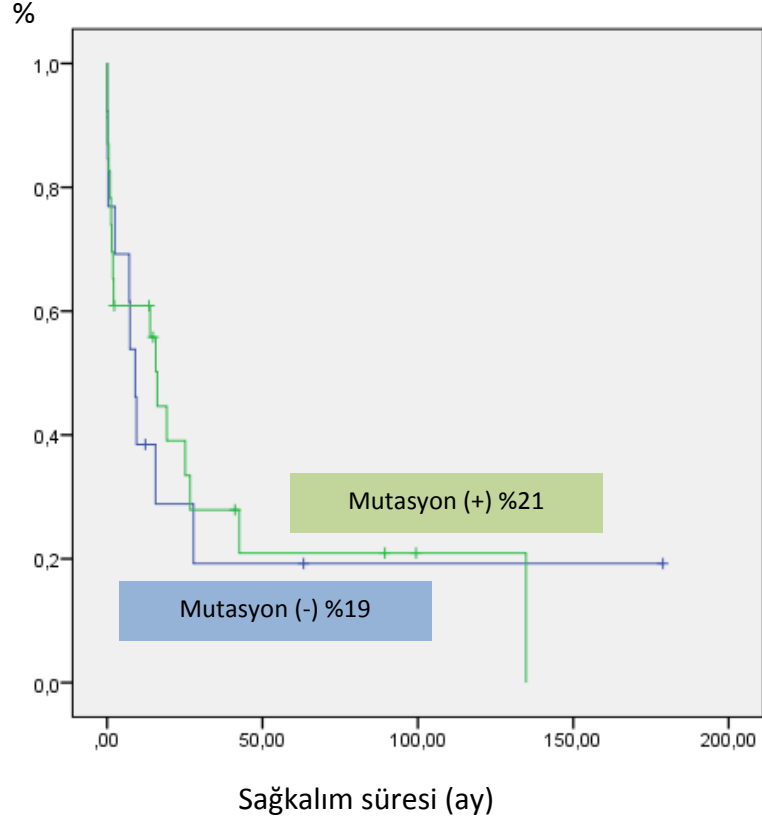
Klinik Bulgular	Mutasyon		P
	Var (n=24) n (%)	Yok (n=13) n (%)	
Cinsiyet			
Kız	12 (%60)	8 (%40)	0.744
Erkek	12 (%71)	5 (%29)	
Ortanca tanı yaşı (ay)(dağılım)	6 (0.1-180)	14 (0.6-132)	1.000
Ailede akrabalık öyküsü	20 (%83)	8 (%62)	0.229
Kardeş ölüm öyküsü	11 (%46)	1 (%8)	0.027
Tanı anında SSS tutulumu	11 (%46)	5 (%39)	0.739
Relaps (+)'liği	8 (%33)	9 (%69)	0.081
HKHN yapılanlar	12 (%50)	5 (%39)	0,744
Prognoz			
Yaşayan	6 (%25)	3 (%23)	1.000
Ölen	18 (%75)	10 (%77)	

Tablo 16. Hastaların mutasyon durumuna göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	Mutasyon		P
	Var	Yok	
	Ortalama \pm SD [Ortanca (dağılım)]	Ortalama \pm SD [Ortanca (dağılım)]	
Hb (gr/dL)	8.6 \pm 1.7 [8.7 (5.0-13.1)]	8.1 \pm 1.7 [8.4 (5.4-11.8)]	0.371
Lökosit ($\times 10^9/L$)	5.0 \pm 3.3 [3.5 (0.7-15.3)]	6.5 \pm 4.6 [5.4 (0.4-16.5)]	0.291
Trombosit ($\times 10^9/L$)	69 \pm 93 [37 (6-442)]	137 \pm 226 [49 (5-683)]	0.460
Ferritin (ng/mL)	4759 \pm 8386 [1650 (128-37537)]	10285 \pm 15047 [3459 (420-51788)]	0.212
Trigliserit (mg/dl)	410 \pm 229 [414 (43-1080)]	378 \pm 351 [343 (41-1443)]	0.306
Fibrinojen (mg/dl)	187 \pm 123 [162 (10-483)]	274 \pm 179 [246 (10-624)]	0.141
ALT (U/L)	89 \pm 69 [72 (16-275)]	109 \pm 139 [56 (16-539)]	0.888
AST (U/L)	130 \pm 131 [84 (32-609)]	345 \pm 597 [98 (16-1894)]	0.962
Total bilirubin (mg/dl)	2.6 \pm 5.2 [1.1 (0.1-25.2)]	2.0 \pm 3.2 [0.6 (0.1-10.7)]	0.249
Direkt bilirubin (mg/dl)	1.7 \pm 3.7 [0.6 (0.1-17.4)]	1.4 \pm 2.2 [0.2 (0.1-7.3)]	0.499
^a LDH (U/L)	827 \pm 281 [776 (421-1447)]	1219 \pm 741 [1092 (258-2450)]	0.200
Total protein (mg/dl)	5.7 \pm 1.0 [5.8 (3.6-7.6)]	5.3 \pm 0.9 [5.2 (4.0-7.0)]	0.215
Albumin (gr/dL)	3.3 \pm 0.5 [3.3 (2.0-4.2)]	3.0 \pm 0.6 [3.0 (1.9-3.9)]	0.152
Sodyum (mmol/L)	134 \pm 3.6 [135 (127-141)]	134 \pm 4.7 [136 (125-142)]	0.758
aPTT (sn)	35 \pm 10 [33 (24-61)]	42 \pm 30 [32 (22-140)]	0.906

^a Tanı anında LDH düzeyi mutasyonu (+) olan hastaların 21/24'ünde, mutasyonu (-) olan hastaların 12/13'sinde bakılmıştır.

Mutasyon saptanan hastalarda beş yıllık sağkalım oranı %21, saptanmayanlarda ise %19 olup, iki grup arasında sağkalım açısından fark saptanmadı ($p=0.803$) (Şekil 10).



Şekil 10. Hastaların mutasyon durumuna göre beş yıllık sağkalım oranları

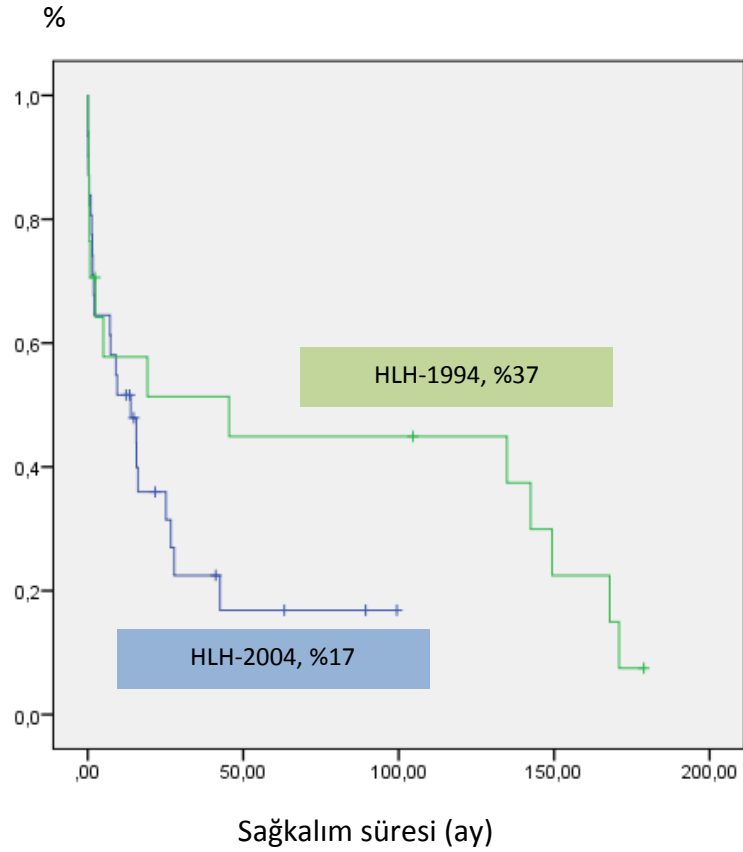
Mutasyon çalışılan 37 hasta mutasyon tipine göre PRF1, UNC13D, STX11 ve bu üç mutasyondan herhangi birisi saptanmayan olmak üzere dört gruba ayrılarak; cinsiyet, tanı yaşı, ailede akrabalık öyküsü, tanıda veya izlemde SSS tutulumu olması, relaps ve sağkalım açısından karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı yalnızca perforin mutasyonu olanların %68'inde kardeş ölüm öyküsü olup, bu oran diğer mutasyonlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.011$). Bununla birlikte; PRF1 mutasyonu saptanan hastalarda ortalama tanı yaşı üç ay, UNC13D saptanan hastalarda dört ay, STX11 mutasyonu saptananlarda 89 ay, bu üç mutasyondan herhangi biri saptanamayan hastalarda ise 14 ay olup, istatistiksel

olarak anlamlı olmasa da STX11 mutasyonu olan hastaların diğerlerine göre daha geç yaşta tanı aldığı görülmektedir (p=0.166).

Mutasyon grupları laboratuvar bulguları (Hb, lökosit, trombosit, ferritin, trigliserit, ALT, AST, T/D bilirubin, LDH, total protein, albumin, sodyum ve aPTT) açısından karşılaştırıldığında; trombosit değerleri arasında anlamlı fark olduğu, bu farkı oluşturanın UNC13D mutasyonu olanlardaki trombosit değerinin (ortalama: $31 \pm 28 \times 10^9/L$, ortanca: $16 \times 10^9/L$ (dağılım: $7-97 \times 10^9/L$) PRF1(ortalama: $99 \pm 139 \times 10^9/L$, ortanca: $31 \times 10^9/L$ (dağılım: $6-442 \times 10^9/L$) ve STX11(ortalama: $105 \pm 50 \times 10^9/L$, ortanca: $91 \times 10^9/L$ (dağılım: $62-77 \times 10^9/L$) mutasyonu saptanan hastalardan düşük olmasının oluşturduğu görüldü (p=0.010, p=0.010). Fibrinojen düzeyi PRF1 mutasyonu olanlarda 147 ± 120 mg/dL (ortanca: 104 mg/dL, dağılım: $10-364$ mg/dL) olup STX11 ve UNC13D mutasyonu olanlara göre daha düşük bulundu (p=0.011, p=0.004). Ayrıca UNC13D mutasyonu olanlarda fibrinojen değeri 152 ± 55 mg/dL (ortanca: 140 mg/dL, dağılım: $100-281$ mg/dL) olup STX11 mutasyonu olanlara göre daha düşük olduğu görüldü (p=0.004). İncelenen diğer laboratuvar parametreleri gruplar arasında benzerlik göstermektedir.

4.6. Hastaların İzlem, Prognoz ve Sağkalımları

Hastalar aldıkları tedaviler açısından değerlendirildiğinde; 32 (%56) hasta HLH-2004 protokolü, 17 (%30) hasta HLH-1994 protokolü, sekiz (%14) hasta ise sadece destek tedavisi aldığı (tanı anında genel durumu kötü olup protokol başlanmadan eksitus olanlar) görüldü. HLH-1994 protokolü alan hastaların 6'sının (%35), HLH-2004 protokolü alan hastaların da 18'inin (%56) remisyona girdiği görülmüş, iki grup arasında fark saptanmadı (p=0.273). HLH-1994 tedavi protokolü alanlarda beş yıllık sağkalım oranı %37, HLH-2004 tedavi protokolü alanlarda beş yıllık sağkalım oranı %17 olup, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.158) (Şekil 11).



Şekil 11. Hastaların aldıkları tedavi protokolüne göre beş yıllık sağkalımları

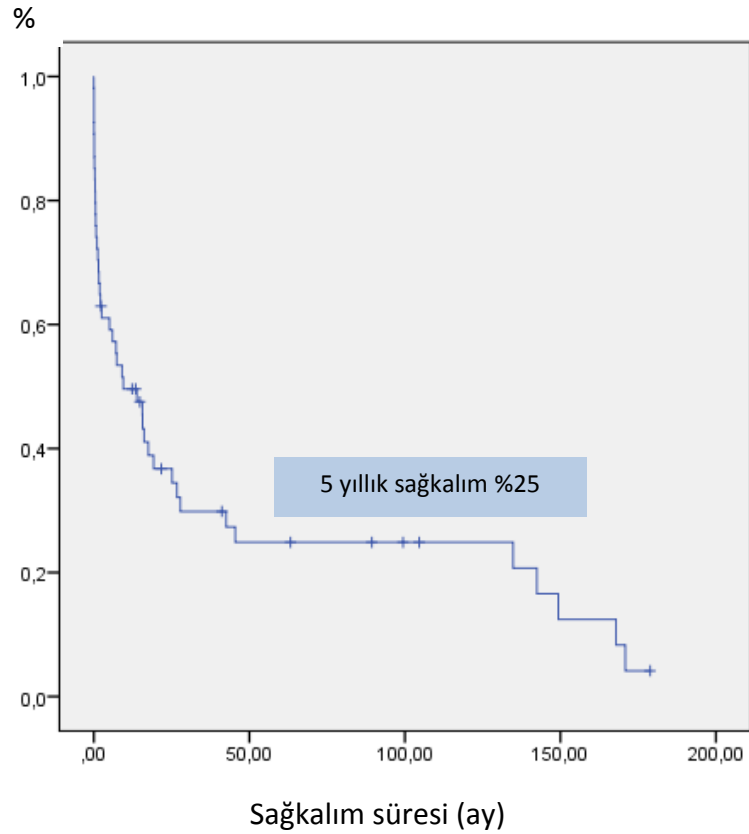
Hastaların 24'ü remisyona girmiş olup, remisyona girme süresi ortanca; 76 gündür (dağılım:15-705 gün). Bu 24 hastanın dördünde relaps olmazken, 20'sinde ortanca; 60 günde (dağılım: 30-2016 gün) relaps olmuş, relaps olan hastalar içinden eksitus olanlarda (14 hasta) relapstan eksitus oluncaya kadar geçen süre ortanca 270 gün (dağılım: 6-4290 gün) olarak bulundu. Remisyona girme süresinin ve remisyonda kalma süresinin sağkalım üzerine herhangi bir etkisi bulunmadı ($p=0.871$; $p=0.499$).

Remisyona girme süresi üzerine etkili olabilecek faktörlerden Hb, lökosit, trombosit, ALT, AST, total bilirubin, ferritin, trigliserit, fibrinojen aPTT değerleri incelendiğinde, tek değişkenli analizlerde sadece ferritinin anlamlı olduğu, ferritinin 1500 ng/mL'nin üzerinde olmasının remisyona girme süresini 2.3 kat uzattığı tespit edildi (%95 CI: 0.9-5.7). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı olan trigliserit yüksekliği, fibrinojen ve sodyum düşüklüğü gibi veriler çok değişkenli

analize alındığında de ferritinin 1500 ng/mL'nin üzerinde olmasının remisyona girme süresini 3.1 kat uzattığı görüldü (%95 CI: 1.1-8.5).

Hastaların 11'i (%19) halen remisyonda izlenmekte iken 46 (%81) hasta izlemi sırasında primer hastalığı ya da tedavi komplikasyonları nedeniyle kaybedilmiştir. Yaşayan hastalarda; ortanca takip süresi 41 ay (dağılım: 2-178 ay), ölen hastalarda ise beş ay (dağılım: 0-170 ay) olarak bulundu.

Çalışmaya alınan 57 hastanın sağkalım süresi ortalama dokuz ay (dağılım: 0-178 ay) olup, beş yıllık sağkalım oranının %25 olduğu görüldü (Şekil 12). Hastalısız sağ kalım süresi ise ortanca 107 gün (30-4857 gün) olarak bulundu. Yüz güne kadar hastalısız sağkalım olasılığının %57, bir yıllık hastalısız sağkalım olasılığının ise %26 olduğu görüldü.



Şekil 12. Tüm hasta grubundaki 5 yıllık sağkalım oranı

On sekiz (%32) hastaya HKHN yapılmış olup, bu hastalarda tanıdan HKHN yapılana kadar geçen süre ortanca 10 ay (dağılım: 3-74 ay), eksitus olanlarda (dokuz hasta) HKHN'den eksitus oluncaya kadar geçen süre ortanca dokuz ay (dağılım: 0.3-161 ay) olarak bulundu. HKHN yapılan hastalarda beş yıllık sağkalım oranı %44 iken HKHN yapılmayan hastalarda %16 olup, iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.020$) (Şekil 13). HKHN yapılan 18 hastanın özellikleri Tablo 17'te görülmektedir.

Tablo 17. HKHN yapılan 18 hastanın klinik özellikleri

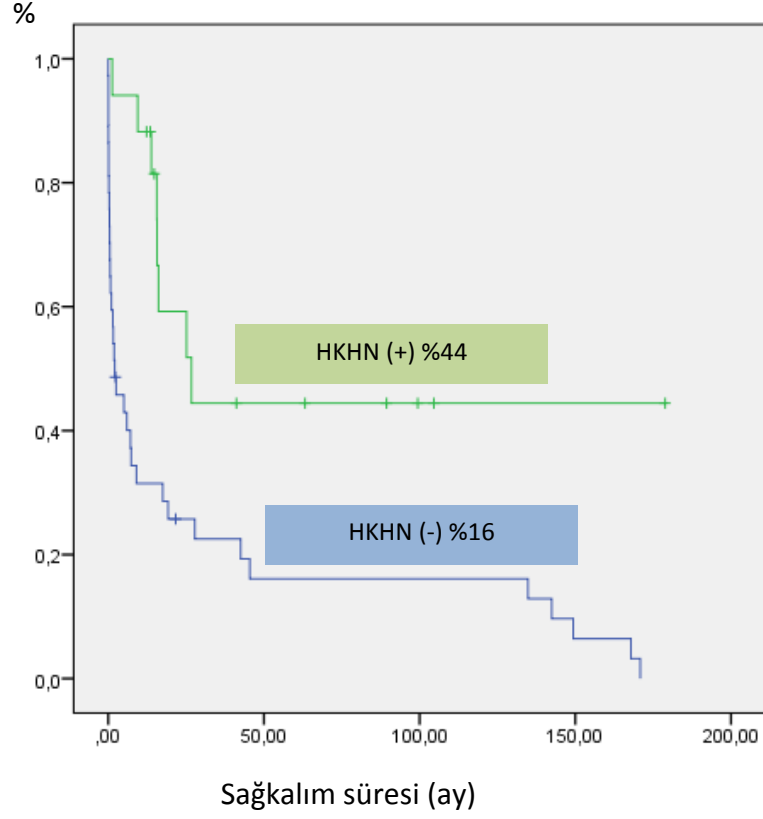
Hasta	Tanı yaşı (ay)/ cinsiyet	Tanı amanda tutulum	Relaps	Tedavi protokolü (HLH-)	Tandan HKHN'ye kadar geçen süre (ay)	Donör (uyumu,cinsiyeti)	Hazırlık rejimi	Kök hücre kaynağı	Son durum	ölüm nedeni
1.MŞ	48/E	Kİ	-	94	4	kardeş (6/6,K)	BU, CY, VP-16	Kemik iliği	Hayatta	-
2.CT	18/K	Kİ+SSS	Kİ	2004	3	baba (5/6)	1. BU, CY, VP-16, ATG 2. FLU, TVI	Periferik kök hücre	Hayatta	-
3.MD	180/E	SSS	Kİ+SSS (3 kez)	2004	3	kardeş (6/6,K)	1. BU, CY, VP-16 2. Verilmedi 3.FLU, ATG	1.kemik iliği 2.ve 3.periferik kök hücre	Eksitus	Akut GVHD, engraftman yetersizliği
4.NB	65/K	Kİ+SSS	Kİ	2004	16	kardeş (6/6,K)	BU, CY, VP-16	Kemik iliği	Hayatta	-
5.MÖA	4/E	Kİ	Kİ+SSS	2004	8	anne (6/6)	BU, CY, VP-16	Periferik kök hücre	Eksitus	Kronik GVHD
6.GBÇ	180/K	Kİ	-	2004	5	kardeş (6/6,K)	BU, CY, VP-16	Periferik kök hücre	Hayatta	-
7.SY	89/K	Kİ+SSS	SSS	2004	10	kardeş (6/6,K)	BU, CY, VP-16	Kemik iliği	Eksitus	IVIG'e bağlı hemolitik anemi
8.DD	108/K	Kİ	Kİ+SSS	2004	11	kardeş (6/6,K)	BU, CY, VP-16	Periferik kök hücre	Eksitus	Akut GVHD, VOD
9.FE	144/E	SSS	Kİ+SSS	2004	23	kardeş (6/6,E)	FLU, MEL, alemtuzumab	Periferik kök hücre	Eksitus	Akut GVHD

Tablo 17. Devamı

Hasta	Tanı yaşı (ay)/ cinsiyet	Tanı anında tutulum	Relaps	Tedavi protokolü (HLH-)	Tandan HKHN'ye kadar geçen süre (ay)	Donör (uyumu,cinsiyeti)	Hazırlık rejimi	Kök hücre kaynağı	Son durum	ölüm nedeni
10. YG	48/K	Kİ	-	2004	10	kardeş (10/10,E)	BU, CY, VP-16	Kemik iliği	Hayatta	-
11. SNG	96/K	Kİ+SSS	-	2004	5	babaanne (10/10)	BU, CY, VP-16	Periferik kök hücre	Hayatta	-
12. NÖG	4/E	Kİ+SSS	-	2004	8	unrelated (7/8)	BU, FLU, ATG	Kordon kanı	Hayatta	-
13. MEK	3/E	Kİ	-	2004	2	unrelated (9/10)	BU, CY, VP-16	Kordon kanı	Eksitus	Phnömoni
14. ÇT	3/E	Kİ	Kİ+SSS	2004	8	unrelated (9/10)	BU, CY, VP-16	Periferik kök hücre	Eksitus	Akut GVHD
15. MP	168/K	SSS	Kİ+SSS	2004	24	kardeş (6/6,K)	BU, CY, VP-16	Periferik kök hücre	Eksitus	Akut GVHD
16. HT	113/E	Kİ	Kİ+SSS	2004	21	unrelated (9/10)	BU, CY, VP-16	Periferik kök hücre	Eksitus	Kronik GVHD, VOD
17. HAN	3/E	Kİ	-	2004	16	unrelated (4/6)	BU, CY, VP-16	Kordon kanı	Hayatta	-
18. RO	12/K	Kİ	Kİ	94	73	?	?	?	Hayatta	-

BU: busulfan, CY: siklofosamid, VP-16: etoposid, ATG: antitimositglobulin, FLU: fludarabin, MEL: melfelan, TVI: total vücut ışınlaması.

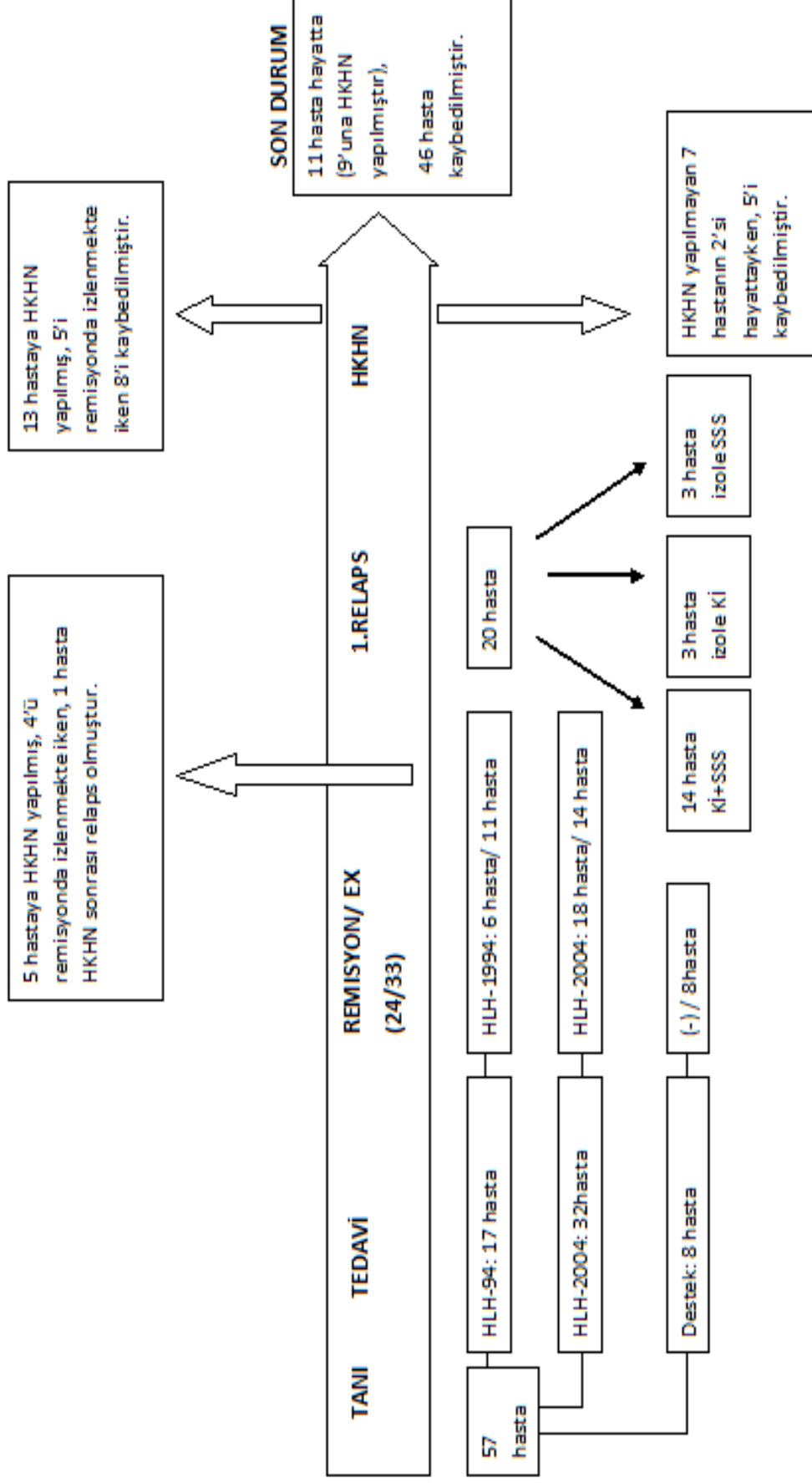
^aBaşka bir üniversite hastanesinde HKHN yapılan hastalar. ^bYurtdışında HKHN yapılan hasta.



Şekil 13. Hastaların HKHN yapıma durumuna göre beş yıllık sağkalım oranları

HKHN'nin sağkalımı anlamlı olarak artırdığı görülmektedir. HKHN yapılmayan hastalarda sağkalım üzerine etkili faktörler incelendiğinde ise; cinsiyet, tanı yaşı, tanıda SSS tutulum olması, relaps olma gibi durumların HKHN yapılmayan hastalarda sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü. Laboratuvar verilerinden (Hb, lökosit, trombosit, ALT; AST, T/D.bilirubin, sodyum, fibrinojen, trigliserit, aPTT, LDH) ise sadece trigliserit yüksekliğinin tek değişkenli analizlerde sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu saptandı ($p=0.034$). P değeri 0.250 ve altındaki değeri olan veriler (aPTT, Na, Trigliserit, albumin ve relaps olma durumu) çok değişkenli analiz ve COX regresyon analizine dahil edildiğinde yalnızca sodyum değerinin HKHN yapılmayan hastalarda ölüm riskini 2.46 kat artırdığı görüldü (%95CI: 1.1-5.3).

Çalışmadaki 57 hastanın tanıdan itibaren izlemi şekil 14'te görülmektedir.



Şekil 14. Çalışmadaki 57 hastanın tanıdan itibaren izlemi

5. TARTIŞMA

İlk kez 1952 yılında Farquhar ve Claireaux tarafından ateş, hepatosplenomegali ve sitopenileri olan iki kardeşin kaybedilmesinden sonra yapılan otopsilerinde lenfositlerin ve benign histiyositlerin tüm organlarda infiltrasyonu ve hemofagositoz yaptıkları gösterilmiş ve bu hastalık "Familyal hemofagositik retikülozis" olarak adlandırılmıştır (86). Patogenezinin aydınlatılmasıyla birlikte günümüzde hemofagositik lenfohistiyositozis olarak tanımlanmakta, hiperinflamasyon ile karakteriz klinik bir sendrom olarak kabul edilmektedir. Enfeksiyon, otoimmün-otoinflamatuvar hastalıklar, malignite ve metabolik hastalıkların seyri sırasında gelişebileceği gibi, altta yatan bir hastalık olmadan da ortaya çıkabilmektedir ki bu durum familyal HLH (FHL) olarak tanımlanmaktadır. FHL insidansı 15 yaş altında yaklaşık 1.2/1.000.000 olarak bildirilmektedir (58). Hastalığa karşı farkındalığın artmasıyla beraber tanı konulan hastaların sayısı da gün geçtikçe artmaktadır. Bu çalışmada hastanemizde FHL tanısıyla takip ettiğimiz hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi ayrıca tedavi yanıtı, prognoz ve sağkalım üzerine etki edebilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada yer alan 57 hastanın tanı yaşının ortanca 18 ay olduğu, hastaların %47'sinin bir yaş ve altında tanı aldığı görülmüştür. Literatüre bakıldığında hastaların yaklaşık %70'inin bir yaş altında tanı aldığı görülmektedir (58,84,87). Literatüre oranla bir yaş altında tanı alan hastaların sayısı düşük olmakla birlikte, çalışma grubumuzda on yaş üstünde tanı alan hastaların olmasının bu oranı göreceli olarak azalttığı, son yıllarda adolesan ve erişkin yaşlarda tanı alan FHL'li hasta bildirimlerinin artması ile birlikte gelecekte literatürdeki bu oranın da değişebileceğini düşündürmektedir. Hastaların %11'i ise yenidoğan döneminde tanı almış olup bu oran literatürle benzerlik göstermektedir (1,88).

Yenidoğan döneminde tanı alan altı hastanın beşine klinik ve laboratuvar bulgularına göre, birine ise FHL tanısı ile kaybedilen kardeşi olması nedeniyle yenidoğan döneminde mutasyon analizi yapılarak tanı konulmuştur. Yenidoğan döneminde tanı alan hastalardan birinin kardeşine daha önce FHL tanısı konulmuş

olup, mutasyonunun biliniyor olması üzerine aileye prenatal tanı önerilmiş ancak ailenin kabul etmemesi nedeniyle prenatal tanı yapılmadan hasta dünyaya gelmiş ve yenidoğan döneminde mutasyon analizi yapılarak tanı konulmuştur. Mutasyon tespit edilen tüm hastalara prenatal tanı önerilmektedir, hastanemizde şimdiye kadar az sayıda hastaya prenatal tanı yapılmış ve hiçbirinde mutasyon saptanmamıştır.

FHL otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olduğundan akraba evliliğinin fazla olduğu toplumlarda insidansının yüksek olduğu bilinmektedir. Türkiye’de de akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle FHL görülme sıklığının fazla olması beklenmektedir. Şimdiye kadar ülkemizde FHL sıklığını bildiren bir epidemiyolojik çalışma bulunmamakta ancak hastanemizde 1998-2002 yılları arasında yatan hastalar arasında insidansının 1/1418 olduğu bilinmektedir (59). Hastanemizin FHL için bir referans merkezi olması bu oranın literatüre oranla yüksek olmasını açıklayabilir.

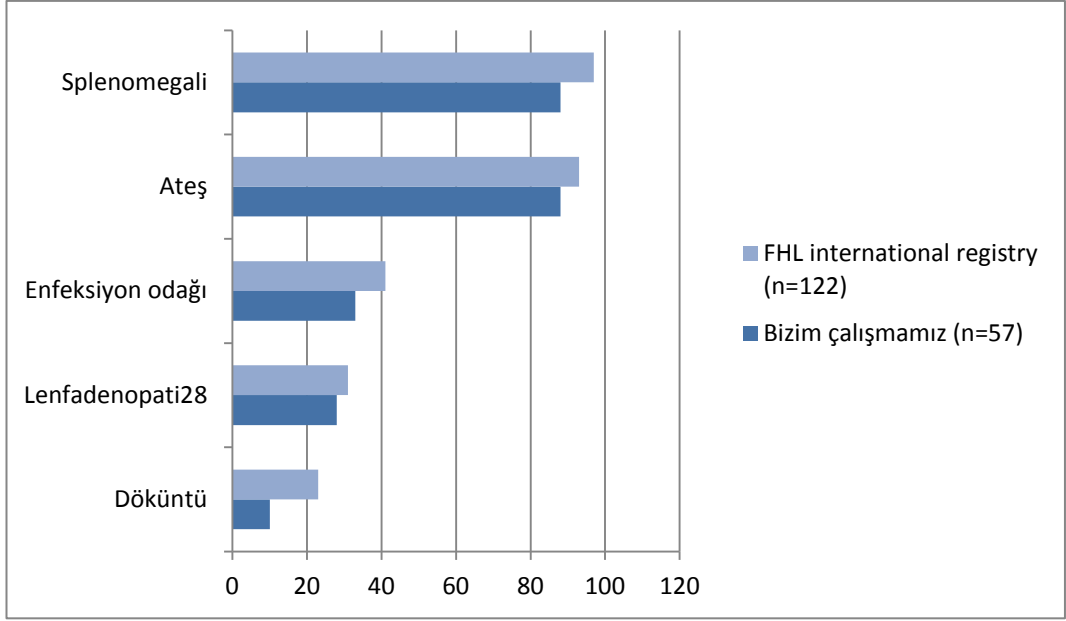
Çalışmamızda hastaların %70’inde anne ve babaları arasında akrabalık olup, ebeveynlerin çoğunda birinci derece kuzen evliliği bulunmaktadır. İsveç ve Japonya’da yapılan çalışmalarda bu oran %11 ile %20 arasında değişmekte olup, hasta grubumuzda daha yüksek olduğu görülmektedir (85,89). Türk Histiosit Çalışma Grubunun 2010 yılındaki 22 serilik retrospektif vaka incelemesinde akrabalık oranı %100 olarak bildirilmiştir (90). Ülkemizde akraba evliliği oranının diğer ülkelere kıyasla oldukça yüksek olduğu bu çalışmada da görülmektedir.

Çalışma grubu hastalarımızın %40’ında da benzer şikayetler ile kaybedilen kardeş öyküsü mevcuttur. Balta ve ark.’nın 2010 yılında homozigot W374X perforin mutasyonu saptanan 13 FHL hastasında yaptığı çalışmada kardeş ölüm öyküsü oranını %62 olarak bildirilmiştir (91). Bizim çalışmamızda ise, mutasyon saptanan 24 hasta ile mutasyon çalışılan ancak bulunamayan 13 hasta kardeş ölüm öyküsü açısından karşılaştırıldığında, mutasyon saptanan hastalarda kardeş ölüm öyküsü istatistiksel anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (sırasıyla %46, %8, $p=0.027$). Bu durum, benzer şikayet ile ölen kardeşlerde de muhtemelen aynı mutasyonun olduğunu düşündürmekte ve hastalığın genetik geçişli olmasına örnek teşkil etmektedir. Çalışmamızda ayrıca PRF1 mutasyonu saptanan hastalar diğer mutasyon tipleri ile karşılaştırılmış ve kardeş ölüm öyküsü PRF1 mutasyonu olanlarda istatistiksel anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. FHL bulgularıyla kaybedilen

kardeş öyküsü olması olasılıklı ağır klinik gidişi düşündüreceğinden HLH kliniği olan hastalara başta PRF1 olmak üzere FHL mutasyonları çalışılması uygun olacaktır.

Tanı anındaki klinik bulgular değerlendirildiğinde; bizim çalışmamızda da Histiyosit topluluğunun FHL çalışma grubunun 1996 yılında yapmış olduğu 122 hastalık çalışması ile benzer oranlarda klinik bulgular görülmüş olup bunlar sırasıyla; ateş (%88, %93), splenomegali (%88, %97), enfeksiyon odağı (%33, %41), lenfadenopati (%28, %31), döküntü (%10, %24)] (5) (Şekil 14).

Tanı anında bir hastada aktif EBV, üç hastada da aktif CMV enfeksiyonu saptanmış, bu hastalarda FHL tanısı mutasyon gösterilmesi ile kesinleştirilmiş ve HLH protokolüne ek olarak antiviral tedavi verilmiştir. Enfeksiyon ajanının genetik ya da sekonder HLH ayırımı yaptırmayacağı, FHL hastalarında da enfeksiyonların tetikleyici olabileceği bilinmektedir (1,81). HLH ile en çok ilişkisi gösterilen ajanlar herpesvirusler, özellikle de EBV olup, FHL'nin her formunu ve XLP'yi tetikleyebilmektedir (92,93). EBV'nin EBV-spesifik reseptörlerle B lenfositleri enfekte ederek aşırı STL aktivasyonuna, T ve NK hücrelerini enfekte ederek de bu hücrelerin klonal çoğalmalarına neden olduğu gösterilmiştir (94). EBV ilişkili FHL hastalarında, EBV ile enfekte B lenfositleri ortada kaldırmak amacıyla ritüksimab (monoklonal CD20 antikoru) kullanılabilir (95). Herpesvirus ailesinin diğer bir üyesi olan CMV'nin de sağlıklı kişilerle birlikte, inflamatuvar barsak hastalığı, romatolojik hastalık ve transplant hastalarında HLH ile ilişkisi gösterilmiştir (96). Imashuku S ve arkadaşlarının 1986 ve 2002 yılları arasında yaptığı bir yaş altında HLH tanısı alan 96 vakalık bir çalışmada, beş hastada CMV saptanmış, bunların dördü kaybedilmiştir (97). Yakın zamanda yapılan yayınlarda, CMV immunglobulin, foskarnet ve gansiklovir gibi tedavilerin kullanıma girmesiyle CMV ilişkili HLH hastalarında başarı sağlandığı bildirilmektedir (98,99). Bizim çalışmamızda tanı anında üç hastada aktif CMV enfeksiyonu saptanmış, hepsine de intravenöz gansiklovir tedavisi verilmiş ancak hastaların ikisi kaybedilmiştir. Bir hastaya HKHN yapılmış olup halen remisyonda izlenmektedir.



Şekil 15. Hastalarımızın tanı anındaki klinik bulgularının, uluslararası FHL çalışma grubu ile karşılaştırılması

Hastalarımızın 25'inde (%44) tanı anında, sekizinde (%14) izlemde olmak üzere toplam 33 (%58) hastada SSS tutulumu saptanmış, dokuz hasta ise hem tanıda SSS tutulumu hem de izlemde SSS relapsı tespit edilmiştir. FHL'li hastalarda tanı anında SSS tutulumu olması literatürde %10-73' e kadar değişen aralıklarda bildirilmiştir (1,64,100,101). Daha önce Haddad ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada SSS tutulumunun özellikle hastalığın reaktivasyon döneminde görüldüğü, HKHN yapılmayan hastaların tamamında SSS komplikasyonu geliştiği bildirilmiş olup bu çalışmada tanı anında SSS tutulumunu %39, relaps olanlar da katılınca bu oranın %54' e çıktığı görülmektedir (64).

Çalışmamızda tanı anında SSS tutulumu olan hastalarda nörolojik tutulumla ait olan belirtiler içerisinde başta konvülsiyon olmak üzere, baş ağrısı, uykuya meyil, deliryum, koma ve fizik muayenelerinde kranial sinir tutulumuna ait bulgular, hemiparezi, KİBAS bulguları, serebellar bulgular ve meningismus görülmüş, %88'inde BOS'ta protein artışı ve/veya pleositoz saptanırken hastaların sadece %20'sinde BOS'ta hemofagositoz yapan hücreler saptanmıştır.

FLH'de SSS tutulumunda, erken evrede, meninksler tutulmakta, BOS analiz edildiğinde protein artışı ve orta derecede pleositoz ile birlikte eritrosit ya da lenfosit fagosite etmiş histiosit/makrofajlar ve lenfositler görülebilmektedir. Ancak ilerlemiş SSS tutulumu olan hastalarda bile BOS değerlendirmesinin normal olabileceği unutulmamalıdır (1).

Tanı anında SSS tutulumu olan hastalarımızın kranial MRG bulgularına bakıldığında ise; büyük çoğunluğunda beyaz cevher anomalileri olmak üzere, serebral/serebellar atrofi, çok sayıda kontrast tutan yama tarzında lezyonlar, fokal demiyelinizasyon alanları, intraparenkimal hemoraji, kranial sinir tutulumu, diffüz leptomeningeal kontrastlanma olduğu görülmüştür. Bir hastada tanı anında, dört hastada da izlemde olmak üzere toplam beş hastada spinal kord tutulumu saptanmıştır. Spinal kord tutulumu olan hastaların ortanca tanı yaşı 11 yaş (7.5-14 yaş) olup tümünde tanı anında nörolojik bulgu olduğu, BOS proteinlerinin yüksek olduğu ve BOS'ta pleositoz olduğu görülmüştür. İki hastada tanı anında kemik iliği tutulumu olmayıp, izole SSS tutulumu kabul edilmiş, hastaların tümü izlemde Kİ ve SSS relapsı olmuşlardır. Dört hastada mutasyon saptanmış olup (iki hastada UNC13D, bir hastada PRF1, bir hastada STX11) bu hastalara HKHN yapılmıştır. Tüm spinal kord tutulumu olan hastalar kaybedilmiştir. Literatüre bakıldığında; beyin MR incelemede, serebral ve serebellar beyaz ve gri cevherde T2 ağırlıklı kesitlerde multifokal sinyal değişikliklikleri ve kontrastlanma artışı yanı sıra demiyelinizasyon, ödem, gliosis, atrofi, parankimal hemoraji gibi fokal ya da diffüz anomalilerin HLH ile ilişkisi birçok yayında tanımlanmıştır (102,103). En yaygın anatomik tutulum bölgesi serebrum ve serebellumda gözlenirken beyin sapı daha az oranda tutulmaktadır (104-106). Günümüze kadar literatürde spinal kord tutulumu olan sadece iki FHL hastası tanımlanmış olup bu hastalardan biri çalışma grubumuzdadır (65,101). Nadir görülen bir antite olan spinal kord tutulumu bizim hastalarımızın %9'unda saptanmıştır. Bu bulgu ışığında; özellikle on yaş üzerinde tanı almış, nörolojik semptomu olan hastalarda SSS tutulumu açısından kranial MRG görüntülemesi ile birlikte spinal MRG görüntüleme yapılması da gündeme gelebilir.

Hastalarımızın üçünde ise tanı anında izole SSS tutulumu saptanmış olup bu hastaların tanı yaşları 10,14 ve 15'dir. Hastaların ikisinde PRF1 mutasyonu birinde

ise UNC13D mutasyonu saptanmış, üçü de HKHN yapılmasına rağmen kaybedilmiştir. İzole SSS tutulumu az sayıda hastada bildirilmiş olmakla birlikte sadece SSS semptomları ile başvuran hastalarda FHL tanısının akla gelmesinin zorluğundan dolayı tanının atlanması ya da başka hastalıkmiş gibi tedavi edilmesi nedeniyle bildirilenden daha fazla sayıda hasta olduğu düşünülmektedir (66,107,108). Tanı anında sistemik bulgu göstermeyen izole SSS tutulumu bulguları ile gelen hastaların yaşlarının daha büyük olması, hastalığın daha yavaş seyirli olması, aldıkları ön tanılarına yönelik tedavinin steroid içermesi ve bu tedaviye cevap vermeleri kesin tanıları geciktirebilmektedir. Bu nedenle de pediatrik yaş grubunda inflamatuvar SSS hastalığından şüphelenilen ve tanı alamayan, özellikle de anne-baba arasında akrabalık olan tüm hastalarda FHL olasılığı düşünülmeli ve ekarte etmek için ileri tetkikler (moleküler ve genetik çalışmalar) yapılmalıdır. SSS reaktivasyonu ve/veya sistemik bulgular gözlenmeden ve nörolojik sekel gelişmeden hastaların hematopoietik kök hücre naklini de içeren spesifik tedaviye yönlendirmesi büyük önem kazanmaktadır.

Tanı anında SSS tutulumu olan hastaların ortanca yaşı 36 ay (dağılım:20 gün-226 ay) olup bu hastaların yaş ortalamasının SSS tutulumu olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı biçimde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.028$). Horne ve arkadaşlarının 193 HLH hastasında SSS tutulum sıklığı ve özellikleri ile ilgili yapmış olduğu çalışmada, SSS tutulumu olan hastaların ortanca tanı yaşının dokuz ay (dağılım:12 gün- 14 yaş) olduğu, SSS tutulumu olan hastaların %55'inin bir yaş altında tanı aldığı bildirilmiştir (85). Bizim çalışmamızda SSS tutulumu olan hastaların tanı yaşının daha yüksek bulunması, on yaş üstünde tanı alan hastaların sayısının bir yaş altındaki hastaların sayısına yakın olması ile açıklanabilir. Tanı anında SSS tutulumu olan hastaların içerisinde dokuz (%36) hasta bir yaş ve altında olup, beş (%20) hasta 10yaş üzerindedir, bu hastalar karşılaştırıldığında da her iki gruptaki SSS tutulumu oranı benzer bulunmuştur ($p=0.062$).

Tanı anında SSS tutulumu olan ve olmayan hastalar cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında ise; SSS tutulumunun kızlarda daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0.015$). Daha önce yapılan çalışmalarda SSS tutulumu ile cinsiyet arasında bir bağlantı belirtilmemiştir.

Çalışmamızda tanı anında SSS tutulumu olan ve olmayan hastalarda sağkalım benzer oranlarda bulunmuştur (sırasıyla %33, %22). FHL hastalarında SSS tutulumunun prognoz üzerine olumsuz etkisi olduğu, erken yaşta prezente olanların prognozunun daha kötü olduğu bilinmektedir (20,64,85,100,104,109,110). Bununla birlikte on yaş üstünde tanı alan FHL tanısı alan altı hastamızın beşinde tanı anında SSS tutulumunun mevcut olması (izole n=3 ve kombine n=2), FHL'nin adölesanlarda SSS tutulumuyla birlikte gittiğini düşündürmektedir.

HLH-1994 tedavi protokolü sonuçları incelendiğinde; SSS tutulumu olan hastalarda intratekal tedavinin etkinliği hakkında net bir sonuç elde edilememiştir. Sistemik tedavinin özellikle de kortikosteroidlerin SSS hastalığının aktivitesini azalttığı düşünülmüş ancak intratekal tedavinin faydası da tamamen dışlanamamış bu nedenle HLH-2004 protokolünde ilk iki haftalık tedaviye rağmen devam eden SSS semptomları ya da BOS bulguları olan ya da SSS reaktivasyonu olan hastalara intratekal metotreksatın yanında intratekal kortikosteroid tedavisi de önerilmiştir (111). Biz ünitemizde, iki haftayı beklemeden, SSS tutulumu saptandığı anda intratekal tedaviye başlamaktayız.

Çalışmamızdaki sonuçlar da göz önünde bulunduğunda; özellikle spinal kord ve izole SSS tutulumu olan hastaların on yaş üstünde olması ve bu hastaların tamamının kaybedilmiş olması nedeniyle SSS tutulumu olan on yaş üzerinde tanı alan hasta grubunda verilen intratekal tedavinin yetersiz kaldığı, bu nedenle hastalarda reaktivasyon ve spinal kord tutulumu geliştiğini düşündürmektedir. Bu nedenle SSS tutulumu olan adölesan yaş grubundaki hastalarda farklı tedavi protokollerinin oluşturulması gerektiği düşünülebilir.

Çalışmamızda iki yaş ve altında tanı alan hastaların beş yıllık sağkalımları iki yaş üstünde tanı alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük bulunmuştur (sırasıyla %19, %33) (p=0.017). Bu iki grup laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında ise; iki yaş ve altında tanı alan hastaların tanı anında lökosit ve fibrinojen değerlerinin iki yaş üstünde tanı alan hastalara göre daha düşük, ferritin ve AST değerlerinin ise daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bütün bu parametreler hastalık aktivasyonu ile ilişkili olup, iki yaş ve altında tanı alan hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür (59,112). Fibrinojenin karaciğerden sentezlendiği göz önünde bulundurulduğunda fibrinojen düşüklüğü ve AST

yüksekliğinin karaciğer tutulumuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda tanı anında hepatik tutulumu olan 26 hastanın (%46), 15'i (%58) iki yaş ve altında, 11'i (%42) ise iki yaş üstünde tanı almıştır. İki yaş ve altında tanı alan hastalarda hepatik tutulumun sağkalım üzerine etkisine bakıldığında ise; hepatik tutulumu olmayanlarda beş yıllık sağkalım oranı %27 iken hepatik tutulumu olan hastalarda beş yıllık sağkalım oranının %0.7 olduğu görülmüş, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.002). Hasta grubumuzda iki yaş ve altında tanı alan hastaların sağkalımının da düşük bulunmuş olmasıyla birlikte hepatik tutulumun bu duruma katkısı olduğu düşünülebilir. Filipovich 2009 yılında karaciğer tutulumunun da tanı kriterlerine alınmasını önermiştir (94). Ayrıca; akut hepatik yetmezlikle prezente olan sekonder HLH hastalarında da prognozun kötü olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (113). Bu nedenle akut hepatik yetmezlikle (kolestaz, asit, koagülopati) başvuran hastalarda, özellikle de ateş, sitopeni varlığında HLH ayırıcı tanıları arasında akla gelmeli ve bu hastalarda prognozun kötü olacağı akılda tutulmalıdır.

FHL'den sorumlu olduğu bilinen mutasyonlardan PRF1, UNC13D ve STX11 mutasyonları çalışmamızdaki 37 hastada bakılmış, bunların 11'inde (%30) UNC13D, 10'unda (%27) PRF1, üçünde (%8) STX11 geninde mutasyon saptanmış, 13 (%35) hastada ise hastalık ile ilişkili mutasyon bulunamamıştır. Literatüre bakıldığında; perforin mutasyonlarının hastaların %13-58'inde, UNC13D mutasyonlarının da %10-32'sinde tespit edildiği bildirilmektedir (9-14,59). STX11 mutasyonlarının ise neredeyse tamamı Türk kökenli hastalarda tanımlanmıştır (1,27,114).

PRF1, UNC13D, STX11 mutasyonları saptanan ve mutasyon çalışması yapılmış ancak bu üç mutasyondan herhangi birisi saptanmamış hastalar karşılaştırıldığında, gruplar arasında cinsiyet, tanı yaşı, ailede akrabalık öyküsü, tanıya veya izlemde SSS tutulumu olması, relaps ve sağkalım açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Ortanca tanı yaşının; PRF1 mutasyonu saptananlarda üç ay, UNC13D mutasyonu saptananlarda dört ay, STX11 mutasyonu saptananlarda ise 89 ay olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da STX11 mutasyonu olan üç hastamızın daha geç yaşta tanı aldığı görülmektedir (p=0.166). STX11 mutasyonu saptanan bu üç hastanın tümüne HKHN yapılmış, ikisi remisyonda izlenmekte iken

diğer hasta HKHN komplikasyonları nedeniyle kaybedilmiştir. Sieni ve arkadaşlarının yapmış olduğu 84 hastalık çalışmada da UNC13D mutasyonu saptanan hastaların ortanca tanı yaşının PRF1 hastalarından farklı olmadığı (sırasıyla dört ay ve üç ay) bildirilmiştir (115). Rudd ve arkadaşlarının STX 11 gen mutasyonu taşıyan hastaların klinik spektrumları üzerine yaptıkları 34 hastalık çok merkezli bir çalışmada ise altı hastada STX11 mutasyonu saptanmış ve bu hastaların tamamının Türk kökenli olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada hastaların yarısının bir yaş ve üzerinde tanı aldığı ve FHL'de görülmesi beklenmeyecek şekilde tedavisiz uzun süre remisyonda izlendikleri bildirilmiştir (27).

FHL genetik olarak heterojen bir hastalık olup genotip-fenotip korelasyonu hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Önceki genotip-fenotip çalışmalarında PRF1, UNC13 D mutasyonu taşıyanlarla, mutasyon bulunmayanlar karşılaştırıldığında, PRF1 mutasyonu bulunanlarda istatistiksel anlamlı olarak ferritin yüksekliği ve hepatomegali olduğu bildirilmiştir (116). Horne ve arkadaşlarının çalışmasında ise PRF1 mutasyonu taşıyanlar STX11 mutasyonu taşıyanlarla karşılaştırılmış ve PRF1 mutasyonu taşıyanların daha erken bulgu verdiği (<6 ay), belirlenebilen mutasyonu olmayanların STX11 mutasyonu olanlara göre tanı anında patolojik BOS bulgularının daha sık görüldüğü, STX11 mutasyonunun Türk ailelerde, PRF 1 mutasyonunun ise Orta Doğu kökenli ailelerde daha sık görüldüğü bulunmuştur ve bu bulgular da hastalık yapıcı mutasyonların değişik fenotipik özellikler yansıttığını göstermektedir (114).

Literatürdeki birçok çalışmada UNC13D mutasyonunun yüksek oranda SSS tutulumu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Munc protein ailesinin bir çok üyesinin SSS'de spesifik görevleri olmakla birlikte Munc13-4 SSS'de eksprese olmamaktadır, dolayısıyla bu hastalarda SSS tutulumunun neden daha fazla olduğu halen araştırma konusudur (117). Çalışma grubumuzda mutasyon çalışılan hasta sayısının azlığı nedeniyle mutasyon grupları arasında SSS tutulumu açısından fark saptanmamış olabilir.

Mutasyon grupları laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında; UNC13D mutasyonu saptananlarda PRF1 ve STX11 mutasyonu olanlara göre tanı anındaki lökosit ve trombosit değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu

görülmüştür. UNC13D mutasyonu olanlarda sitopeni olması ağır klinik gidiş ve yaygın hastalık bulgusu olarak değerlendirilmiştir.

PRF1 mutasyonu olanlarda ise fibrinojen değeri daha düşük bulunmuş olup, fibrinojenin karaciğerden sentezlenmesi göz önünde bulundurulduğunda fibrinojen düşüklüğü hastalık aktivitesinin ve karaciğer tutulumunun bir göstergesi olup PRF1 mutasyonunun diğer mutasyonlara göre daha ağır kliniği olduğu görüşünü de desteklemektedir (44,114).

Hastalarımızın %30'u HLH-1994, %56'sı HLH-2004 tedavi protokolü, %14'ü ise sadece destek tedavi almıştır. Hastaların 24'ü tedavi başladıktan ortanca 76 gün, (dağılım:15-705 gün) sonra remisyona girmiş, ortanca 47 gün (dağılım: 8-2018 gün) remisyonda kalmıştır. Remisyona girme ve remisyonda kalma süresinin sağkalım üzerine herhangi bir etkisi bulunamamıştır ($p=0,871$; $p=0,499$). Tedavi protokolleri arasında beş yıllık sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sağkalımlar sırasıyla; %37, %17, $p=0.158$).

Remisyona girme süresi bizim çalışmamızda sağkalım üzerine etkili bulunmasa da erken remisyona girenler daha erken HKHN'e yönlendirilebileceğinden remisyona girme süresi önemlidir. Remisyona girme süresi üzerine etkili olabilecek faktörler incelendiğinde, ferritinin 1500ng/mL'nin üzerinde olmasının remisyona girme süresini 3.1 kat uzattığı görülmüştür. Trottestam ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı 232 hastalık bir çalışmada; tanı anında ferritin, bilirubin ve kreatinin yüksekliği, aPTT uzunluğu, albumin düşüklüğü ve BOS'ta pleositoz olmasının erken dönem mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiş, ferritinin 2000ng/mL'nin üzerinde olmasının mortaliteyi 3.2 kat artırdığı belirtilmiştir (112). Bu bilgiler ışığında ferritin yüksekliği temelde yol gösterici olmakla birlikte, geç remisyona giren hastalarda mortalitenin daha yüksek olacağı öngörülebilir. Bizim çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle bu bulguyu destekleyecek veri elde edilemediği düşünülmüştür.

Histiyosit çalışma topluluğunun HLH-1994 tedavi protokolü uzun dönem sonuçlarına bakıldığında; 1994-2003 yılları arasında 249 hastanın HLH tanısı aldığı, bunların 60 (%24)'ünün FHL olduğu, FHL tanısı alan hastaların beş yıllık sağkalımının %50 olduğu, HKHN yapılmayan hastaların hiçbirinin kurtulmadığı, HKHN yapılanlarda ise sağkalımın %66'ya çıktığı bildirilmektedir. Remisyona

girme süresinin kazanılmış HLH grubuyla farklılık göstermediği, ilk iki ay içinde kaybedilen hastalarda daha çok sarılık, ödem ve kreatinin yüksekliği olduğu belirtilmektedir. Nörolojik semptom olması ve altı aydan önce tanı almış olmak tüm hasta grubunda prognoza olumsuz etki eden faktörler olarak bulunmuştur. Hastaların %20'sinin HLH bulguları düzelerek tedavisi kesilmiş, bu hastalarda SSS tutulum ve hepatomegalinin daha az saptandığı ve daha çok geç yaşta prezente olan hastalar oldukları belirtilmiştir. HKHN yapılmayan hastaların %89'u ilk bir yılda kaybedilmiş ve bunların da %97'sinde ölüm nedeninin aktif HLH tablosu olduğu belirtilmiştir. Erken dönemdeki ölümlerin nedeni sepsis ve multiorgan yetmezliği olmakla birlikte bunun temelinde hastalık aktivasyonunun mu yoksa tedavi toksisitesinin mi yattığını ayırt etmenin oldukça güç olduğu, ancak HKHN yapılmayan hastaların neredeyse tamamının aktif hastalık nedeniyle kaybedilmesinden ötürü HLH-2004 protokolündeki tedavi yoğunlaştırılmasının faydalı olabileceği belirtilmiştir (95).

Çalışmamızdaki hastaların 18'ine (%32) remisyona girer girmez HKHN'ne yönlendirilmiştir. Bir hastada relaps olması nedeniyle üç kez, bir hastada ise engraftman olmaması nedeniyle iki kez HKHN yapılmıştır. HKHN yapılan hastaların %50'si hayatta olup, HKHN yapılmayanlarda beş yıllık sağkalım %16 iken, HKHN yapılan hastalarda beş yıllık sağkalım %44 olarak bulunmuştur. Bu oran literatürde %49 ile %66 olarak bildirilmektedir (118-120). HKHN'nin sağkalımı anlamlı derecede artırdığı görülmektedir.

Hematopoetik kök hücre nakli yapılmayan hastalarda sağkalım üzerine etkili faktörler incelendiğinde ise; cinsiyet, tanı yaşı, tanıda SSS tutulum olması, relaps olma gibi durumların HKHN yapılmayan hastalarda sağkalım üzerine etkisi olmadığı görülmüş, tek değişkenli analizlerde sadece trigliserit yüksekliği saptanan hastaların anlamlı olarak daha az yaşadığı ve Na düşüklüğünün HKHN yapılmayan hastalarda ölüm riskini 2.46 kat artırdığı tespit edilmiştir.

Hastalarımızın nakil sonrası ölüm nedenleri arasında akut ve kronik GVHD, pnömoni, VOD olduğu görülmektedir. Daha önceki çalışmalarda HKHN sonrası ölüm nedenlerini en fazla erken transplant komplikasyonları olan engraftman olmaması, hepatik ve pulmoner toksisite, pnömoni, interstisyel pnömoni, bronşiolitis obliterans, enfeksiyonlar, organ yetmezliği, kanama ve GVHD ile birlikte HLH

relapsı oluşturmaktadır. Histiyoit topluluğu tarafından önerilen hazırlık rejimi busulfan, siklofosamid, etoposid ve/veya ATG olup bu myeloablatif rejimin HLH rekürrensini %80-90 önlediği gösterilmiştir (81). Ancak hazırlık rejimine bağlı toksisitenin en önemli komplikasyon olması nedeniyle son yıllarda düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri (alemtuzumab, fludarabin, melfelan) gündeme gelmiştir. Bu hazırlık rejimlerinde komplikasyon düşük olmakla birlikte, tam donör kimerizmi sağlanma olasılığı myeloablatif rejimlere göre daha düşük olmakta ve hastalar donör lenfosit transfüzyonlarına gereksinim duymaktadırlar. İki hazırlık rejiminin de sağkalım üzerine etkisinin aynı olduğunu söyleyen çalışmalar olduğu gibi (121,122), düşük yoğunluklu hazırlık rejimi alan hastalarda %92'lere kadar çıkan üç yıllık sağkalım olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (123). Marsh R.A ve arkadaşlarının, literatürdeki düşük yoğunluklu ve myeloablatif hazırlık rejimleriyle HKHN yapılmış FHL hastalarının inceledikleri çalışmada uygun akraba ya da akraba dışı donörü olan hastalarda öncelikli olarak düşük yoğunluklu rejimlerin düşünülmesi, kord kanı kullanılacak hastalarda ise donör lenfosit infüzyonu gibi bir imkan olamayacağından, hasta bazlı olarak yan etkiler, avantajlar göz önünde bulundurularak hazırlık rejimine karar verilmesi önerilmektedir (124). Bizim çalışmamızdaki hastaların sadece birine düşük yoğunluklu rejim verilirken diğerlerine myeloablatif rejim verilmiş, kaybedilen hastaların tamamı HKHN komplikasyonundan kaybedilmiştir, ancak iki hastada veno-okluzif hastalık ve sadece bir hastada ağır pnömoni gelişmiş olması nedeniyle, bu sonuçtan myeloablatif rejimin sorumlu olduğu söylenemez.

Literatürdeki HKHN yapılan tek merkezli en büyük vaka serisi Chardin ve arkadaşlarının yayınladığı 48 hastalık seridir. Bu çalışmada donör uyumunun, tanı yaşının ve tanıdan HKHN'ne kadar geçen sürenin HKHN yapılan hastalarda sağkalım üzerine etkili olmadığı, sağkalım üzerine etkili tek faktörün HKHN yapıldığı anda hastalık kontrolü olduğu bulunmuştur. Her ne kadar SSS tutulumu sağkalım üzerine etkili bulunmasa da nörolojik bulgusu olan ya da nöroradyolojik görüntüleme bulgusu olan hastalarda HKHN sonrası prognozun daha kötü olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (118). Yoon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiş, sağkalım üzerine etkili olan en önemli faktörün nakil sırasındaki hastalık aktivitesi olduğu vurgulanmıştır (119). HKHN'de

kullanılan kök hücre kaynakları ya da donörün prognoza etkileri bakımından yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin, kord kanı ya da periferik kök hücreye göre sağkalım üzerine daha etkili olduğunu belirten çalışmalar (119) olduğu gibi, kök hücre kaynağının hiçbir etkisi olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (125). Bir çok çalışmada HKHN sonrası sağkalım üzerine etkili olan en önemli faktörün nakil sırasındaki hastalık aktivitesi olduğu belirtilmektedir (118,126,127). Sparber-Suer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise erken relaps olan veya persistan SSS tutulumu olan hastalarda hastalar aktif fazda dahi olsa HKHN'nin prognozu olumlu etkilediği bildirilmiştir (128). Aktif hastalık durumunda tam uyumlu akraba ya da akraba dışı donörden yapılan transplantasyonun sağkalımı daha yüksekken, tam remisyonda haploidentik transplantasyonun sağkalımının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (118). Bununla birlikte; tam uyumlu akraba dışı donör ile akraba donör sonuçlarının eşit olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur (126,127). Son yıllarda tam uyumlu donör bulunamayan FHL hastalarında yapılan HKHN'lerinin artmasıyla birlikte tam-uyumlu olmayan donörlerle ilgili nakillerde de sonuç yüz güldürücü olmaktadır (127,129). Çalışmaya aldığımız hastaların 11 (%62)'ine tam uyumlu akraba vericiden, bir (%5) hastaya kısmi uyumlu akraba vericiden nakil yapılmış, akraba içinden donörü olmayan 5 (%28) hasta ise kısmi uyumlu akraba dışı vericilerden nakil için başka bir merkeze yönlendirilmiştir. Bir (%5) hastamıza ise yurt dışında HKHN yapılmış olup nakil ile ilgili bilgilerine ulaşamamıştır. Ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olmasının tek avantajı akraba içi donör bulma olasılığının yüksek olmasıdır. Donör uyumu, kök hücre kaynağı, tanı yaşı, tanıya ya da izlemde SSS tutulumu olması, relaps olma ya da tanıdaki laboratuvar değerlerinin HKHN yapılan hastalarda sağkalım üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır.

Sonuçta; FHL'nin oldukça ölümcül seyirli bir hastalık olduğu ve tek küratif tedavi seçeneğinin HKHN olduğunu çalışmamızın sonuçları da desteklemektedir. HKHN yapılmayan hastalarda mortalitenin çok yüksek olması nedeniyle FHL tanısı düşünülen hastalarda vakit kaybetmeden mutasyon çalışmaları yapılarak tanı kesinleştirilip uygun donör aranmaya başlanmalı ve hastalar remisyona girer girmez HKHN'ne yönlendirilmelidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada; Kasım 1994 ile Kasım 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Ünitesi'nde FHL tanısı konan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelenmiş, hastaların tedavi yanıtı ve sağkalımlarına etki edebilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın sonucunda;

- 1) FHL tanısı alan hastaların ortanca tanı yaşının 18 ay olup, hastaların %47'si bir yaş altında, %11'i ise yenidoğan döneminde tanı almıştır. Görüldüğü gibi FHL erken çocukluk dönemi hastalığı olma özelliğini sürdürmektedir
- 2) Hastalarımızın %70'inin anne-babaları arasında akrabalık bulunmaktadır.
- 3) Hastaların %40'ında benzer şikayetler ile kaybedilen kardeş ölüm öyküsü bulunmaktadır. Aynı zamanda PRF1 mutasyonu saptananlarda kardeş ölüm öyküsü diğer mutasyonlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HLH kliniği olan hastalarda kardeş ölüm öyküsü oldukça önemli olup, bu hastalara başta PRF1 olmak üzere mutasyon analizi yapılmalıdır.
- 4) Tanı anında SSS tutulumu hastaların %44'ünde bulunmakta olup, kızlarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. SSS tutulumu olan hastaların tanı yaşı da tutulum olmayanlara göre anlamlı biçimde daha büyüktür.
- 5) On yaş üstünde tanı alan hastaların sayısı az olmakla birlikte (altı hasta), %83'ünde SSS tutulumu saptanmıştır. Hastaların %50'sinde tanıda izole SSS tutulumu bulunurken %50'sinde de izlemde spinal kord tutulumu gelişmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da on yaş üstünde tanı alan hastalarda SSS tutulumu 10 yaş altında tanı alanlara göre daha fazladır (p=0.388).
- 6) Tanı anında SSS tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında sağkalım benzer bulunmuştur.

- 7) Spinal kord tutulumu olan beş hastanın ortanca tanı yaşı 11 olup, dördünde mutasyon gösterilmiş ve bu dört hastaya HKHN yapılmıştır. Ancak spinal kord tutulumu olan hastaların tümü kaybedilmiştir.
- 8) İki yaş ve altında tanı alan hastaların beş yıllık sağkalımları iki yaş üstünde tanı alanlara göre istatistiksel anlamlı biçimde daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %19, %33) ($p=0.017$).
- 9) İki yaş ve altında tanı alan hastaların iki yaş üstünde tanı alan hastalara göre tanı anında lökosit ve fibrinojen değerlerinin daha düşük, ferritin ve AST değerlerinin ise daha yüksek olduğu görülmüştür. Bütün bu parametreler hastalık aktivasyonu ile ilişkili olup iki yaş ve altında tanı alan hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür.
- 10) Çalışmamızda tanı anında hepatik tutulumu olan 26 hastanın (%46) 15'i (%58) iki yaş ve altında, 11'i (%42) iki yaş üstünde tanı almıştır.
- 11) İki yaş ve altında tanı alan hastalarda hepatik tutulumun sağkalım üzerine etkisine bakıldığında; hepatik tutulum olmayanlarda beş yıllık sağkalım oranı %27 iken hepatik tutulumu olan hastalarda beş yıllık sağkalım oranının %0.7 olduğu görülmüş, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.002$).
- 12) Hasta grubumuzda iki yaş ve altında tanı alan hastaların sağkalımının da düşük bulunmuş olmasıyla birlikte hepatik tutulumun bu duruma katkısı olduğu düşünülebilir.
- 13) FHL'den sorumlu mutasyonlar olan PRF1, UNC13D ve STX11, toplam 37 hastada çalışılmış, 11 hastada UNC13D, 10 hastada PRF1, üç hastada da STX11 mutasyonu saptanmıştır.
- 14) UNC13D mutasyonu saptanan hastalarda, diğer mutasyon gruplarına göre tanı anında lökosit ve trombosit değerleri istatistiksel anlamlı biçimde düşük bulunmuştur. Sitopeni olması, bu hastalarda ağır klinik gidiş ve yaygın hastalık bulgusu olarak değerlendirilmiştir.
- 15) PRF1 mutasyonu saptanan hastalarda, diğer mutasyon gruplarına göre tanı anında fibrinojen değeri istatistiksel anlamlı biçimde düşük bulunmuştur. Bu durum PRF1 mutasyonu olanların daha ağır klinik gidişi olduğu görüşünü desteklemektedir.

- 16) Uygulanan tedavi protokolleri ile hastaların %42'si remisyona girmiştir.
- 17) Remisyona girme süresi ortanca 76 gün (dağılım: 15-705 gün), remisyonda kalma süresi ise ortanca 47 gün (dağılım: 8-2018 gün) olarak bulunmuştur.
- 18) Remisyona girme üzerine etkili faktörler incelendiğinde; ferritinin 1500 ng/mL'nin üzerinde olmasının remisyona girme süresini 3.2 kat arttırdığı görülmüştür.
- 19) HKHN yapılmayan hastalarda sağkalım üzerine etkili faktörler incelendiğinde; tanı anında trigliserit yüksekliği saptanan hastaların anlamlı olarak daha az yaşadığı ve Na düşüklüğünün ise HKHN yapılmayan hastalarda ölüm riskini 2.46 kat artırdığı tespit edilmiştir.
- 20) HKHN yapılan hastaların %50'si hayatta olup, HKHN yapılmayanlarda 5 yıllık sağkalım %16 iken, HKHN yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım %44 olarak bulunmuştur. HKHN'nin sağkalımı anlamlı derecede artırdığı görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Janka GE. Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med* 2012; 63: 233–46.
2. Writing group of the Histiocyte Society: Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 1: 208.
3. Favara BE, Feller AC, Pauli M, ve ark. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157-66.
4. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 221-230.
5. Aricò M, Janka G, Fischer A, ve ark. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996; 10: 197-203.
6. Henter JI, Aricò M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 417-33.
7. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 435-44.
8. Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, Gaspar HB. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin Exp Immunol* 2011; 163: 271-83.
9. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, ve ark. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286: 1957-9.

10. Göransdotter-Ericson K, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, ve ark. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 590-7.
11. Clementi R, zur Stadt U, Savoldi G, ve ark. Six novel mutations in the PRF1 gene in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Med Genet* 2001; 38: 643-6.
12. Kogawa K, Lee SM, Villanueva J, Marmer D, Sumegi J, Filipovich AH. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood* 2002; 99: 61-6.
13. Suga N, Takada H, Nomura A, ve ark. Perforin defects of primary haemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Br J Haematol* 2002; 116: 346-9.
14. Ueda I, Morimoto A, Inaba T, ve ark. Characteristic perforin gene mutations of haemophagocytic lymphohistiocytosis patients in Japan. *Br J Haematol* 2003; 121: 503-10.
15. Aricò M, Nespoli L, Maccario R, ve ark. Natural cytotoxicity impairment in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child* 1988; 63: 292-6.
16. Eife R, Janka GE, Belohradsky BH, Holtmann H. Natural killer cell function and interferon production in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol* 1989; 6: 265-72.
17. Kataoka Y, Todo S, Morioka Y, ve ark. Impaired natural killer activity and expression of interleukin-2 receptor antigen in familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer* 1990; 65:1937-1941.
18. Henter JJ, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991; 18: 29-33.

19. Topaloğlu R, Lebre AS, Demirkaya E, ve ark. Two new cases with Pearson syndrome and review of Hacettepe experience. *Turk J Pediatr*. 2008; 50: 572-6.
20. Janka GE. Familial and acquired haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 95-109.
21. Gurgey A, Secmeer G, Tavil B, ve ark. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 1116-7.
22. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, ve ark. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 1133–8.
23. Unal S, Balta G, Okur H, ve ark. Recurrent Macrophage Activation Syndrome Associated With Heterozygous Perforin W374X Gene Mutation in a Child with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: e205-8.
24. Hazen MM, Woodward AL, Hofmann I, ve ark. Mutations of the hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated gene UNC13D in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 567–70.
25. Zhang K, Biroshak J, Glass DN, ve ark. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis is associated with MUNC13-4 polymorphisms. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2892–6.
26. Vastert SJ, van Wijk R, D'Urbano LE, ve ark. Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2010; 49: 441–9.
27. Rudd E, Göransdotter Ericson K, Zheng C, ve ark. Spectrum and clinical implications of syntaxin 11 gene mutations in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: association with disease-free remissions and haematopoietic malignancies. *J Med Genet* 2006; 43: e14.

28. Menard F, Beson C, Rince P, ve ark. Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome: a disorder strongly correlated with Epstein-Barr virus. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 531-3.
29. Celkan T, Berrak S, Kazancı E, ve ark. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases: a multicenter study from Turkey. *Turk J Pediatr* 2009; 51: 207-13.
30. Abbas AK, Lichtman AH. General properties of immune responses. In: Abbas AK, Lichtman AH (Eds). *Cellular and molecular immunology*. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005; 3-15.
31. Voskoboinik I, Smyth MJ, Trapani JA. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 940-2.
32. Moretta A, Biassoni R, Bottino C, Mingari MC, Moretta L. Natural cytotoxicity receptors that trigger human NK-cell mediated cytotoxicity. *Immunol Today* 2000; 21: 228-34.
33. Kim S, Lizuka K, Aguila HL, Weissman IL, Yokoyama WM. In vivo natural killer cell activities revealed by natural killer cell-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2731-6.
34. Hansmann ML, Rontogianni D, Janka-Schaub GE, Wacker HH, Hinkeldey K, Radzun HJ. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis macrophages showing immunohistochemical properties of activated macrophages and T-accessory cells. *Pediatr Hematol Oncol* 1989; 6: 237-46.
35. Bujan W, Schandene L, Ferster A, De Valck C, Goldman M, Sariban E. Abnormal T-cell phenotype in familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet* 1993; 342: 1296.
36. Burgio GR, Aricò M, Marconi M, Lanfranchi A, Caselli D, Ugazio AG. Spontaneous NBT reduction by monocytes as a marker of disease activity in children with histiocytosis. *Br J Haematol* 1990; 74: 146-50.

37. Henter JI, Elinder G, Söder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991; 78: 2918-22.
38. Ladisch S, Poplack DG, Holiman B, Blaese RM. Immunodeficiency in familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet* 1978; 1: 581-3.
39. Perez N, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, Fischer A, Griscelli C. Impaired natural killer activity in lymphohistiocytosis syndrome. *J Pediatr* 1984;104: 569-73.
40. Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15: 92-8.
41. Howells DW, Strobel S, Smith I, Levinsky RJ, Hyland K. Central nervous system involvement in the erythrophagocytic disorders of infancy: the role of cerebrospinal fluid neopterin in their differential diagnosis and clinical management. *Pediatr Res* 1990; 28: 116-9.
42. Cetica V, Pende D, Griffiths GM, Aricò M. Molecular basis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2010; 95: 538-41.
43. Ohadi M, Lalloz MR, Sham P, ve ark. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 165-71.
44. Trizzino A, zur Stadt U, Ueda I, ve ark. Genotype-phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis due to perforin mutations. *J Med Genet* 2008; 45: 15-21.
45. Aricò M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2001; 114: 761-9.
46. Berthou C, Marolleau JP, Lafaurie C, ve ark. Granzyme B and perforin lytic proteins are expressed in CD34+ peripheral blood progenitor cells mobilized

- by chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1995; 86: 3500-6.
47. Meeths M, Entesarian M, Al-Herz W, ve ark. Spectrum of clinical presentations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 patients with mutations in STXBP2. *Blood* 2010; 116: 2635-43.
 48. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, ve ark. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 2003; 115: 461-73.
 49. Côte M, Ménager MM, Burgess A, ve ark. Munc18-2 deficiency causes familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patient NK cells. *J Clin Invest* 2009; 119: 3765-73.
 50. Pagel J, Beutel K, Lehmborg K, ve ark. Distinct mutations in STXBP2 are associated with variable clinical presentations in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5). *Blood* 2012; 119: 6016-24.
 51. Nagafuji K, Nonami A, Kumano T, ve ark. Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2007; 92: 978-81.
 52. Albayrak M, Kaya Z, Yilmaz-Keskin E, Stadt UZ, Koçak U, Gürsel T. Fatal Epstein-Barr virus infection in a case of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with syntaxin-11 mutation. *Turk J Pediatr* 2009;51(4):371-4.
 53. Hazen MM, Woodward AL, Hofmann I, ve ark. Mutations of the hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated gene UNC13D in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 567-70.
 54. Santoro A, Cannella S, Bossi G, ve ark. Novel Munc13-4 mutations in children and young adult patients with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Med Genet* 2006; 43: 953-60.

55. Zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, ve ark. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 482-92.
56. Rohr J, Beutel K, Maul-Pavicic A, ve ark. Atypical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis due to mutations in UNC13D and STXBP2 overlaps with primary immunodeficiency diseases. *Haematologica* 2010; 95: 2080-7.
57. Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 428-35.
58. Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, ve ark. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observation on ethnicity and race. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 424–8.
59. Gürgey A, Göğüş S, Ozyürek E, ve ark. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 367-71.
60. Bechara E, Dijoud F, de Saint Basile G, Bertrand Y, Pondarré C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with Munc13-4 mutation: a cause of recurrent fatal hydrops fetalis. *Pediatrics* 2011; 128: 251-4.
61. Balta G, Topcuoglu S, Gursoy T, Gurgey A, Ovali F. Association of Nonimmune Hydrops Fetalis With Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Identical Twin Neonates With Perforin His222Arg (c665A>G) Mutation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012 Oct 15 [Epub ahead of print].
62. Guthery SL, Heubi JE. Liver involvement in childhood histiocytic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 474-8.
63. Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1997; 130: 358-65.

64. Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89: 794-800.
65. Chiapparini L, Uziel G, Vallinoto C, ve ark. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with neurological presentation: MRI findings and a nearly miss diagnosis. *Neurol Sci* 2011; 32: 473-7.
66. Rostasy K, Kolb R, Pohl D, ve ark. Central nervous system disease as the main manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in two children. *Neuropediatrics* 2004; 35: 45-9.
67. Akima M, Sumi SM. Neuropathology of familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis: six cases and review of the literature. *Hum Pathol* 1984; 15: 161-8.
68. Thaunat O, Delahousse M, Fakhouri F, ve ark. Nephrotic syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Kidney Int* 2006; 69: 1892-8.
69. Puliyl MM, Rose W, Kumar S, Moses PD, Gibikote S. Prolonged neurologic course of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Neurol* 2009; 41: 207-10.
70. Henter JI, Carlson LA, Söder O, Nilsson-Ehle P, Elinder G. Lipoprotein alterations and plasma lipoprotein lipase reduction in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 675-81.
71. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, ve ark. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 1227-35.
72. McClure PD, Strachan P, Saunders EF. Hypofibrinogenemia and thrombocytopenia in familial hemophagocytic reticulosis. *J Pediatr* 1974; 85: 67-70.

73. Fitzgerald NE, MacClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 392–401.
74. Goo HW, Weon YC. A spectrum of neuroradiological findings in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 1110–7.
75. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:127-31.
76. Goldberg J, Nezelof C. Lymphohistiocytosis: a multi-factorial syndrome of macrophagic activation clinico-pathological study of 38 cases. *Hematol Oncol* 1986; 4: 275-89.
77. Ladisch S, Ho W, Matheson D, Pilkington R, Hartman G. Immunologic and clinical effects of repeated blood exchange in familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1982; 60: 814-21.
78. Ambruso DR, Hays T, Zwartjes WJ, Tubergen DG, Favara BE. Successful treatment of lymphohistiocytic reticulosis with phagocytosis with epipodophyllotoxin VP 16-213. *Cancer* 1980; 45: 2516-20.
79. Henter JI, Elinder G, Finkel Y, Söder O. Successful induction with chemotherapy including teniposide in familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet* 1986; 2: 1402.
80. Fischer A, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, Perez N, Nezelof C, Griscelli C. Treatment of four patients with erythrophagocytic lymphohistiocytosis by a combination of epipodophyllotoxin, steroids, intrathecal methotrexate, and cranial irradiation. *Pediatrics* 1985; 76: 263-8.
81. Henter J.I. Hemophagocytic lymphohistiocytosis study group. Treatment protocol of the second international HLH study 2004.
82. Blanche S, Caniglia M, Girault D, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with chemotherapy and bone marrow transplantation: A single center study of 22 cases. *Blood* 1991; 78: 51.

83. Nespoli L, Locatelli F, Bonetti F, ve ark. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with allogenic bone marrow transplantation. *Bone marrow transplant* 1991; 7: 139.
84. Sieni E, Cetica V, Piccin A, ve ark. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis may present during adulthood: clinical and genetic features of a small series. *PLoS One* 2012; 7: e44649.
85. Horne A, Trottestam H, Arico M, ve ark. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008;140: 327-35.
86. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *J Am Med Assoc* 1952; 149: 991-3.
87. Gerard LM, Xing K, Sherifi I, ve ark. Adult hemophagocytic lymphohistiocytosis with severe pulmonary hypertension and a novel perforin gene mutation. *Int J Hematol* 2012; 95: 445-50.
88. Gurgey A, Unal S, Okur H, Orhan D, Yurdakok M. Neonatal primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 871-6.
89. Ishii E, Ohga S, Tanimura M, ve ark. Clinical and epidemiologic studies of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. Japan LCH Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30: 276-83.
90. Fışgın T, Patıroğlu T, Özdemir A, ve ark. Clinical and laboratory data of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A retrospective review of the Turkish Histiocyte Study Group. *Turk J Hematol* 2010; 27: 257-62.
91. Balta G, Okur H, Unal S, ve ark. Assessment of clinical and laboratory presentations of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis patients with homozygous W374X mutation. *Leuk Res* 2010; 34: 1012-7.

92. Seemayer TA, Grierson H, Pirruccello SJ, et al. X-linked lymphoproliferative disease. *Am J Dis Child* 1993; 147: 1242-5.
93. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118: 4041-52.
94. Filipovich AH. The expanding spectrum of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 512-6.
95. Trottestam H, Horne A, Aricò M, ve ark. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011; 118: 4577-84.
96. Hardikar W, Pang K, Al-Hebbi H, Curtis N, Couper R. Successful treatment of cytomegalovirus-associated haemophagocytic syndrome following paediatric orthotopic liver transplantation. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 389-91.
97. Imashuku S, Ueda I, Teramura T, ve ark. Occurrence of haemophagocytic lymphohistiocytosis at less than 1 year of age: analysis of 96 patients. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 315–19.
98. Oloomi Z, Moayeri H. Cytomegalovirus infection-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Iran Med* 2006; 9: 284–87.
99. Kohara MM, Blum RN. Cytomegalovirus ileitis and hemophagocytic syndrome associated with use of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 733–34.
100. Gurgey A, Aytac S, Balta G, Oguz KK, Gumruk F. Central nervous system involvement in Turkish children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Child Neurol* 2008; 23: 1293-9.
101. Gokce M, Balta G, Unal S, Oguz KK, Cetin M, Gumruk F. Spinal cord involvement in a child with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Neurosci* 2012; 7: 194-6.

102. Appen R.E, Weber S.W, DeVenecia G, Rhein G.M. Ocular and cerebral involvement in familial erythrocytic lymphohistiocytosis. *Am J Ophthalmol* 1976; 82: 758–66.
103. Kollias S.S, Ball Jr W.S, Tzika A.A, Harris R.E. Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis: neuroradiologic evaluation with pathologic correlation. *Radiology* 1994; 192: 743–54.
104. Decaminada N, Cappellini M, Mortilla M, ve ark. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical and neuroradiological findings and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 121-7.
105. Ozgen B, Oguz KK, Sarıkaya B, Tavid B, Gurgey A. Diffusion-Weighted cranial MR imaging findings in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1312-4.
106. Rego I, Severino M, Micalizzi C, ve ark. Neuroradiological findings and follow-up with magnetic resonance imaging of the genetic forms of haemophagocytic lymphohistiocytosis with CNS involvement. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 810-4.
107. Rooms L, Fitzgerald N, McClain K.L. Hemophagocytic lymphohistiocytosis masquerading as child abuse: presentation of three cases and review of central nervous system findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics* 2003; 111: e636–40.
108. Trutzo LC, Lin DD, Hartung H, ve ark. A neurologic presentation of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis which mimicked septic emboli to the brain. *J Child Neurol* 2007; 22: 863-8.
109. Goo HW, Weon YC. A spectrum of neuroradiological findings in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 1110-7.
110. Imashuku S, Hyakuna N, Funabiki T, ve ark. Low natural killer activity and central nervous system disease as a high-risk prognostic indicator in young patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer* 2002; 94: 3023-31.

111. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, ve ark. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31.
112. Trottestam H, Berglöf E, Horne A, ve ark. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr* 2012; 101: 313-8.
113. İleri T, Azık F, Uysal Z, Ertem M, Kuloğlu Z, Gözdaşoğlu S. Severe acute hepatic failure as an initial manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2009; 62: 119-23.
114. Horne A, Ramme KG, Rudd E, ve ark. Characterization of PRF1, STX11 and UNC13D genotype-phenotype correlations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008; 143: 75-83.
115. Sieni E, Cetica V, Santoro A, ve ark. Genotype-phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. *J Med Genet* 2011; 48: 343-52.
116. Ueda I, Ishii E, Morimoto A, Ohga S, Sako M, Imashuku S. Correlation between phenotypic heterogeneity and gene mutational characteristics in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL). *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 482-8.
117. Ménasché G, Feldmann J, Fischer A, de Saint Basile G. Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link between lymphocyte cytotoxicity and homeostasis. *Immunol Rev* 2005; 203: 165-79.
118. Ouachée-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, ve ark. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006; 117: e743-50.
119. Yoon HS, Im HJ, Moon HN, ve ark. The outcome of hematopoietic stem cell transplantation in Korean children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 735-40.

120. Arico M, Janka G, Fischer A, ve ark. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. Study group of the histiocyte society. *Leukemia* 1996; 10: 197-203.
121. Booth J, Gilmour KC, Veys P, ve ark. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood* 2011; 117: 53-62.
122. Ohga S, Kudo K, Ishii E, ve ark. Haematopoetic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 299-306.
123. Cooper N, Rao K, Gilmour K, ve ark. Stemcell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2006; 107: 1233-6.
124. Marsh R.A, Michael B, Filipovich J, Filipovich A. Reduced-intense conditioning haematopoetic cell transplantation for haemophagocytic lymphohistiocytosis: an important step forward. *Br J Haematol* 2001; 10: 1365-2011.
125. Cesaro S, Locatelli F, Lanino E, ve ark. Hematopoietic stem cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective analysis of data from the Italian Association of Pediatric Hematology Oncology (AIEOP). *Haematologica* 2008; 93: 1694-701.
126. Baker KS, Filipovich AH, Gross TG, ve ark. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 175-80.
127. Dürken M, Horstmann M, Bieling P, ve ark. Improved outcome in haemophagocytic lymphohistiocytosis after bone marrow transplantation from related and unrelated donors: a single-centre experience of 12 patients. *Br J Haematol* 1999; 106: 1052-8.

128. Sparber-Sauer M, Hönig M, Schulz AS, ve ark. Patients with early relapse of primary hemophagocytic syndromes or with persistent CNS involvement may benefit from immediate hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 333-8.
129. Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, ve ark. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2005; 129: 622-30.

EK-3

**FAMİLYAL HEMOFAGOSİTİK SENDROM HASTA TANI VE TAKİP
FORMU**

Hasta adı-soyadı:

Tel:

Doğum tarihi:

Tanı Yaşı:

Klinik prezentasyon: Ateş

Var

Yok

Hepatomegali

Splenomegali

Lenfadenopati

Döküntü

Enfeksiyon odağı

SSS bulgusu

Akrabalık:

Kardeş ölüm öyküsü:

Ölen kardeş sayısı:

Laboratuvar bulguları: Hb:

BK:

Plt:

ANS:

ALS:

AMS:

Ferritin:

Fibrinojen:

TG:

Kreatinin:

Na:

ALT:

AST:

TBil:

DBil:

LDH:

aPTT:

INR:

BOS hücre:

BOS protein:

BOS'ta HF:

Viral serolojiler:

Kültür üremesi:

Abdominal USG:

Kranial MRG:

Kranial BT:

Biyopsi:

Kemik iliğinde hemofagositoz: var yok

Mutasyon: var yok

Mutasyon tipi:

Tedavi: HLH-1994 HLH-2004

KİT: var yok

KİT tarihi:

Relaps: var yok

Relaps tarihi:

Son durum: Hayatta Eksitus