

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PEDİYATRİK VE ERİŞKİN HEMOFAGOSİTİK SENDROMLARIN TANI  
VE TEDAVİ UYGULAMALARININ GÖZDEN GEÇİRİLMESİ**

**Uzm. Dr. Güner KOYUNCU**

**İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA  
2023**



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PEDİYATRİK VE ERİŞKİN HEMOFAGOSİTİK SENDROMLARIN TANI  
VE TEDAVİ UYGULAMALARININ GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Uzm. Dr. Güner KOYUNCU

İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Meryem Aslı TUNCER

ANKARA

2023

**PEDİYATRİK VE ERİŞKİN HEMOFAGOSİTİK SENDROMLARINTANI VE TEDAVİ  
UYGULAMALARININ GÖZDEN GEÇİRİLMESİ**

**Öğrenci: Güner KOYUNCU**

**Danışman: Prof. Dr. Meryem Aslı TUNCER**

Bu tez çalışması 11.01.2022 tarihinde jürimiz tarafından “İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler Programı” nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** Prof. Dr. Meryem Aslı TUNCER  
*Hacettepe Üniversitesi*

**Tez Danışmanı:** Prof. Dr. Meryem Aslı TUNCER  
*Hacettepe Üniversitesi*

**Üye:** Doç. Dr. İbrahim Halil ÖNCEL  
*Hacettepe Üniversitesi*

**Üye:** Doç. Dr. Eda DERLE  
*Başkent Üniversitesi*

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmenliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

**Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN**  
**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>

o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ..... ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>

o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

22.09.2023

Uzm. Dr. Güner KOYUNCU

---

*“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”*

<sup>1</sup>(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

<sup>2</sup>(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

<sup>3</sup>(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

*“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”*

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Meryem Aslı TUNCER danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

**Uzm. Dr. Güner KOYUNCU**

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sırasında banasınırsız bir sabır ile her türlü desteği veren ve her türlü olanağı sağlayan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Meryem Aslı TUNCER'e ve tez bitirme ve sınavdan önce emekli olan ancak hayat anlayışıma, mesleğime ve bilime bakışıma çok şey katmış olan ve bende asla emekli olamayacak olan çok değerli hocam Prof. Dr. Banu ANLAR'a,

Temel immünolojiyi sevip temel immünoloji konusunda ilgi, bilgi ve becerimin artışına katkı sağlayan Prf. Dr. Güneş ESENDAĞLI'ya Doç. Dr. Gürcan GÜNAYDIN'a, Doç. Dr. Füsun ÖZMEN'e ve Doç. Dr. Hande CANPINAR'a

Yüksek lisansım esnasında yol arkadaşlarım olan ve bana desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Burcu Gökçe ÇOKAL'a ve Dr. Öğr. Üyesi İrfan YAVAŞ'a

Tezimin hazırlanmasında,sonsuz yardım ve desteklerini esirgemeyen ve onlardan çaldığım zamanda tez ve yüksek lisans ile geçirmemi anlayış ile karşılayarak motivasyonumu arttıran canım kızlarım; İpek ve İremime,

En içten teşekkürlerimi sunuyorum.

## Ö Z E T

**KOYUNCU Güner. Pediyatrik ve Erişkin Hemofagositik Sendromların Tanı ve Tedavi Uygulamalarının Gözden Geçirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara,2023.** Hemofagositik sendromlar (HFS) ya da hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), hipersitokinemi, sistemik inflamasyon ve çoklu organ yetmezliğine yol açan, bağışıklık sisteminin aşırı uyarılmasıyla karakterize olan ve yaşamı tehdit eden nadir görülen durumlardandır. Primer hemofagositik lenfohistiyositoz doğal öldürücü ve sitotoksik T hücrelerinin sitotoksik işlevini bozan genetik mutasyonlardan kaynaklanır. Tipik olarak bebeklik ve çocuklukta ortaya çıkar. Primer hemofagositik lenfohistiyositoz, perforin'de otozomal resesif mutasyonların bulunduğu ailesel hemofagositik lenfohistiyositozu içerir. Nadiren 70 yaşın üzerinde ailesel hemofagositik lenfohistiyositoz vakaları bildirilmiştir. Sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz ise genellikle ergenleri ve yetişkinleri etkiler. Bilinen genetik kusurlarla ilişkili değildir. Erişkin hemofagositik lenfohistiyositoza özgü tanı kriterleri henüz tam oluşturulmamıştır ve tanı büyük ölçüde Histiyosit Derneği'nin HLH-94 veya HLH-2004 pediyatrik tanı kriterlerine dayanmaktadır. Tanıda olduğu gibi, yetişkin HFS/HLH için tedavi protokolleri de genellikle pediyatrik HLH-94 ve HLH-2004 protokollerinden tahmin edilir. Bu tedavi protokollerinin yetişkinlere ne kadar uygun olduğu tam olarak bilinmemektedir. Erişkin hemofagositik lenfohistiyositoz hakkındaki mevcut literatürler ise önemli klinik ve metodolojik farklılıklara sahiptir. Bundan dolayı hem pediyatrik hem erişkin hemofagositik lenfohistiyositoz dahil olmak üzere hemofagositik sendromların tanı kriterleri ve tedavi protokollerinin literatür eşliğinde yeniden gözden geçirilmesi planlanmıştır.

### **Anahtar Sözcükler**

Erişkin, Pediyatrik, Hemofagositik Lenfohistiyositoz, Hemofagositik Histiyositoz, Hemofagositik Sendromlar, Makrofaj Aktivasyon Sendromu.



**ABSTRACT**

**KOYUNCU Güner. Pediatric and Adult Hemophagocytic Syndromes to Review of the Diagnosis and Treatment. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Advanced Neurological and Psychiatric Sciences Program, Master Thesis, Ankara, 2023.**

Hemophagocytic syndromes are rare, life-threatening conditions characterized by hypercytokinemia, systemic inflammation, and overstimulation of the immune system leading to multi-organ failure. Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis is caused by genetic mutations that impair the cytotoxic function of natural killer and cytotoxic T cells and is typically found in infancy and childhood. Primary HLH includes familial HLH, in which patients have autosomal recessive mutations in Perforin. Secondary hemophagocytic syndromes usually affect adolescents and adults and are not associated with known genetic defects, with rare cases of AHLH over 70 years of age reported. Diagnostic criteria specific to adult HPS have not been established and diagnosis is largely based on the Histiocyte Society's HLH-94 or 2004 pediatric diagnostic criteria. As with diagnosis, treatment protocols for adult HPS/HLH are usually estimated from pediatric HLH-94 and HLH-2004 protocols. How well these treatment protocols apply to adults is not fully understood. The available literature on HFS/HLH has significant clinical and methodological heterogeneity. Therefore, it is planned to review the diagnostic criteria and treatment protocols for hemophagocytic syndromes including both pediatric and adult Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in the light of the literature.

**Keywords**

Adult, Pediatric, Hemophagocytic Syndromes, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis,

Hemophagocytic Histiocytosis, Macrophage Activation Syndrome.

## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| ONAY SAYFASI   | iii  |
| YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI                 | iv   |
| ETİK BEYAN SAYFASI   | v    |
| TEŞEKKÜR   | vi   |
| Ö Z E T  | vii  |
| ABSTRACT   | viii |
| İÇİNDEKİLER  | ix   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR                                    | xi   |
| ŞEKİLLER   | xvi  |
| TABLolar   | xvii |
| <b>1. GİRİŞ</b>  | 1    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                   | 2    |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                  | 5    |
| 3.1 . Literatür Tarama                                     | 5    |
| 3.2 . Çalışmanın seçimi                                    | 6    |
| <b>4. BULGULAR</b>   | 7    |
| <b>5. TARTIŞMA</b>   | 9    |
| 5.1. HLH Epidemiyolojisi                                   | 9    |
| 5.2. HLH Patofizyolojisi                                   | 10   |
| 5.2.1. Ailesel HLH tip 1-5                                 | 14   |
| 5.2.2. HLH ile ilişkili Primer İmmün Yetmezlik Sendromları | 16   |
| 5.2.3. Patofizyolojide Hücrelerin Rolü                     | 19   |
| 5.3. Erişkin HLH   | 36   |
| 5.3.1. Erişkin HLH Etiyolojisi                             | 36   |
| 5.3.2. Erişkin HLH'nin Patogenezi                          | 39   |
| 5.4. Makrofaj Aktivasyon Sendromu                          | 44   |
| 5.4.1. MAS Epidemiyolojisi                                 | 45   |
| 5.4.2. MAS Patofizyoloji                                   | 46   |
| 5.4.3. MAS Klinik Bulgular                                 | 48   |
| 5.5. Sitokin Salınım Sendromu                              | 50   |
| 5.5.1. Sitokin Salınım Sendromu ile ilişkili Durumlar      | 52   |
| 5.6. HLH Teşhisi   | 56   |
| 5.6.1. Histiyosit Derneği HLH-2004 tanı kriterleri         | 56   |
| 5.6.2. Hscore  | 64   |
| 5.6.3. MH puanlaması                                       | 67   |
| 5.6.4. Diğer teşhis araçları                               | 68   |
| 5.7. MAS Teşhis  | 70   |
| 5.7.1. sJIA-MAS sınıflandırma kriterleri                   | 71   |
| 5.8 MAS Tedavisi   | 71   |
| 5.8.1. Tetikleyicilerin Tedavisi                           | 72   |
| 5.9. Erişkin Hemofagositik Lenfositik Sendromları Tedavisi | 75   |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.10. Diğer Tedaviler  | 88        |
| 5.11. Sitokin Salınım Sendromuna Yönelik Tedavi Yaklaşımları | 88        |
| 5.11.1. Glukokortikoidler                                    | 88        |
| 5.11.2. Sitokin Hedefleyen Tedaviler                         | 88        |
| <b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                                   | <b>91</b> |
| <b>7.KAYNAKLAR</b>   | <b>95</b> |
| <b>8. EKLER</b>  |           |
| <b>EK-1 Tez Çalışması Orijinallik Raporu</b>                 |           |
| <b>EK-2 Orjinallik Raporu Dijital Makbuz</b>                 |           |
| <b>EK-3 Resim -1</b>   |           |
| <b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>   |           |

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>AHL</b>                   | Ailesel hemofagositik lenfohistiyositoz                      |
| <b>AHLH</b>                  | Ailesel hemofagositik lenfohistiyositoz                      |
| <b>A-HLH</b>                 | Otoimmün hastalıkla ilişkili hemofagositik lenfohistiyositoz |
| <b>AIM2</b>                  | Absent in melanoma 2   |
| <b>ALR</b>                   | Absent in melanoma 2 like reseptör                           |
| <b>AOSD</b>                  | Erişkin başlangıçlı still hastalığı                          |
| <b>APAF</b>                  | Apoptotik proteaz aktive edici faktör                        |
| <b>AP<math>\beta</math>3</b> | Adaptör protein 3'ün $\beta$ 3A alt birimini                 |
| <b>ARDS</b>                  | Akut respiratuar distres sendromu                            |
| <b>AST</b>                   | Aspartat transaminaz   |
| <b>ATG</b>                   | Anti-timosit globulin  |
| <b>BiTE</b>                  | Bispesifik T-hücre angaje edici                              |
| <b>BHLH</b>                  | Primer hemofagositik lenfohistiyozis                         |
| <b>CAR</b>                   | Kimerik antijen reseptörü                                    |
| <b>CARD</b>                  | Kaspaz aktivasyon ve işe alım alanı                          |
| <b>CAR-T</b>                 | Kimerik antijen reseptörü-T hücresi                          |
| <b>CASP</b>                  | Kaspaz-1'i aktive edebilen protein                           |
| <b>CAPS</b>                  | Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar                     |
| <b>CD25</b>                  | Çözünür IL-2 Reseptörü                                       |
| <b>CHS</b>                   | Chediak-Higashi sendromu                                     |
| <b>CLR</b>                   | C tipi lektin reseptörlerini                                 |
| <b>CRP</b>                   | C reaktif protein  |
| <b>DAMP</b>                  | Hasar ilişkili moleküler patern                              |
| <b>DEP</b>                   | Doksorubisin, etoposid, metilprednizolon                     |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>DH</b>                      | Dentritik hücreleri                             |
| <b>DİK</b>                     | Dissemine intravasküler koagülasyon             |
| <b>EHFS</b>                    | Erişkin hemofagositik/hemofagositoz sendromları |
| <b>EHLH</b>                    | Erişkin hemofagositik lenfohistiyozis           |
| <b>EBV</b>                     | Epstein-Barr Virüs                              |
| <b>FDA</b>                     | Gıda ve ilaç idaresi                            |
| <b>FMF</b>                     | Ailevi akdeniz ateşi                            |
| <b>G-CSF</b>                   | Granülosit koloni stimulan faktör               |
| <b>GK</b>                      | Glukokortikoid                                  |
| <b>GM-CSF</b>                  | Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör       |
| <b>GRZ</b>                     | Granzim   |
| <b>GRZA</b>                    | Granzim A                                       |
| <b>GRZB</b>                    | Granzim B                                       |
| <b>GS2</b>                     | Griscelli sendromu tip I                        |
| <b>GVHD</b>                    | Greft versus host hastalığı                     |
| <b>HDL</b>                     | Yüksek yoğunluklu lipoprotein                   |
| <b>HFS</b>                     | Hemofagositik/hemofagositoz sendromları         |
| <b>HHH</b>                     | Histiyositik hiperplazi ve hemofagositoz        |
| <b>HIV</b>                     | İnsan immün yetmezlik virüsü                    |
| <b>HLH</b>                     | Hemofagositik lenfohistiyozis                   |
| <b>HMR</b>                     | Histiositik medüller retikülositoz              |
| <b>HPS2</b>                    | Hermansky-Pudlak sendromu tip 2                 |
| <b>HS</b>                      | Histiyositik sendromlar                         |
| <b>HSV</b>                     | Herpes simpleks virüsü                          |
| <b>IFN <math>\gamma</math></b> | İnterferon gama                                 |

|               |   |
|---------------|---|
| <b>I-HLH</b>  | Enfeksiyon ilişkili hemofagositik lenfohistiyozitoz                 |
| <b>IL-1</b>   | İnterlökin 1  |
| <b>IL-1ra</b> | İnterlökin 1 reseptör antagonisti                                   |
| <b>IL2</b>    | İnterlökin -2   |
| <b>IL-2r</b>  | İnterlökin-2 reseptörü  |
| <b>ICAM</b>   | İntrasellüler adezyon molekülü                                      |
| <b>ICE</b>    | IL-1 dönüştürücü enzim  |
| <b>IPAF</b>   | ICE-proteaz etkinleştirici faktör                                   |
| <b>IVIG</b>   | İntravenöz immüno globulin  |
| <b>İHLH</b>   | İkincil HLH   |
| <b>JAK</b>    | Janus kinaz   |
| <b>JIA</b>    | Jüvenil idiyopatik artrit   |
| <b>LFA1</b>   | Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen 1                          |
| <b>LYST</b>   | Lizozomal Yönlendirici Düzenleyici Protein                          |
| <b>KİT</b>    | Kemik iliği transplantasyonu  |
| <b>M1B1-α</b> | Mindbomb homolog 1 alfa geni  |
| <b>MAS</b>    | Makrofaj aktivasyon sendromları                                     |
| <b>MCP-1</b>  | Monosit kemoatraktan protein 1                                      |
| <b>MH</b>     | Makrofaj aktivasyon sendromu/Hemofagositik Lenfohistiyositoz        |
| <b>MHC</b>    | Majör doku uygunluk kompleksi                                       |
| <b>M-HLH</b>  | Malignite ile ilişkili hemofagositik lenfohistiyositoz              |
| <b>MIS-C</b>  | Çocuklukta COVID-19 ile ilişkili çoklu sistem inflamatuvar sendromu |
| <b>MSS</b>    | Merkezi sinir sistemi   |
| <b>MTDM</b>   | Mikrotübül düzenleme merkezi  |

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>NK</b>         | Naturel killer hücreler                                |
| <b>NOD</b>        | Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı              |
| <b>NLR</b>        | Nükleotid bağlayıcı lösin-zengin tekrar                |
| <b>NSAID</b>      | Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar                    |
| <b>PAMP</b>       | Patojenle ilişkili moleküler patern                    |
| <b>PRR</b>        | Patern tanıma reseptörleri                             |
| <b>PHFS</b>       | Pediyatrik hemofagositik/hemofagositoz sendromları     |
| <b>PHLH</b>       | Pediyatrik hemofagositik lenfositiozis                 |
| <b>pHLH</b>       | Primer hemofagositik lenfositiozis                     |
| <b>PRF1</b>       | Perforin proteini                                      |
| <b>RBC</b>        | Kırmızı kan hücresi                                    |
| <b>RLR</b>        | RIG-I benzeri reseptörleri                             |
| <b>RHIL-18BP</b>  | Rekombinant insan IL-18 bağlayıcı proteinin            |
| <b>SAP</b>        | Sitoplazmik adaptör protein SLAM ile ilişkili proteini |
| <b>SARS-CoV-2</b> | Akut solunum sendromu koronavirüs 2                    |
| <b>SF</b>         | Sitokin fırtınası                                      |
| <b>SHLH</b>       | İkincil/sekonder hemofagositik lenfositiozis           |
| <b>SH2D1A</b>     | Src homoloji 2 alanı içeren protein                    |
| <b>SJIA</b>       | Sistemik juvenil idiyopatik artrit                     |
| <b>SLAM</b>       | Sinyal lenfosit aktivasyon molekülü                    |
| <b>SLE</b>        | Sistemik lupus eritematozus                            |
| <b>SSA</b>        | Siklosporin A  |
| <b>SSS</b>        | Sitokin salınım sendromu                               |
| <b>STL</b>        | Sitotoksik T lenfositleri                              |
| <b>STX11</b>      | Syntaxin-11  |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>STXBP2</b>                  | Syntaxin bağlayıcı protein 2                            |
| <b>TLR</b>                     | Toll like reseptörler                                   |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Tümör nekroz faktörü- alfa                              |
| <b>TReg</b>                    | Regülatuar T hücreleri                                  |
| <b>TYK2</b>                    | Tirozin-protein kinaz 2                                 |
| <b>VEO-IBD</b>                 | Çok erken başlangıçlı enflamatuar bağırsak hastalığının |
| <b>VLDL</b>                    | Çok düşük yoğunluklu lipoprotein                        |
| <b>VP-16</b>                   | Etoposid  |
| <b>YBÜ</b>                     | Yoğun bakım ünitesi                                     |
| <b>XLP</b>                     | X'e Bağlı Lenfoproliferatif Hastalıklar                 |
| <b>XIAP</b>                    | X'e bağlı apoptoz inhibitörü                            |



## ŞEKİLLER

| Şekil   | Sayfa |
|---|-------|
| 5.1. Pediyatrik HLH'nin varsayılan patogenezi.  | 13    |
| 5.2.NOD benzeri reseptörler,NLRC4 inflamazom komponentleri ve NAIP alanlar.   | 24    |
| 5.3. Bağışıklık yanıtı.   | 26    |
| 5.4. Bir sitotoksik lenfosit ve bir hedef hücre arasında oluşan litik immün sinaps ve sinapsa salınan perforin ve granzimin şeması. | 27    |
| 5.5.Bir NK hücresi ile hedef hücre arasında oluşan litik immün sinapsın şeması.   | 27    |
| 5.6.Sitotoksik efektör hücrenin etki mekanizması (sitolitik granüller).   | 28    |
| 5.7. Bir sitotoksik lenfositin bir hedef hücre ile etkileşimi.  | 29    |
| 5.8. Hedef hücre ölümünde perforin ve granzim sinerji modelleri.  | 30    |
| 5.9. Perforin yapısına genel bakış.   | 31    |
| 5.10. Perforinin membrana yerleştirildikten sonra konformasyonel değişimi.  | 31    |
| 5.11. Oligomerizasyon arayüzü.  | 32    |
| 5.12. Perforin preporlarının kriyo-tomografisi.   | 33    |
| 5.13. Kolesterol bağımlı sitolizinlerin ve perforinlerin yapısal geçişleri.   | 34    |
| 5.14. Hedef hücre zarında kanal oluşumu .   | 34    |
| 5.15. Lenfosit sitotoksitesinin mekanizmaları.  | 35    |
| 5.16. Hemofagositik lenfohistiyozitose yatkınlık oluşturan genetik durumların görsel özeti.   | 43    |
| 5.17. MAS/sHLH'nin patogenezi.  | 47    |
| 5.18. Hemofagositik lenfohistiyositoz de tedavi ajanları ve hedefleri.  | 85    |
| 5.19.Hemofagositik lenfohistiyositoz ateşini tetikleyen JAK/STAT sinyalinin rolü.   | 87    |
| 5.20.Sitokin salınımı sendromunda sitokinleri bloke etmek için potansiyel terapötikler.   | 89    |

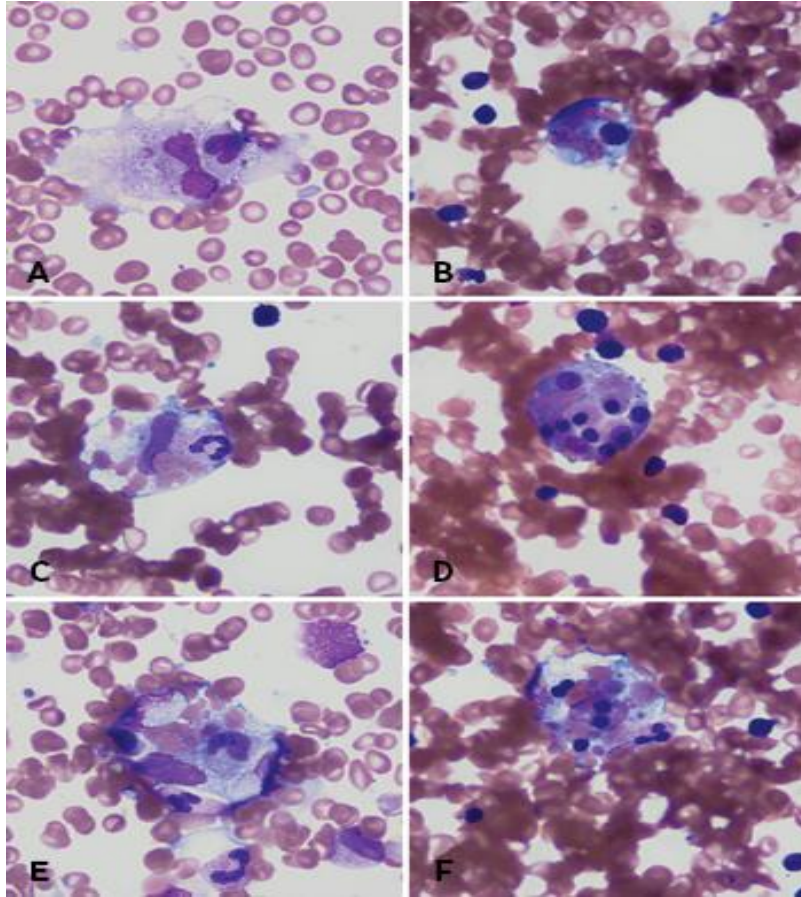
**TABLULAR**

| <b>Tablo</b>   | <b>Sayfa</b> |
|--|--------------|
| <b>2.1.</b> Hemofagositik lenfohistiyositoz terminolojisi ve anlamı.   | 3            |
| <b>4.1.</b> Hemofagositik sendromların toplam ve 2023' te yayınlanan makale sayıları   | 8            |
| <b>5.1.</b> Ailesel hemofagositik lenfohistiyositoz ile ve immün yetmezlik sendromları ile ilişkili HLH için tanımlanan kromozomlar, genetik kusurlar, gen fonksiyonu ve proteini.     | 12           |
| <b>5.2.</b> Hemofagositik lenfohistiyositozise yatkınlıkla ilişkili genetik durumlar.  | 42           |
| <b>5.3.</b> Histiyoit Derneği HLH-2004 tanı kriterleri.  | 57           |
| <b>5.4.</b> Hscore.  | 64           |
| <b>5.5.</b> Hemofagositik lenfohistiyositoz için tanı kılavuzları.   | 65           |
| <b>5.6.</b> Hemofagositik lenfohistiyositoz şüphesi olan bir pediyatrik hastanın değerlendirilmesi sırasında göz önünde bulundurulabilecek, temsili kapsamlı olmayan test akış şeması. | 69           |
| <b>5.7.</b> sJIA'da MAS Tanı Kriterleri.   | 71           |
| <b>6.1.</b> Erişkin ve Pediyatrik Hemofagositik Lenfohistiyozis Sendromlarının kıyaslanması.   | 93           |



## 2. GENEL BİLGİLER

Histiyositik sistem; çeşitli vücut kompartmanları içinde yer alan ve fenotipik olarak birbirinden farklı olan monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve bunların alt gruplarından oluşan bir sistemdir. Bu sistem hücrelerinden olan mononükleer fagositik sistem hücreleri yüksek fagositoz yeteneğine sahiptir. Bu sistem hücrelerinin, patojenlerin ortadan kaldırılması, antijenin sunulması, yaşlanan hücrelerin veya hücre kalıntılarının ortamdaki uzaklaştırılması gibi rolleri vardır. Makrofajlar bu sistemde başrol oynar. Mononükleer fagositik sistem hücrelerinin aşırı proliferasyonu neticesinde ortaya çıkan durum hiperfagositoz, bunun neticesinde ortaya çıkan klinik durumlar ise histiyositoz sendromlarını oluşturur (1). Bu tablolarda, kontrolsüz hemofagositoz (Resim 1) nedeniyle ciddi sitopeniler görülür. Diğer laboratuvar bulguları ve klinik semptomlar, immün disregülasyon ve sitokin fırtınasından kaynaklanır.



**Resim 2.1.** Histiyositlerde hemofagositik aktivite gösteren kemik iliği aspirat yaymaları. Hemofagositik lenfohistiyositozlu (HLH) bir hastada sitoplazmik çıkıntılara sahip aktive edilmiş bir histiyosit. B;Yutulmuş hücreler olgun eritrositler, C; nötrofiller, D; eritroid öncülleri olabilir. E; İntrasitoplazmik eritroid ve granülositik hücreler içeren bir histiyosit, F; İntrasitoplazmik olgun eritrositler, trombositler ve nükleer kalıntı içeren bir histiyosit (2).

Histiyozy başka bir adıyla hemofagositoz sendromlarının terminolojisi sorunlu bir konudur. Hemofagositik lenfohistiyozis, hemofagositoz sendromları, hematofajik sendromlar, histiyositik sendromlar (HS), makrofaj aktivasyon sendromları (MAS) bunlardan bazılarıdır. Hematoloji ve romatoloji terminolojisinde yapılacak bir güncelleme ve birleştirme çalışmalarının konu ile ilgili netliği artıracığı ve gelecekteki araştırmalara ışık tutacağı konusunda geniş bir fikir birliği vardır(3).Canna ve Marsh tarafından yapılan, hastalığın terminolojisi ve bu terminolojiye karşılık gelen anlam ile ilgili bir tablo aşağıda verilmiştir (Tablo 2.1)(4).

**Tablo 2.1.**Hemofagositik lenfohistiyositoz terminolojisi ve anlamı.

| Terim                           | Kısaltma | Kullanımı   |
|---------------------------------|----------|---|
| Hemofagositik lenfohistiyositoz | HLH      | Genel sendrom   |
| Primer HLH                      | —        | Hastalığın ana özelliği olarak HLH'yi içeren genetik doğuştan gelen bağışıklık hatalarından kaynaklanan HLH   |
| Sekonder HLH                    | —        | HLH ağırlıklı olarak çevresel/edinilmiş mekanizmalar tarafından yönlendirilir (örn. enfeksiyon, malignite, romatizmal hastalık)   |
| Ailesel HLH                     | AHL      | <i>PRF1</i> , <i>UNC13D</i> , <i>STX11</i> veya <i>STXBP2</i> 'deki genetik kusurların neden olduğu HLH, NK hücresi ve CD8 <sup>+</sup> T hücresi sitotoksik fonksiyonunda ciddi şekilde bozulmaya neden olur |
| Makrofaj aktivasyon sendromu    | MAS      | Genellikle yüksek IL-18 ile ilişkili romatizmal bir hastalık (genellikle sistemik JIA) veya otoinflamatuar mutasyon nedeniyle ortaya çıkan HLH  |
| Sitokin salınım sendromu        | SSS      | KAR T hücresi veya BiTE tedavisine bağlı HLH  |

**BiTE:** Bispesifik T-hücre angaje edici, **KAR:** Kimerik antijen reseptörü, **JIA:** Jüvenil idiyopatik artrit.

Hastalık ile ilgili en erken tanımlardan biri, Scott ve Robb-Smith tarafından 1939'da yapılmıştır. Onlar; kemik iliğinde belirgin histiositik eritro-

fagositoz ile lenf düğümlerinde, dalak medullasında ve periportal alanda hücrel proliferasyon nedeniyle başlangıçta atipik hodgkin lenfoma tanısı koydukları ancak daha sonra medüller alanlarda yoğun hiperplazi ile belirgin fagositoz nedeniyle histiositik medüller retikülositoz (HMR) olarak adlandırdıkları dört vaka tanımlamışlardır(5). Bu sendromun ailesel formu ise ilk olarak Farquhar ve Claireaux tarafından 1952 yılında hemofagositoz ile ilişkili olan ailesel hemofagositik retiküloz olarak adlandırılmıştır (6). Günümüzdebu tablo ailesel hemofagositik lenfohistiyositoz (AHL/AHLH) olarak isimlendirilen belirgin bir histiyositik bozukluk olarak tanımlanmıştır. AHL'nin hızlı ve fatal seyrine karşı Chandra ve ark. miliyer tüberkülozlu ve viral enfeksiyonlu iki hastada benzer bir fenomenin geçici doğasını fark etmiştir (7). Risdall ve ark. ise virüsle ilişkili olan hemofagositik sendromu tanımlamıştır (8). Takip eden yıllarda Janka kapsamlı bir klinik inceleme ile 1983 yılında ailesel HLH'nin ana özelliklerini detaylandırmış (9), 1984 yılında da ailesel HLH için otozomal resesif kalıtım gösterilmiştir (10). Hadchouel ve ark. romatizmal bozukluklarla ilişkili olan hemofagositik sendromların gelişiminden ve daha sonra makrofaj aktivasyon sendromu olarak adlandırılacak olan durumdan bahsetmiştir (11). Reiner ve Spivak HLH'nin altta yatan çeşitli rahatsızlıklarla ilişkisini tanımlamış (12), bu durum 1991 yılında da hemofagositik lenfohistiyositoz olarak adlandırılmıştır. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) terimi ilk olarak 1993 yılında kullanılmıştır (13). 1997'de HLH çalışma grubu, HLH'yi primer ve sekonder HLH olarak sınıflara ayırmıştır (14-17).

HLH'yi tanımlamak için kullanılan tarihsel terimler aşağıda özetlenmiştir (18)

Histiositik medüller retikülositoz (19)

Ailevi hemofagositik retikülositoz (6)

Malign histiyositoz (vakaların çoğu daha sonra anaplastik büyük hücreli lenfoma olarak yeniden sınıflandırıldı) (20)

Virüsle ilişkili hemofagositik sendrom (8)

Sitofajik histiyositik pannikülit (21)

Ailesel hemofagositik lenfohistiyositoz (9)

Makrofaj aktivasyon sendromu (inflamatuvar eklem hastalığı olan çocuklar) (13).

Sebebi ne olursa olsun HLH, kontrol altına alınamamış makrofaj aktivitesi ile birlikte kusurlu sitotoksik hücre fonksiyonu sonucu aşırı sitokin üretimi ve bunu takiben immün düzensizlik ve doku hasarına yol açan tablo ile karakterizedir. Tedavi edilmediğinde disregüle inflamatuvar yanıt ve ciddi nötropeniye neden olur. Hastalar sıklıkla bakteriyel veya fungal enfeksiyonlardan kaybedilir. Bu tablo yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (22).

Erişkin HLH'ye özgü tanı kriterleri henüz oluşturulmamıştır. Tanı büyük ölçüde Histiyosit Derneği'nin HLH-94, HLH-2004 pediyatrik tanı kriterlerine dayanmaktadır. Erişkin HLH için tedavi protokolleri de genellikle pediyatrik HLH-94 ve HLH-2004 protokollerinden tahmin edilmektedir. Bu tedavi protokollerinin yetişkinlere ne kadar uygun olduğu tam net değildir. Bundan sonra HFS/HLH yerine yalnızca HLH kısaltması kullanılacaktır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 . Literatür Tarama**

Ovid Medline, PubMed veritabanları kullanılarak konu ile ilgili kapsamlı bir literatür taraması yapıldı. Bu tarama 1971-2023 yılları arasında yayınlanan tüm yayınları bulmaya yönelik olarak gerçekleştirildi. Arama terimleri ve tıbbi konu başlıkları olarak aşağıda sıralanan başlıklar kullanıldı;

Hemofagositik sendrom,

Hemofagositik sendromlar,

Hemofagositik lenfohistiyositoz,

Hematofajik histiyositoz,

Erişkin, sekonder, kazanılmış, hemofagositik sendrom,  
 Erişkin, sekonder, kazanılmış, hemofagositik sendromlar,  
 Erişkin, sekonder, kazanılmış, hematofajik histiyositoz,  
 Erişkin, sekonder, kazanılmış, hemofagositik lenfohistiyositoz,  
 Erişkin, sekonder, kazanılmış, makrofaj aktivasyon sendromu,  
 Erişkin, sekonder, kazanılmış, makrofaj aktivasyon sendromları  
 Pediatrik, primer, ailesel, hemofagositik sendrom,  
 Pediatrik, primer, ailesel, hemofagositik sendromlar,  
 Pediatrik, primer, ailesel, hemofagositik lenfohistiyositoz,  
 Pediatrik, primer, ailesel, hematofajik histiyositoz,  
 Pediatrik, primer, ailesel, makrofaj aktivasyon sendromu,  
 Pediatrik, primer, ailesel, makrofaj aktivasyon sendromları,  
 Makrofaj aktivasyon sendromu,  
 Makrofaj aktivasyon sendromları,  
 Sitokin Salınım Sendromu, Sitokin Fırtınası

Hem tek tek hem de kombine şekilde epidemiyoloji, insidans, patogenez, tanı ve tedavi terimleri eklenerek yukarıdaki başlıklar ile yeni aramalar yapıldı. Bu sonuçlardan "Web of Science" da yer alan, alandaki en yeni makalelerin yanı sıra en çok alıntı yapılan yayınlar seçildi. Son güncel yayınları bulmak amacıyla aramalar sık sık tekrarlandı.

### **3.2. Çalışmaların Seçimi**

Erişkinlerde ve çocuklarda HLH konusunu ele alan tüm makaleler tam metin olarak tarandı. Bulunan sonuçlar, makaleseçim kriterlerine göre yeniden değerlendirilerek elemeye alındı. Aşağıda belirlenen kriterlere uygun olan makaleler seçildi.

- 1.Hakemli dergilerde yayınlanan makaleler
- 2.Özellikle son yıllarda yayınlanan ve güncel olan çalışmalar,
- 3.Alıntılama sayısı yüksek olanlar,



4. İngilizce olan ve tam metin olarak ulaşılabilen makaleler,
5. Çalışma amacına uygun içeriğe sahip olanlar seçildi,
6. Yaş > 18 olarak tanımlanan grup, yetişkin grup olarak kabul edildi.

1971–2023 yılları arasında yayınlanmış olan tüm sonuçlar bulundu. Daha sonra 1971’den itibaren beşer yıllık tarama sonuçları ve en sonunda da birer yıllık tarama sonuçları elde edildi.

#### **4. BULGULAR**

Çalışmanın başlangıç tarihi 1 Ocak 2022 olup son güncelleme tarihi 1 Temmuz 2023’tü. Arama terimi olarak, genel başlık hemofagositik sendrom kullanıldığında maximum makale sayısı elde edildi. Busayı 6946 idi. 2023 yılında yayınlanmış son güncel makale sayısı ise toplam 376 idi. 6946 makalenin 2882 tanesi ağırlıklı olarak erişkin HLH’den bahsederken, 2016’sı ağırlıklı olarak pediatrik HLH’den bahsediyordu. HLH epidemiyolojisinden bahseden 693, patofizyolojisinden bahseden 505, tanısından bahseden 4854 ve tedaviyi konu alan 4307 makale mevcuttu. Sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlendi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hemofagositik sendromların toplam ve 2023' te yayınlanan makale sayıları.

|   | Toplam makale sayısı | 2023'te yayınlanan makale |
|---|----------------------|---------------------------|
| Hemofagositik sendrom                                   | 6946                 | 376                       |
| Hemofagositik sendromlar                                | 5795                 | 349                       |
| Hemofagositik lenfositosis                              | 5695                 | 347                       |
| Hematofajik histiositoz                                 | 10                   |                           |
| Erişkin hemofagositik sendrom                           | 2882                 | 89                        |
| Erişkin hemofagositik sendromlar                        | 2264                 | 89                        |
| Erişkin, sekonder, kazanılmış, hemofagositik sendrom    | 5                    |                           |
| Pediyatrik hemofagositik sendrom                        | 2106                 | 123                       |
| Pediyatrik hemofagositik sendromlar                     | 1905                 | 119                       |
| Pediyatrik, primer, ailesel, hemofagositik lenfositosis | 118                  | 7                         |
| Hemofagositik sendrom,epidemioloji                      | 693                  | 24                        |
| Hemofagositik sendrom, patofizyoloji                    | 505                  | 9                         |
| Hemofagositik sendrom, teşhis                           | 4854                 | 236                       |
| Hemofagositik sendrom, tedavi                           | 4307                 | 245                       |
| Makrofaj aktivasyon sendromu                            | 3646                 | 198                       |
| Makrofaj aktivasyon sendromları                         | 3867                 | 205                       |
| Makrofaj aktivasyon sendromları epidemioloji            | 258                  | 10                        |
| Makrofaj aktivasyon sendromları patogenezi              | 2879                 | 104                       |
| Makrofaj aktivasyon sendromları tanı                    | 1791                 | 74                        |
| Makrofaj aktivasyon sendromları tedavi                  | 2202                 | 141                       |
| Sitokin salınım sendromu                                | 7793                 | 773                       |
| Sitokin salınım sendromu tanı                           | 2213                 | 153                       |
| Sitokin salınım sendromu tedavi                         | 5723                 | 587                       |

Literatür tarama işlemleri sonrasında 1971-1999 yılları arasındaki konu ile ilgili yayın sayısının 10-40 arasında olduğu görüldü. Beşer yıllık periyotlarla tarama

yapıldığında sayının her geçen yıl arttığı,2005'ten sonra bu sayının 100-200 civarında olduğu, 2015'ten sonra ise 500'ün üstüne çıktığı görüldü. Aşağıda verilen bilgiler çalışmaya dâhil edilen tüm literatürlerin sentezi neticesinde ortaya çıkmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Hemofagositik lenfhistiyozitoz sendromları aşırı sitokin üretimi, hiperferritinemi ve sitopeni ile karakterize olan, akut ve hızlı ilerleyen, hayatı tehdit eden hiperinflamatuvar bir hastalık tablosudur. Akut başlayan ve hiç geçmeyen ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve çoklu organ yetmezliği en yaygın klinik belirtileridir. Yoğun sitokin salınımı nedeniyle, bu klinik durum bir sitokin fırtınası sendromu olarak kabul edilmiştir. HLH'nin primer (ailesel, doğuştan, pediyatrik) ve sekonder (erişkin, edinilmiş, reaktif) formları vardır. Primer formu daha çok çocuklukta görülür ve genetik kalıtımla ortaya çıkan çeşitli mutasyonlardan kaynaklanır. Bu nedenle ailesel HLH olarak adlandırılır. Sekonder HLH (sHLH), altta yatan bir patoloji varlığında yani malign, enfeksiyöz veya otoimmün/otoinflamatuvar bir uyarana sekonder olarak ortaya çıkar (17).

### 5.1. HLH Epidemiyolojisi

Pediyatrik HLH insidansının canlı doğum başına 1-225/300.000 olduğu tahmin edilmektedir. Hastanede yatan her 3000 vakanın 1'inde pediyatrik HLH tanısı konulduğu rapor edilmiştir. Coğrafi bölgelere göre insidansında değiştiği çalışmalarda gösterilmiştir (23-27). İskandinavya ve İtalya'da insidans milyonda bir olarak bulunmuştur. Balakumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 10.000 neonatal vaka içeren ulusal kohortlarında, yatan hastaların taburculuğu esnasında neonatal HLH vaka oranının 0.06 olduğu bildirilmiştir (28).

Erişkinler için hastalığın insidansını belirten bir veri yoktur. Yakın zamana kadar bu bozukluğun erişkinlerde çocuklara göre daha az görüldüğü düşüncesi hakim iken son yıllarda, hastalığın erişkinlerde bilinirliğinin daha az olması ve teşhis oranlarının düşük olması nedeni ile erişkinlerde yanlancı düşüklük olduğu ve bilinen sayıdan daha yüksek oranda görüldüğü ifade edilmiştir. HLH şüphesini ortaya koyan

linik durumlar söz konusu olduğunda, geçerli tarama stratejilerinin uygulanması ile erişkinlerde de HLH'nin artan bir şekilde teşhis edileceğibildiren raporlar mevcuttur. HLH'nin epidemiyolojisi, hastalığın görüldüğü nüfus farklılıkları ve altta yatan tetikleyicilerin farklılıklarını nedeni ile büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir (18, 29-32). Bir makalede üçüncü basamak tıp merkezlerine başvuran her 2000 yetişkinden 1'inde HLH görüldüğü ifade edilmiştir (2). HLH'de açık bir ırksal veya etnik tercih gözlenmemiştir. Çeşitli çalışmalar ile ortaya konan HLH'nin ırksal dağılımı, yapılan çalışmanın coğrafi konumu ile bulunan ırksal demografik sonuçların örtüşme eğilimindedir (2). Malignite ile ilişkili HLH'nin (M-HLH) insidansı, hematolojik maligniteleri olan hastalarda yılda 36/100.000 (30), malign lenfoması olan hastalarda %2,8 (33) ve akut miyeloid lösemisi (AML) olan hastalarda, yoğun indüksiyon tedavisi sonrası %9 (34) olarak bildirilmiştir.

Japonya'da pediyatrik ve erişkin vakaları değerlendiren geniş çaplı bir araştırmada, yıllık insidans 800.000'de 1 olduğu açıklanmıştır (29). İsveç'te yapılan tek merkezli retrospektif bir çalışma, erişkinlerde malignite ile ilişkili HLH insidansını %0.9 olarak bildirmiştir (887 maliniteli hastanın 8'inde) (30). Ardışık gelen hastalarda, özel koşullarla ilişkili HHL insidansını ve hastalığın doğal seyrini prospektif olarak inceleyen üç merkezin katıldığı bir çalışmada, AML'li 343 hastanın 32'sinde (34), mekanik ventilasyonlu ve sepsisi olan trombositopenili 20 hastanın 12'sinde (35) ve influenza A'lı 25 hastanın 9'unda (36) HLH saptandığı bildirilmiştir.

## 5.2. HLH Patofizyolojisi

Hastalığın patofizyolojisi ile ilgili tam olarak aydınlatılamamış noktalar mevcuttur. Erişkin hemofagositik lenfositik sendromlarının patofizyolojisine ait bilgilerin çoğu ailesel HLH ve diğer kontrolsüz makrofaj aktivasyonuna predispoze herediter bozukluklardan elde edilmiştir. Kazanılmış ya da erişkin HLH'nin, kalıtsal genetik mutasyonlar ile enfeksiyon, neoplazma veya otoimmünite gibi dışsal tetikleyicilerin kombinasyonu sonucu olduğu öne sürülmüştür (37).

Hastalığın patofizyolojisini incelemek amacı ile yapılan fare ve tavşan çalışmaları birçok kısıtlılıklara sahip olsa da hastalığın altta yatan patofizyolojik mekanizmalarını anlamaya ve hastalık için yeni terapotik yaklaşımlar için test yapmaya imkan sağlamıştır. Farquhar ve Claireaux'un 1952 de yayınladıkları raporda, bir kırmızı hücre zarı kusurunun hemofagositoza ve sonuç olarak sitopeniye neden olabileceği öne sürülmüştür. Ancak bu durum deneysel olarak desteklenememiştir (6). Ardından araştırmacılar, HLH'nin sıklıkla viral enfeksiyonlarla ilişkisine odaklanmış ancak tekrarlanan çalışmalarda hiçbir virüs tutarlı bir şekilde HLH ile ilişkili bulunamamıştır (38, 39).

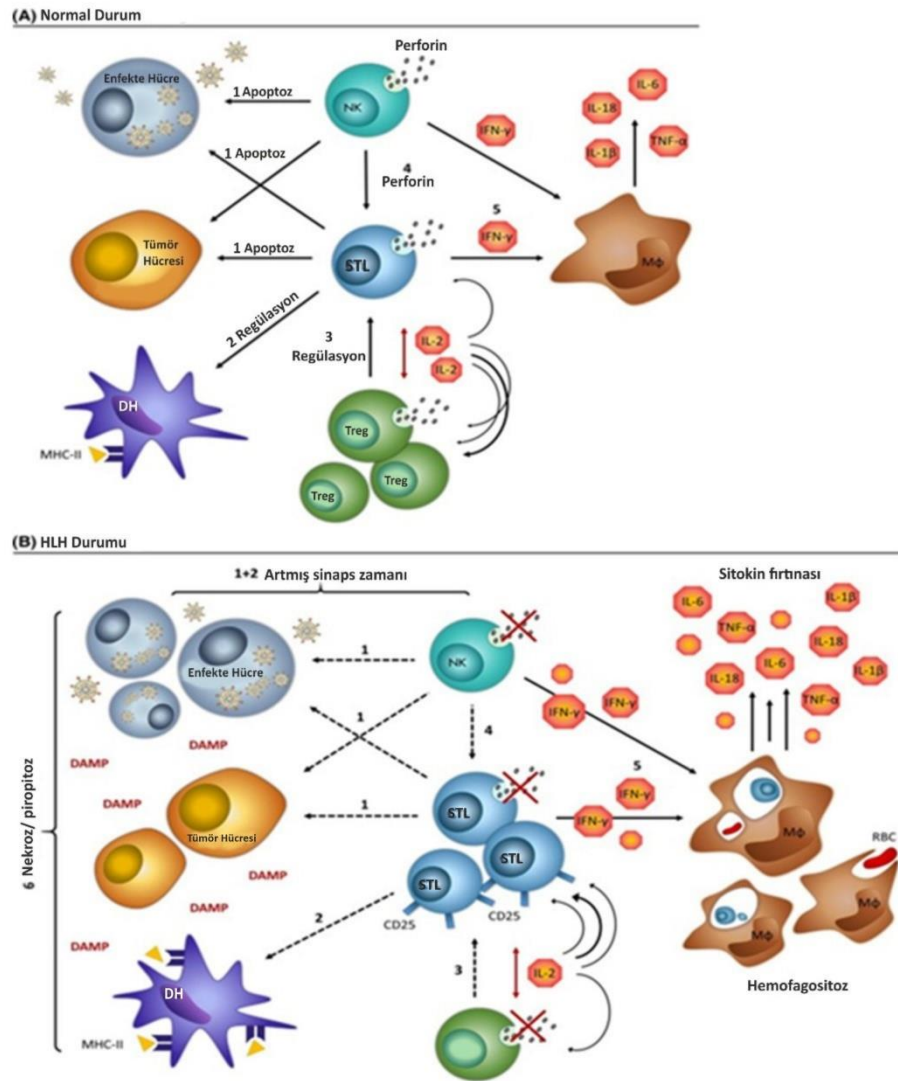
AHLH'de açıklanan ilk genetik kusur, 1999'da Stepp ve ark. tarafından perforin geninde tanımlanmıştır (40). Perforin mutasyonları, aHLH vakalarının çoğunun nedenini oluşturmaktadır ve bu oran yaklaşık olarak %58 civarındadır. Özellikle aHLH-2'nin tanımlayıcı bir özelliği olarak kabul edilir (41-43). Daha geç yaşta ortaya çıkan hastalarda da rezidüel perforin ekspresyonu olabileceği unutulmamalıdır. Erken çocukluk döneminde başvuran hastalardagenellikle NK veya CD8+ T hücrelerinde perforinin olmadığı bildirilmiştir. Histiyosit Derneği'nin HLH Çalışma Grubu tarafından perforin geninde 63 spesifik mutasyon tanımlanmış ve etnik gruplar arasında değişen oranda yaygınlık gösterdiği bildirilmiştir. Yaygın olan mutasyonlardan üçü, sırasıyla özellikle Türk-Afrikalı, Afrikalı-Amerikalı ve Japon kökenleriyle ilişkilendirilmiştir. Geç başlangıçlı aHLH'de görülen yaygın bir perforin polimorfizmi olan C272T'nin (A91V), işlevsiz bir perforin oluşmasına yol açtığı gösterilmiştir. Sitotoksik granül ekzositozunda yer alan genlerin aHL-3, aHL-4 ve aHL-5'te mutasyonlar taşıdığı rapor edilmiştir (40, 44-48). Ailesel HLH ve immün yetmezlik sendromları ile ilişkili HLH için tanımlanan kromozomlar, genetik mutasyonlar ve genlerin fonksiyonel özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 5.1) (44).

**Tablo 5.1.**Ailesel HLH ile ve immün yetmezlik sendromları ile ilişkili HLH için tanımlanan kromozomlar, genetik kusurlar, gen fonksiyonu ve proteini.

| <b>AHL alt sınıfı</b>                     | <b>Kromozom</b>     | <b>Gen</b>               | <b>Gen fonksiyonu</b>                              | <b>Protein</b>    |
|---|---------------------|--------------------------|--|-------------------|
| <b>AHL-1</b>                              | <b>9q21.3-q22</b>   | <b>Bilinmeyen</b>        | <b>Bilinmeyen</b>                                  | <b>Bilinmeyen</b> |
| <b>AHL-2</b>                              | <b>10q21-22</b>     | <b>PFR1</b>              | <b>apoptoz indüksiyonu</b>                         | <b>Perforin</b>   |
| <b>AHL-3</b>                              | <b>17q25</b>        | <b>UNC13D</b>            | <b>vezikül hazırlama</b>                           | <b>Munc13-4</b>   |
| <b>AHL-4</b>                              | <b>6q24</b>         | <b>STX11</b>             | <b>vezikül taşıma</b>                              | <b>sintaxin11</b> |
| <b>AHL-5</b>                              | <b>19p13.2-3</b>    | <b>STXBP2 ( UNC18B )</b> | <b>vezikül taşıma</b>                              | <b>Munc18-2</b>   |
| <b>HLH ile ilişkili diğer hastalıklar</b> |                     |                          |  |                   |
| <b>CHS-1</b>                              | <b>1q42.1-q42.2</b> | <b>LİSTE</b>             | <b>vezikül taşıma</b>                              | <b>Liste</b>      |
| <b>GS-2</b>                               | <b>15q21</b>        | <b>RAB27A</b>            | <b>vezikül taşıma</b>                              | <b>Rab27a</b>     |
| <b>XLP-1</b>                              | <b>xq25</b>         | <b>SH2D1A</b>            | <b>Lenfositlerin sinyal iletimi ve aktivasyonu</b> | <b>SAP</b>        |
| <b>XLP-2</b>                              | <b>xq25</b>         | <b>BIRC4</b>             | <b>Çeşitli sinyal yolları</b>                      | <b>XIAP</b>       |

Pediyatrik hemofagositik lenfohistiyozyoz, otozomal resesif veya X'e bağlı olarak ortaya çıkar. Şimdiye kadar HLH ile ilişkili olan dokuz gende mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonlu genler tarafından kodlanan proteinlerin, granül efektör protein sentezinde veya sitotoksik granüllerin oluşumunda, paketlenmesinde, hazırlanmasında ve zar füzyonunda rolleri vardır. AHLH ile bağlantılı tüm genetik mutasyonlar ya perforinin kendisi ile ya da bazı immün yetmezlik sendromlarına yol açan kusurlu granül ekzositozu ile ilişkilidir. Bu adımlar, granüllerin hücre zarına bağlanmasında ve füzyonunda yer alan bozulmamış bir hücre iskeletine ve mikrotübüllerine bağlıdır (49). Pediyatrik HLH hastaları farklı bir genetik geçmişe sahip olsa da sitotoksitenin azaldığı veya bulunmadığı ortak bir immünofenotipi

paylaşır(50). Pediyatrik HLH nin kabul edilen patofizyolojik mekanizması ve takip eden olaylar Şekil 5.1’de gösterilmiştir (50).



**HLH:** hemofagositik lenfositosis, **STL:** sitotoksik T lenfosit, **DAMP:** tehlikeyle ilişkili moleküler model, **DH:** dendritik hücre, **Mφ:** makrofaj, **MHC:** majör doku uygunluk kompleksi, **NK:** doğal öldürücü, **RBC:** kırmızı kan hücresi, **Treg:** düzenleyici T hücresi, **IL2:** interlökin-2, **IFN-γ:** interferon-gama

**Şekil 5.1.** Pediyatrik HLH'nin varsayılan patogenezi. (A) Normal durum: 1. STL'ler ve NK hücreleri, tümör hücrelerini veya enfekte olmuş hücreleri apoptoz yoluyla ortadan kaldırır. 2. İmmünolojik uyarı azaldığında, STL'ler antijen sunan dendritik hücreleri kaldırarak daha fazla antijen sunumunu engelleyecektir. 3. Regülatuar T hücreleri, mevcut IL2 için etkinleştirilmiş STL'lerle rekabet eder ve böylece STL'lerin çoğalmasını sınırlar. Ayrıca etkinleştirilmiş STL'leri doğrudan ortadan kaldıracakları. 4. NK hücreleri benzer şekilde apoptozun indüklenmesi yoluyla aktive edilmiş STL havuzunun boyutunu kontrol eder.

5. Bu STL'den türetilen IFN- $\gamma$  miktarını sonuç olarak makrofaj aktivasyonunun kapsamını ve ek sitokin üretimini sınırlar. (B) Primer HLH ortamında: 1. STL'ler ve NK hücreleri, çoğalmaya devam eden tümör hücrelerini veya enfekte olmuş hücreleri ortadan kaldıramaz ve kalıcı antijenemiye neden olur. 2. STL'ler artık antijen sunan DH'leri çıkarmaz, bu da antijene özgü T hücrelerini uyararak uzayan ve artan antijen sunumuna yol açar. 1+2. STL'lerin ve NK hücrelerinin hedef hücreleri ortadan kaldıramaması, sinaps süresinde bir artışa neden olarak efektör hücreleri daha fazla sitokin üretmesi için uyarır. 3. Treg'ler, daha düşük mevcut IL2 miktarı için hiperaktifleştirilmiş STL'leri artık geride bırakamaz çünkü CD25'in ifadesi, ikincisinde daha yüksek oranda yukarı regüle edilir. Treg sayıları düşer ve STL'ler çoğalmaya devam eder. 4. Benzer şekilde, sitotoksik kapasitelerinden yoksun olan NK hücreleri, artık aktive edilmiş STL havuzunun boyutunu kontrol edemez. 5. Aktive edilmiş STL'ler, aşırı makrofaj aktivasyonuna neden olan ve hemofagositozu doğrudan provoke eden büyük miktarlarda IFN- $\gamma$  üretir. Buna karşılık, aktive edilmiş makrofajlar muazzam miktarlarda proinflamatuvar sitokinler üreterek bir sitokin fırtınası yaratır. 6. Hücreler artık immünolojik olarak sessiz apoptoz yoluyla ortadan kaldırılamadığından, nekroz veya piroptoz meydana gelecek ve bu da daha fazla enflamasyonu tetikleyen DAMP'lerin salınmasına neden olacaktır. Kesintisiz siyah oklar, üzerlerinde yazılan sayılarla (A) açıklanan süreçlerin etkin işlevini, noktalı siyah oklar ise bu işlemlerin bozulmuş işlevini gösterir (B). Kırmızı oklar, mevcut interlökin -2 (IL2) tüketimi (A+B) için rekabeti ifade eder.

Altta yatan mutasyonlara göre, beş tip ailesel HLH (AHLH-1 ila AHLH-5) ve HLH ile yakından ilişkili dört immün yetmezlik sendromu ayırt edilmiştir (50).

### 5.2.1. Ailesel HLH tip 1-5

Pediyatrik HLH'ye neden olan mutasyonlardan ilk saptanan ve efektör perforin proteinini (PRF1) kodlayan PRF1'deki mutasyonlardır (40). Bugün, moleküler olarak teşhis konulabilen hastaların %30-40'ında PRF1 mutasyonu saptanmaktadır ve bunlar aHLH-2 olarak sınıflandırılmaktadır (50, 51). Perforinler, STL ve NK hücreleri içerisindeki sitolitik granüllerde yer alan ve bu hücrelerin sitotoksitesinden sorumlu olan proteinlerdir. Bu granüllerin degranülasyonu ile perforinler hedef hücre ile oluşturulan immün sinapsa salınır ve ardından apoptozu indüklemek için granzimlerin hücreye girişini sağlayan gözenekleri oluşturur (50, 52, 53).

Hastalık ile ilişkili diğer bir mutasyon UNC13D'deki mutasyonlardır. Primer HLH'li hastaların üçte birini etkiler ve aHLH-3 ile ilişkilendirilir. UNC13D, Munc13-4'ü



kodlar ve granüllerin, membran füzyonuna hazırlanmasında rol oynar. Bu durum, paketlenmiş sitolitik granüllerin hazırlanması için gereklidir. UNC13D olarak da adlandırılan Munc13-4 bu görevi, sitotoksik veziküllerin zara füzyonunu sağlayan SNARE kompleksini oluşturmak için gerekli olan vezikül-SNARE (çözünür N-etil-maleimide duyarlı faktör bağlanma proteini reseptörü) ve hedef (t)-SNARE proteinleri arasındaki etkileşimi düzenleyerek yapar. UNC13D mutasyonları sitotoksositeye ek olarak, trombosit granül ekzositozunu ve nötrofil fagozom olgunlaşmasını etkileyerek koagülopatiye ve bozulmuş hücre içi bakteri apopitozuna katkıda bulunur (54, 55).

AHLH-4, aHLH vakalarının %5 kadarını oluşturur. Granül membran füzyonunu düzenleyen, STX-11'deki defektlerden kaynaklanır. STX-11, Syntaxin 11 (STX11) tarafından kodlanan, at-SNARE proteindir. Bu defekt sadece STL ve NK hücrelerinin sitotoksik fonksiyonunu azaltmakla kalmaz, aynı zamanda aHLH-3'e benzer şekilde nötrofil ve trombosit granül ekzositozunu da bozar (56,57). STX-11'in, insan makrofajlarında in- vitro olarak susturulmasının apoptotik ve opsonize edilmiş hedef hücre fagositozunun artışına yol açtığı gösterilmiştir. Bu durumun, STX11'in hemofagositozda negatif yönde düzenleyici role sahip olduğuna işaret ettiği öne sürülmüştür (58).

AHLH-5, aHLH vakalarının %5-20'sini temsil eder. Syntaxin bağlayıcı protein 2 (STXBP2) olarak da adlandırılan Munc18-2'yi kodlayan STXBP2'deki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar (51, 53). Munc18-2, SNARE kompleksinin oluşumunu kolaylaştıran STX-11 ile etkileşime girer. Buna göre, Munc18-2 ve STX-11'deki eksiklikler, benzer şekilde kusurlu sitotoksosite ile sonuçlanır. İlginç bir şekilde, hem aHLH-4 hem de aHLH-5'teki sitotoksik fonksiyon, sırasıyla kusurlu STX-11 ve Munc18-2'nin yerine geçen, STX-3 ve Munc18-1 düzeylerini artıran interlekin 2 (IL2) uyarımı ile geri yüklenebilir (59). Bununla birlikte, AHLH-5'in klinik sunumu, muhtemelen STXBP2'nin ek işlevlerinden dolayı diğer AHLH alt tiplerinden farklıdır (60). Munc18-2, trombosit granül salgılanması, mast hücre degranülasyonu ve

nötrofil granül mobilizasyonu dâhil olmak üzere çeşitli degranülasyon işlemlerinde de yer alır (61).

AHLH vakalarının geriye kalan %8-10'luk kısmı ise aile öyküsü, ebeveyn akrabalığı veya doğrulanmış immünolojik eksiklikleri olan şüpheli aHLH vakalarıdır, altta yatan moleküler kusurlar henüz belirlenememiştir (51,52). Bu alt grup, nedensel mutasyonu kromozom 9'da (9q21.1) olan AHLH-1 hastalarını içerir (62). Nedensel gen ve karşılık gelen protein henüz tanımlanmamıştır (62).

### **5.2.2. HLH ile İlişkili Primer İmmün Yetmezlik Sendromları**

Griscelli sendromu tip 2 (GS2), Chédiak-Higashi sendromu (CHS) ve Hermansky-Pudlak sendromu tip 2 (HPS2), sekretuar lizozomlarının trafiği ve ekzositozunda genel kusurlar bu grup hastalıklar arasında yer alır (54).

#### **5.2.2.1. Griscelli Sendromu Tip 2**

Otozomal resesif kalıtım gösteren, cilt ve saçta generalize hipopigmentasyon ile karakterize olan ve nadir görülen bir sendromdur. Doğrudan Munc13-4 ile etkileşime giren ve GTPaz'ı kodlayan RAB27A genindeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Bu etkileşim, sitotoksik granüllerin plazma zarına kenetlenmesi için zorunludur. RAB27A geninin ayrıca granüllerin, kenetlenme bölgesine doğru polarize olmasını da düzenlediği bilinmektedir (52, 63, 64). RAB27A melanositler, periferik lökositler, platelet ve benzeri hücreler tarafından eksprese edilir. Gümüş grisiolansaç rengi, açık bir ten ve güneşe maruz kaldıktan sonra bronzlaşan cilt karakteristik özelliğidir. Saç gövdelerinde pigment kümeleri ve melanositlerde melanozom birikimi görülür. HLH'ye yatkınlık oluşturur. Nörolojik defisite ve/veya immün yetmezliğe neden olabilir. GS tip II'de granül içeriği normaldir ancak salgılanma bozulmuştur(65).

#### **5.2.2.2. Chédiak-Higashi Sendromu**

Okulokutanöz albinizm, kolay morarma, NK hücrelerinin anormal fonksiyonları ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar ile karakterizedir. Hastalığın

atipik formlarında baskın bir özellik olabilen ataksi ve nöropatiler gibi nörolojik semptomlar gelişebilir. Nadir görülen otozomal resesif bir durumdur. LYST genindeki veya CHS1 genindeki bir mutasyon sonucu ortaya çıkar. LYST geni, CHS1 olarak da bilinir ve lizozomal yönlendirici düzenleyici protein (LYST) şeklinde adlandırılan bir proteinin üretiminden sorumludur. Bu gen, lizozomal trafiğin düzenlenmesinden, sitoplazmik granüllerin sentezinden, füzyonundan ve taşınmasından sorumludur. 1.kromozomun uzun kolunda (1q42-43) bulunur. Nonsense ve missens mutasyonlar ile insersiyon ve delesyon mutasyonları dâhil olmak üzere yaklaşık 40 farklı mutasyon keşfedilmiştir (66). LYST'deki mutasyonlar, farklı salgılayıcı lizozomların kusurlu oluşumundan, olgunlaşmasından ve işlevinden sorumludur. Bundan dolayı melanositlerde, nöronlarda, nötrofillerde, monositlerde, eozinofillerde, NK hücrelerinde ve lenfositlerde dev intrasitoplazmik lizozomlar ile işlevi olmayan lizozomlar ortaya çıkar. Böylece mikrotübül hücre iskeleti boyunca vezikül taşınması ve ekzositozu engellenir (52, 63). CHS'li hastalarda HLH'nin ortaya çıkması sıklıkla sitotoksik T-lenfositleri ile ilişkili antijen-4'te (CTLA-4) olan kusurların sıklığı ve yüksekliği ile ilişkilidir. Öyle ki salgılayıcı lizozomlar hücre zarına hareket edemez (67).

### **5.2.2.3.Hermansky-Pudlak Sendromu Tip 2**

Adaptör protein 3'ün (AP3)  $\beta$ 3A alt birimini kodlayan AP3B1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. AP3B1 geni, trombosit granülleri, melanozomlar, osteoklast granülleri ve sitotoksik granüller gibi lizozomlarda protein alımı ve sıralanmasını düzenleyen kompleksin bir parçasıdır. Bu genin kusurları, salgılayıcı lizozomların işlevinde sorun yaratır ve antijen sunumunu, NK hücre gelişimini ve lizozomların immün sinapsa doğru mikrotübül kılavuzluğundaki hareketini bozar. Bu nedenle AP3B1 mutasyonları, bugüne kadar incelenen tüm HPS2 hastalarında STL'lerin ve NK hücrelerinin kusurlu sitotoksik fonksiyonunu açıklar. Bununla birlikte, şimdiye kadar sadece 2 hastada HLH tanımlanmıştır, bunlardan biri de heterozigot RAB27A mutasyonu taşımaktadır (68, 69).

#### 5.2.2.4.X'e Bağlı Lenfoproliferatif Hastalıklar

X'e bağlı lenfoproliferatif hastalıklar (XLP), 1 milyon erkekte yaklaşık 1-2 kişiyi etkileyen, nadir görülen, primer immün yetmezlik sendromudur (70). Sitoplazmik adaptör protein sinyal lenfosit aktivasyon molekülü (SLAM) ile ilişkili proteini (SAP) kodlayan Src homoloji 2 alanı içeren proteindeki (SH2D1A) mutasyonların neden olduğu primer bir immün yetmezliktir. SAP, çeşitli hematopoetik hücrelerde eksprese edilen SLAM yüzey reseptörlerinin aile üyeleri 2B4, NTBA, CD84, CD229 ve muhtemelen CRACC ilişki kurarak bir adaptör protein işlevi görür (71). XLP'nin tanımlayıcı bir özelliği, etkilenen bireylerin Epstein-Barr Virüs (EBV) enfeksiyonuna karşı aşırı duyarlı olmasıdır. XLP hastalarının EBV'ye maruz kalması, poliklonal olarak aktive edilmiş lökositleri içeren güçlü ve kontrolsüz bir bağışıklık tepkisini indükler. Böyle bir immün aktivasyona rağmen, XLP hastaları EBV enfeksiyonunu kontrol altına alamazlar, bu da ciddi ve sıklıkla ölümcül olan fulminan enfeksiyöz mononükleoz ile sonuçlanır. Primer EBV enfeksiyonundan kurtulan XLP hastalarında hipogamaglobulinemi ve B hücreli lenfoma gelişebilir. XLP'de, NK hücre gelişiminin engellenmesi, humoral bağışıklığın bozulması ve CD4+ T, CD8+ T ve NK hücre fonksiyonlarının bozulması gibi çok çeşitli lenfosit defektleri görülebilir. SH2D1A'deki mutasyon XLP1'e, XIAP'deki mutasyon XLP2'ye neden olur. XLP, diğer klinik durumlara ek olarak HLH'ye neden olur. XLP1 hastalarında ayrıca yaygın olarak lenfoma ve humoral yetmezlik gelişir. Nadiren vaskülit veya aplastik anemi geliştirebilir.

X'e bağlı apoptoz inhibitörü (XIAP) eksikliği karmaşık bir hastalığa neden olur. HLH ile en alakalı olan XIAP eksikliği, inflamatuvar IL-1 $\beta$  ve IL-18'in aşırı üretimi ile düzensiz NLRP3 inflamatuvar aktivitesine yol açar (72). Bu hastalarda kronik olarak yüksek olan IL-18 seviyeleri bulunabilir ve muhtemelen HLH duyarlılığına önemli ölçüde katkıda bulunur. XIAP ayrıca kaspaz-3, kaspaz-7 ve kaspaz-9'u doğrudan inhibe eder ve hücre ölümünü düzenler. İmmün düzensizlik ve hemofagositik lenfositosis, inflamatuvar bağırsak hastalığı dahil olmak üzere geniş bir klinik yelpaze ile karakterize edilir. XLP1'den daha az yaygın olan XIAP-HLH, %30 ila %80

oranında EBV enfeksiyonu tarafından tetiklenir. XIAP eksikliği olan hastalarda lenfoma gelişmez, ancak inflamatuvar barsak hastalığı, hipogamaglobulinemi, tekrarlayan enfeksiyonların yanı sıra üveit, periyodik ateş, granümatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı ve fistüllü deri hastalığı gibi diğer daha az yaygın komplikasyonlar gelişir.

Genetik taramadaki ilerlemeler, primer HLH'de gecikmiş başlangıç veya zayıflatılmış bir fenotip ile ilişkili olan "atipik" mutasyonların sürekli olarak keşfedilmesini sağlamıştır (73, 74). Bu "atipik" mutasyonlar, daha önce bebekler ve küçük çocuklarda görülen bir bozukluk olarak kabul edilen primer HLH algısını her yaşta hastada görülebileceği şeklinde değiştirmiştir.

Primer HLH'li hastalarda, hastalığın şiddetini belirleyen unsurun, hastalığın başlangıç yaşı değil hastalığa sebep olan mutasyonun doğasının olduğu fark edilmiştir (75, 76). Bialelik fonksiyon kaybı mutasyonları göz önüne alındığında, aHLH-2'deki en erken başlangıçtan, GS2 ve aHLH-3'teki orta derecede erken başlangıca, aHL-4'teki orta yaşlardaki başlangıca ve CHS ve HPS2'deki daha geç ortaya çıkan başlangıca kadar başvuru yaşında bir derecelendirme ayırt edilmiştir. Fare deneylerinden elde edilen bilgiler ışığında hastalığın başlangıç yaşının STL'lerdeki sitotoksik fonksiyonbozukluğu derecesi ile ters orantılı olduğu kanaatine varılmıştır (76-78).

### **5.2.3. Patofizyolojide Hücrelerin Rolü**

Makrofajlar, NK hücreleri ve sitotoksik T-lenfositleri dâhil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinin HLH patofizyolojisinde yer almaktadır (79).

#### **5.2.3.1. Makrofajlar**

Hemofagositik lenfohistiyozis ile ilgili mevcut raporların çoğunda, olgun makrofajlar ve aktif makrofajlar ana efektörler olarak gösterilmiştir. Makrofajların tipik olarak doğrudan yok etme güçleri vardır ve yabancı antijenleri lenfositlere antikor geliştirmeleri amacıyla sunarlar. HLH'nin çeşitli formlarında makrofajlar belirgin şekilde aktive olur ve sitokin salgırlar. Sitokinlerin aşırı miktarda

salgılanmaları organ hasarına neden olabilir. Dendritik hücrelerin nonspesifik fagositik aktiviteleri ise HLH alt popülasyonunda farklı bir yol oluşturabileceği düşünülmektedir (80).

Emminger ve arkadaşları HLH'li bir erkekte, dolaşan monositlerin CD14<sup>dim</sup>/CD16<sup>bright</sup> oranında genişleme ve matür monosit fenotipi ile birlikte CD35, CD11b, CD64 ekspresyonunda azalma tanımlamışlardır (81). Goldberg ve arkadaşları da kemokin reseptörleri olan CCR6 ve CCR7'nin co-ekspresyonunu ve OKM1, OKT9, HLA-DR gibi aktivasyon belirteçlerini göstermişlerdir (82, 83). Yetişkin HLH hastalarından elde edilen dalak preparatlarında, CD14+ makrofajların majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I ve II moleküllerini, monosit koloni stimüle edici faktör (M-CSF) reseptörlerini, lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1 ve 3'ü (LFA-1, LFA-3) ve intrasellüler adezyon molekülü 1'i (ICAM-1) eksprese ettiği gösterilmiştir (84).

### 5.2.3.2. NK ve sitotoksik T hücreleri

Sitotoksik T-hücrelerinin ve NK hücrelerinin iyi bilinen ilk efektör işlevi, enfekte olmuş hücrelerin ve tümör hücrelerinin temizlenmesidir. Hücrelerin sitotoksik fonksiyonu bozulduğunda enfeksiyon tetikleyicilerinin ortadan kaldırılması mümkün olmaz, kanserli hücrelerin çoğalması kontrolsüz hale gelir, antijenik stimülasyonun kaynağı devam eder. Bu durum antijene özgü T hücrelerinin sürekli aktivasyonuna ve genişlemesine yol açar. NK hücrelerinin ve sitotoksik T-hücrelerinin sitotoksik efektör yollarının kusurları HLH'nin temel patofizyolojik mekanizmalarını oluşturmaktadır. Farklı deneysel koşullarda değerlendirilen sitolitik fonksiyonlar ve mutlak NK/STL sayılarına dayalı değerlendirmede hemofagositik lenfositosisizli çocuklarda dört farklı alt grup hücrel sitotoksikite kusurları tarif edilmiştir. Son zamanlarda belirlenen moleküler kusurların aHLH'nin kalıtsal HLH formlarına yol açtığı tespit edilmiştir. Griscelli sendromu tip 2 ve Chediak-Higashi sendromunda, sekretuar sitotoksik yolağın farklı seviyelerde tümüyle bozulduğu gösterilmiştir (85).

Sitotoksik T-lenfositleri, NK-hücrelerine benzer ancak antijenleri MHC sınıf I vasıtasıyla tanır, tanıdığı bu antijenleri taşıyan otolog hücreleri öldürür (86). NK hücre fonksiyonundaki kusurlar, çeşitli HLH tipleri içinde değişkenlik gösterebilir; burada, birbirinden farklı NK hücre disfonksiyonlarının hastalıkta görülmesininizahıdır (80, 87, 88). Özellikle, NK hücre fonksiyonu hiç olmayan tip 3 NK hücre kusuruna sahip olan hastaların hematopoietik hücre nakline ihtiyaç duyması da muhtemeldir (87, 88).

Sitotoksik T-lenfositlerinin ve NK hücrelerinin işlevini kontrol eden genlerdeki mutasyonlar, ailesel HLH formlarına neden olsa da daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde görülen HLH'nin nedeni genellikle enfeksiyon, malignite veya otoimmün hastalıklardır. Nadir de olsa bazı ailesel HLH vakalarının ilk semptomu erişkin çağda ortaya çıkar. Bu nedenle erişkin çağda görülen HLH'de genetik nedenler unutulmamalıdır. Ayrıca HLH'nin tanımlanmış bir genetik nedeni olan çocuklarda da birçok hastalığın gelişimi için gerekli olan ve hastalığın başlangıcını tetikleyen enfeksiyon gibi sekonder bir durumun olabileceği akılda tutulmalıdır.

AHLH ile bağlantılı tüm genetik mutasyonlar ya perforinin kendisi ile ilgilidir ya da bazı immün yetmezlik sendromlarına yol açan kusurlu granül ekzositozu ile ilişkilidir. Bu adımlar, granüllerin hücre zarına bağlanması ve füzyonunda yer alan bozulmamış bir hücre iskeleti ve mikrotübülleri ile olmaktadır (49). AHL-2'li hastalarda sitotoksik granüllerde perforin ekspresyonu zorlukla tespit edilirken (40), aHLH-3'lü hastalarda Munc13-4 mutasyonlarının neden olduğu granül ekzositoz defekti vardır (89). Benzer şekilde, CHS'deki gen mutasyonları da litik proteinler içeren dev granüllerin salgılanamamasına neden olur (90).

HLH'de interferon gama (IFN- $\gamma$ ), tümör nekroz faktörü- alfa (TNF- $\alpha$ ), interleokin 1beta (IL-1  $\beta$ ), IL-2, IL-6, IL-12, IL-16 ve IL-18'i içeren çok sayıda proinflamatuvar sitokin arttığı görülür (91,92). Makrofajların bu sitokinler tarafından özellikle de IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  ile kronik olarak uyarılması, makrofajların kronik aktivasyonuna ve anormal davranışına neden olur (93). Bu sitokinler, kalretikülün gibi profagositik moleküllerin uygun kan hücrelerinde up-regülasyonuna,

CD47'nin hematopoyetik kök hücrelerinde down-regülasyonuna neden olur. CD47'nin down-regülasyonu, hematopoyetik kök hücrelerinin fagositozuna, kalretikülünün up-regülasyonu ise, olgun kan hücrelerinin fagositozuna neden olur. Bu durum hemofagositozun nedeni olarak düşünülen primer mekanizmalardır(94).

HLH'li çocukların bazı enfeksiyonları baskılayamadığı; bu nedenle, T hücrelerinin ve makrofajların sürekli olarak aktive olduğu böylece kontrolsüz bir inflamatuvar yanıt doğurarak bu durmun üstesinden gelmeye çalıştığı ve sonuçta HLH'yi tetiklediği düşünülmektedir. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IFN- $\gamma$  gibi sitokinlerin aşırı üretimi sonucu ortaya çıkan ciddi doku hasarı klinik tablonun bir kısmını oluşturmaktadır (91). Hiperaktive olmuş lenfosit ve makrofajlar (95,96) vücuda yayılır ve hemofagositoz ile birlikte HLH'ye yol açmış olur. HLH'deki bağışıklık kusurunun asıl olarak T hücresinde mi yoksa makrofajlarda mı olduğu uzun yıllar sorgulanmıştır. 1984'ten itibaren, HLH'deki bozulmuş hücrel sitotoksositeye dair kanıtlar defalarca doğrulanmıştır (97,98).

Enfeksiyöz veya otoimmün tetikleyicilerin sürekli olarak toll benzeri reseptörlerin (TLR) aktivasyonuna yol açtığı bunun daproinflamatuvar mediatörlerin aşırı üretimine neden olduğu öne sürülmüştür (99).Lipopolisakkaritler gibi ligandlar kullanılarak toll benzeri reseptörler sürekli olarak uyarılmış ve böylece HLH benzeri bir sendrom gelişimi gösterilmiştir (100). Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, enfeksiyöz ajanların bileşenleri olan patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP'ler) ve hücrel veya doku hasarı sırasında salınan tehlike ilişkili moleküler paternler (DAMP'ler) tarafından tetiklenir. PAMP'lar ve DAMP'lar, patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) olarak adlandırılan sensörler tarafından algılanırlar (101,102). Bu algılama ve müteakip yanıt, konakçının hayatta kalması için kritik öneme sahiptir. Lokalizasyonlarına göre PRR'ler, membrana bağlı PRR'ler ve sitoplazmik PRR'ler olarak sınıflandırılır. Membrana bağlı PRR'ler, Toll benzeri reseptörleri (TLR'ler) ve C tipi lektin reseptörlerini (CLR'ler) içerirken, sitoplazmik PRR'ler, melanom 2'de bulunmayan [Absent in melanoma 2 (AIM2)] benzeri reseptörler (ALR'ler), nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alan (NOD) benzeri reseptörleri (NLR'ler) ve RIG-I benzeri

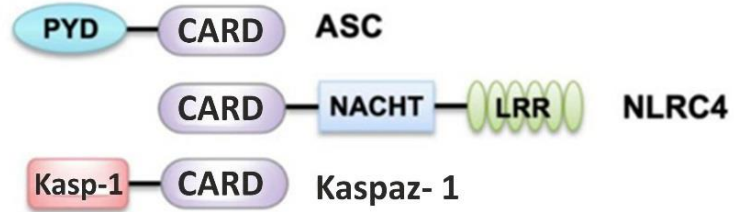


reseptörleri (RLR'ler) içerir. Ligandları algıladıktan sonra, NLR ailesinin bazı üyeleri sitozolik bir multiprotein kompleks olan inflamazomu oluşturur. Oluşan bu inflamazom, kaspaz-1'in (Kasp-1) aktivasyonunu yönlendirir (103-105). Bu süreç IL-1 $\beta$  ve IL-18 üretimini böylece hücre ölümünü tetikler.

NLR'lerdeki mutasyonlar, enflamasyon ve konakçının patojenlere verdiği yanıtta önemli nedenleri nedeniyle, insan otoimmün ve otoinflamatuvar bozukluklarla ilişkilidir. NLR ailesi pirin alanı (PYD) içeren NLRP3 en iyi karakterize edilmiş inflamatuvar sensördür. Bunun dışında, NLR apoptoz inhibe edici protein (NAIP) içeren NLRP1, NLR ailesi kaspaz işe alım alanı (CARD) içeren protein 4 NLRC4, AIM2 içeren NLRP6, Pyrin içeren NLRP9 diğer sensörlerdir. Bu sensörler de konağın immün ve inflamatuvar yanıtının düzenlenmesine katılabilen inflamazomları oluşturabilen diğer sensörlerdir (106-108).

NLRC4 ilk olarak Poyet ve arkadaşları tarafından proapoptotik bir protein olarak tanımlanmıştır (109). Stoplazmada bulunur ve gram-negatif bakterilerin saptanmasında kritik bir rol oynar. Başlangıçta kaspaz-1'i aktive etme kabiliyeti nedeniyle IPAF (ICE proteaz aktive edici faktör) olarak adlandırılmıştır (109). Bir kaspaz aktivasyon ve işe alım alanı (CARD) ve ATP bağlama bölgesi içeren bir protein olan APAF1'in yapısal homologlarını ararken, kaspaz-1'i aktive edebilen başka bir protein belirlenmiştir (CASP1, diğer adıyla IL-1 dönüştürücü enzim, ICE) ve buna ICE-proteaz etkinleştirici faktör (IPAF) adı verilmiştir. Alan yapısı onu açıkça nükleotit bağlayıcı/lösin-zengin tekrar (NLR) proteinleri ailesine yerleştirdiğinden ve amino-terminal CARD alanı sayesinde, NLRC4 olarak yeniden adlandırılmıştır (110,111). NLRC4, üç alanlı bir yapıya sahiptir; bir amino-terminal CARD, bir merkezi nükleotid bağlama alanı (NACHT) ve bir karboksi-terminal lösin açısından zengin tekrar alanı (LRR) içerir (Şekil 5.2) (106).

## NLRC4 İnflamazomu



## NAIP



**NLR**; Nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon alanı benzeri reseptörler ailesi, **NLRC4**; NLR kaspaz alım alanı içeren protein 4 inflamazom componentleri, **NAIP**; NLR ailesi apoptoz inhibe edici proteinler, **CARD**; N-terminal kaspaz işe alım alanı, **NACHT**; merkezi nükleotit bağlama alanı, **LRR**; lösin açısından zengin tekrar alanı, **NOD**; Nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon alanı, **PYD**; pirin, **Kasp-1**; kaspaz-1, **BIR**; IAP-tekrar.

**Şekil 5.2.** NOD benzeri reseptörler, NLRC4 inflamazom componentleri ve NAIP alanları. NLRC4, bir N-terminal kaspaz işe alım alanı (CARD), bir merkezi nükleotit bağlama alanı (NACHT) ve bir C-terminal lösin açısından zengin tekrar (LRR) alanı içerir. Bir CARD (ASC) ve kaspaz-1 içeren hem apoptozla ilişkili benek benzeri protein, sırasıyla bir PYD ve kasp-1 alanına ek olarak bir CARD içerir. NLRC4 gibi, NAIP'ler de N-terminal baculovirus BIR alanları ile birlikte bir merkezi NACHT ve bir C-terminali LRR alanı içerir.

Yakın zamanda tanımlanan NLRC4 enflamazom sendromunda görülen MAS'ın, NLRC4 bileşenini etkileyen fonksiyon kazanma mutasyonlarına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu mutasyonlar, bir MAS fenotipine yol açan aşırı IL üretimine özellikle de IL-1 $\beta$  ve IL-18 üretimine neden olur. NLRC4 ekspresyonu, genotoksik stres aracılı P53 aktivasyonunun yanı sıra TNF $\alpha$  gibi proinflamatuvar uyarılar tarafından up-regüle edilir (110, 111). NLRC4'ün novo missens mutasyonu (c.1009A>T, p.Thr337Ser'i kodlayan) erken başlangıçlı tekrarlayan ateş alevlenmeleri ve MAS'a neden olur. Bu mutasyon, hastadan türetilen ve mutant NLRC4 transdüksiyonlu makrofajlarda artan IL-1 $\beta$  ve IL-18 üretimi ile birlikte kaspaz-1'in konstitütif aktivasyonunu tetikleyebilir (112).

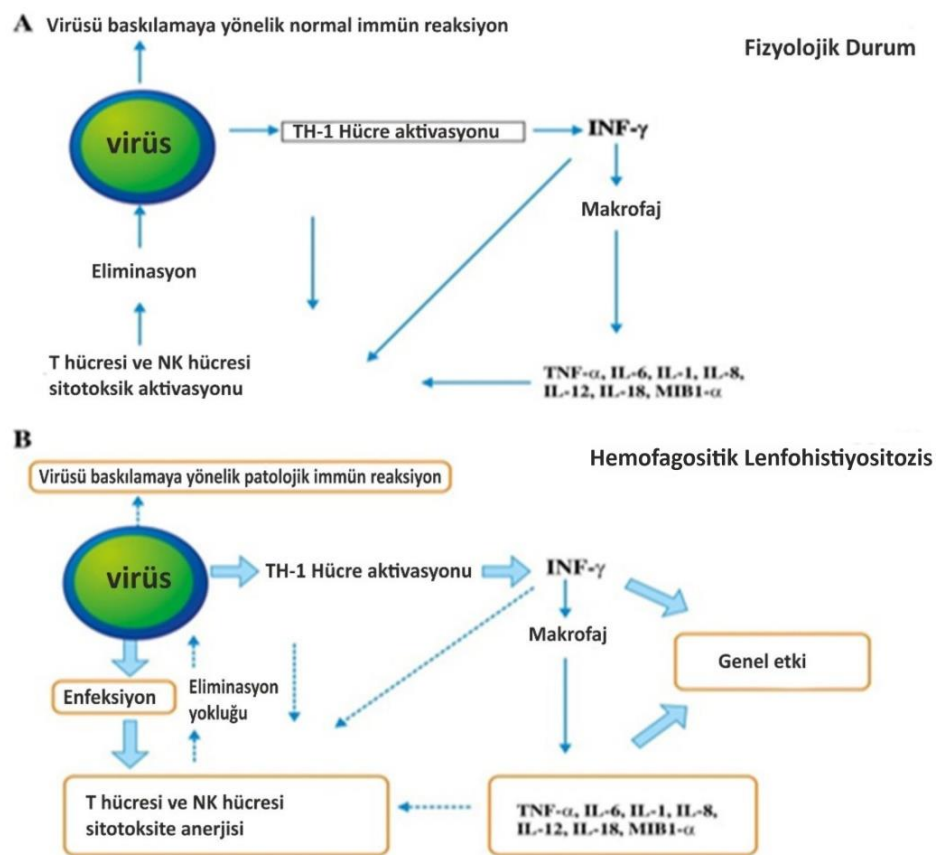
NLRC4'ün, insan otoinflamasyonunu yönlendirmede önemli bir rol oynadığını gösteren kanıtlar gittikçe artmaktadır. NLRC4 ile ilişkili hastalığın ilk tanımı 2014'te yapılmıştır. İnfantil enterokolit ve tekrarlayan makrofaj aktivasyon sendromunun

nedeni olarak NLRC4'teki fonksiyon kazanım (gain of function) mutasyonları, iki ayrı grup tarafından, birbirinden bağımsız olarak ve aynı anda tanımlanmıştır (112,113). NLRC4'te de novo fonksiyon kazancı mutasyonu yenidoğan başlangıçlı enterokolit, periyodik ateş ve ölümcül otoinflamasyon atakları gibi sendromlarda konstitütif inflamatuvar aktivasyona neden olan sarmal alan 1'de (HD1) bir p.Val341Ala ikamesine neden olur (113). İşlevsel olarak bu mutasyonlar, spontan makrofaj inflamasyon aktivitesine, ailevi akdeniz ateşine (FMF) ve kriyopirin ilişkili periyodik sendromlara (CAPS) neden olan mutasyonlarla aynı değişiklikleri indüklediği gösterilmiştir. CAPS; NLRP3 genindeki mutasyonlar sonucu interlökin-1 salgılanmasında artışa neden olan heterojen bir hastalıktır. Üç durum, NLRC4 inflamazomopatisini PYRIN ve NLRP3 inflammasomopatilerden ayırmaktadır. Birincisi, makrofaj aktivasyon sendromunun FMF ve CAPS'nin bir özelliği olmaması, ikincisi, NLRC4-MAS hastalarında çok yoğun ve kronik bir periferik IL-18 artışının olması sebebiyle NLRC4'ün, hem bir inflamazomopati hem de bir MAS nedeni olmasına rağmen, çok yüksek IL-18 düzeylerinin yalnızca MAS ile ilişkili olduğunda görülmesi (114), üçüncüsü, NLRC4 hiperaktivitesi ile ilişkili infantil enterokolitin, hem otoinflamatuvar hastalıklar hem de çok erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığının (VEO-IBD) nedenleri arasında yaygın olarak görülmesidir (114).

Perforin lenfositlerde, makrofajlarda ve diğer kemik iliği öncüllerinde ifade edilen bir proteindir (115-117). Sitolitik süreçteki ana rolü, hedef hücrelerin zarında gözenekler oluşturmaktır. Bu amaçla perforin, gerektiğinde salınabilen sitoplazmik granüllerde depolanır. Hücre tetiklemesinin ardından perforin, plazma zarına eklenir ve hedef hücrelerin ozmotik parçalanmasına yol açabilen gözenekler oluşturmak için polimerizasyona uğrar. Hedef hücre zarı, gözenekler oluşturularak delindiğinde, granzimlerin ve diğer granül bileşenlerin hedef hücreye girmesine izin verilir. Programlanmış hücre ölümü (apoptoz) için başlangıç sinyali, perforine bağlı gözenekler yoluyla hücreye girebilen granzimler tarafından verilir (116). Granzim B'nin yakın zamanda katyondan bağımsız mannoz-6-fosfat/insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü kullanılarak perforinden bağımsız bir şekilde hücrelere girdiği gösterilmiştir (118). Ayrıca, dipeptidil peptidaz I açısından eksik olan bir fare

modelinde, sitotoksik lenfositlerin, normal miktarlarda granzim A ve B içerdiği ancak bu moleküllerin, prodipeptit alanlarını koruduğu ve inaktif olduğu görüldü (119). Bununla birlikte, deneysel bir modelde granzim A veya B eksikliğinin, NK hücrelerinin anti-tümör etkisi için kritik olmadığı gösterilmiştir(120).

Sağlıklı bir bireyde herhangi bir viral enfeksiyon veya tümör hücreleri olduğunda, patojeni ortadan kaldırmak amacı ile yanıt olarak STL ve NK hücreleri aktive edilir (Şekil 5.3)(121).

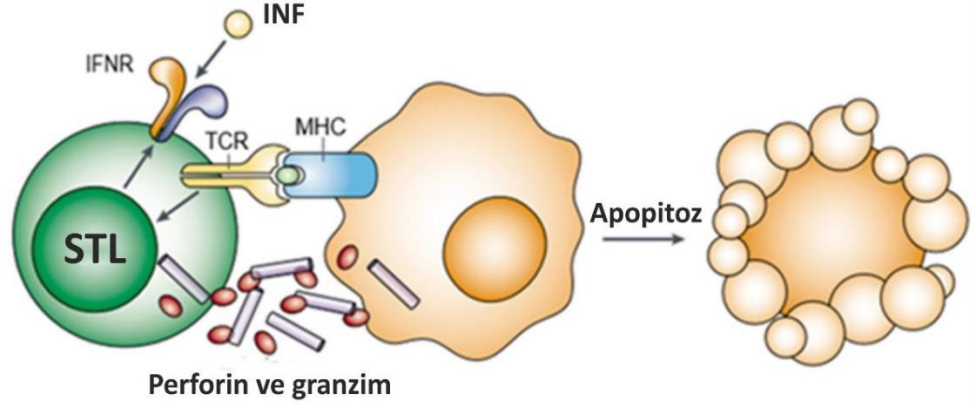


**TNF:** Tümör nekroz faktörü, **INFγ:** interferon gama **NK:** Doğal öldürücü, **HLH:** Hemofagositik lenfositiozitozis, **MIB1-α** Mindbomb homolog 1 alfa geni, **IL:** İnterlökin

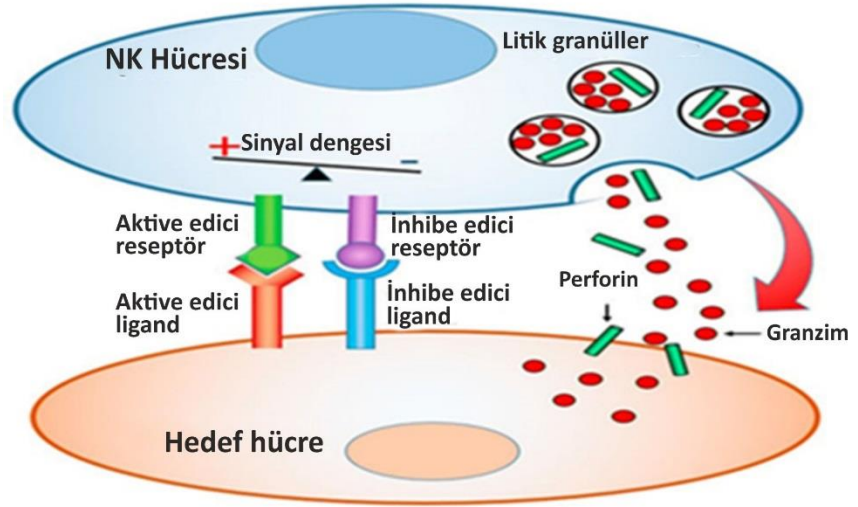
**Şekil 5.3.** Bağışıklık yanıtı A) Viral enfeksiyona karşı normal bağışıklık yanıtı, B) HLH'de patolojik bağışıklık yanıtı oluşumu.

Aktive olan STL ve NK hücreleri ile hedef hücreler arasında immünolojik sinaps oluşturulur ve bu sinapsa STL ve NK hücreleri tarafından granzim ve perforin içeren granüller salgılanır (Şekil 5.3-5.5). STL'lerde granüller ancak hücre spesifik antijenle karşılaştıktan ve aktif hale geldikten sonra sentezlenirken (122) NK

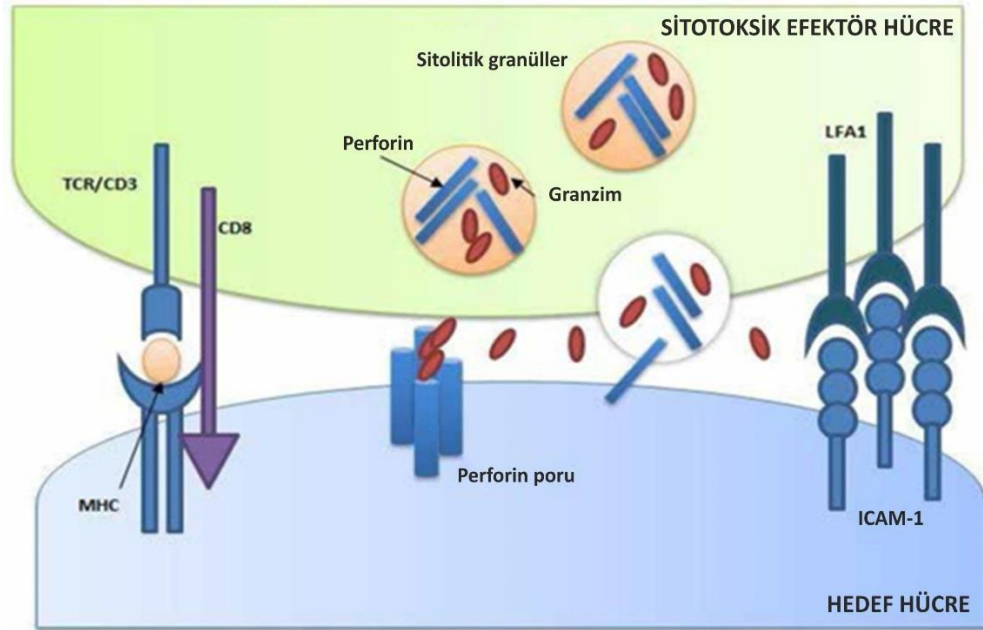
hücrelerinde bu sitotoksik granüller gelişim sırasında oluşur ve aktive olduktan sonra hızla salgılanır (Şekil 5.4-5.6). Bu nedenle NK hücreleri, tümör veya enfeksiyon tehdidine hızlıca yanıt verecek şekilde donatılmıştır.



**Şekil 5.4.** Bir sitotoksik lenfosit ve bir hedef hücre arasında oluşan litik immün sinaps ve sinapsa salınan perforin ve granzimin şeması. Perforin ve granzim, işbirliği içinde hedef hücre apoptozunu indükler (123).



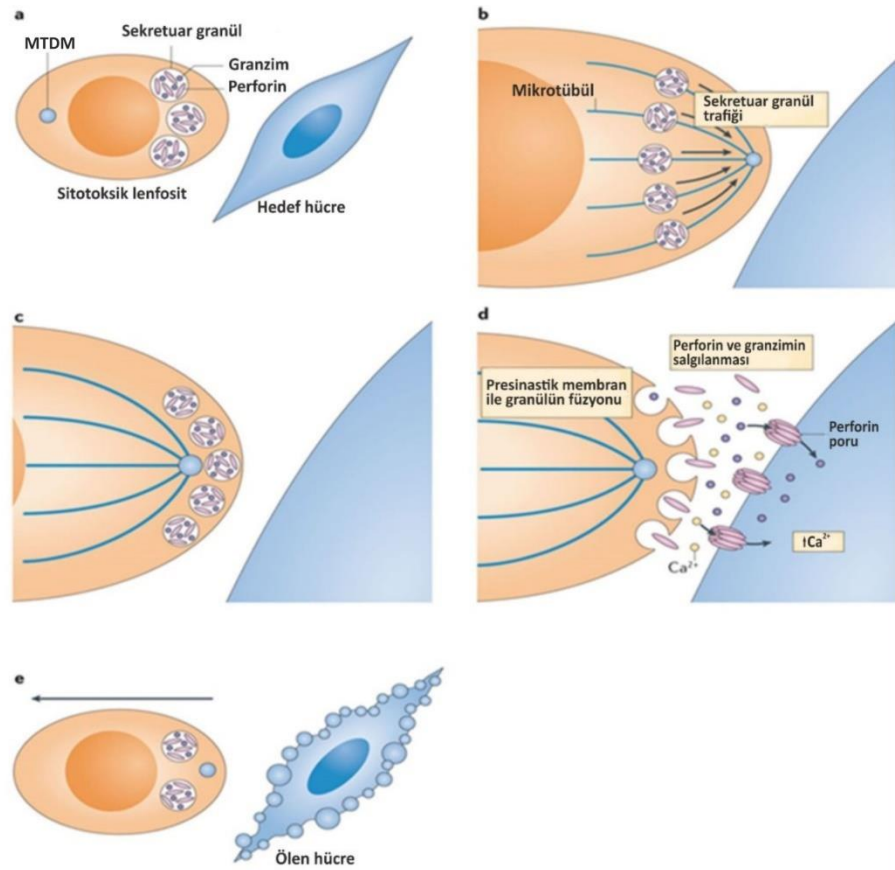
**Şekil 5.5.** Bir NK hücresi ve bir hedef hücre arasında oluşan litik immün sinapsın şeması. Degranülasyon kırmızı okla temsil edilir (124).



**TCR:** T hücre reseptörü, **CD:** Farklılaşmış küme, **MHC:** Majör Histokompatibilite kompleksi; **LFA1:** Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen 1, **ICAM-1:** İntrasellüler adezyon molekülü 1

**Şekil 5.6.** Sitotoksik efektör hücrenin etki mekanizması (sitolitik granüller) (121).

STL/NK hücre aracılı apoptozda, efektör ile hedefi arasındaki immünolojik sinapsa sekretuar lizozomların veya granüllerin salgılanması ana mekanizmayı oluşturmaktadır (122,125). Başlıca granül bileşenleri, perforin ve granzimlerdir. Bunlar hedefe ulaştıktan kısa bir süre sonra hücre ölümü oluşturmak için birleşerek hedefe teslim edilir. Bir hedefin bir STL hücresi tarafından tanınması, mikrotübül düzenleme merkezinin (MTDM) immünolojik sinapsa (126) doğru hızlı polarizasyonunu tetikler ve granüller mikrotübüller boyunca plazma zarı yönünde hızla hareket eder (126). Sitotoksik granüller, hücre zarında polarize edildikten sonra, bir dizi olayların ardından immünolojik sinapsa salgılanırlar. Hedef-efektör hücre teması, polarize MTDM'yi bağlayan ve stabilize eden dairesel bir yapı oluşturmak üzere birleşen temas bölgesinde talin ve adezyon moleküllerinin birikmesini tetikler (Şekil 5.7.) (126).



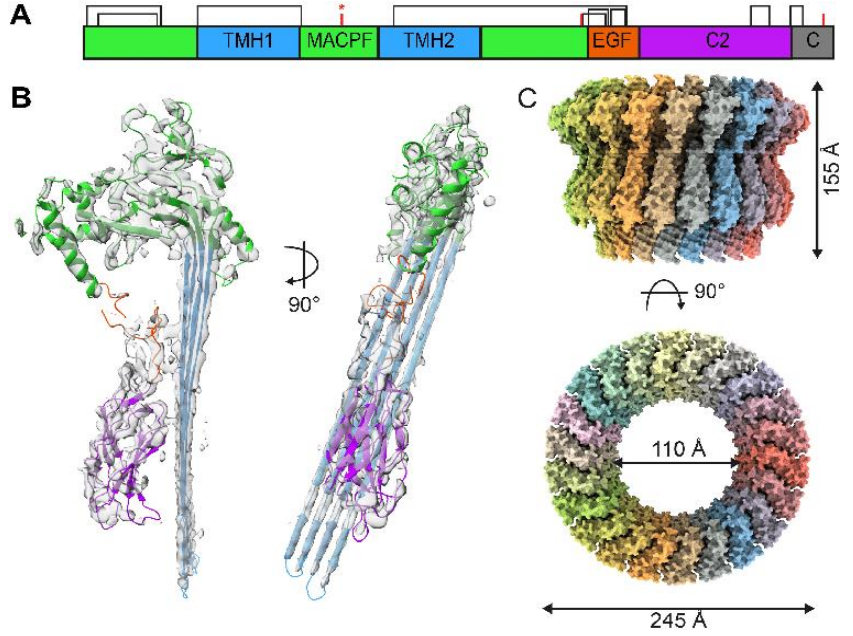
**Şekil 5.7.** Bir sitotoksik lenfositin bir hedef hücre ile etkileşimi (127).

Perforin/granzim apoptoz yolağı, sitotoksik lenfositler tarafından virüs ile enfekte veya transforme hücreleri ortadan kaldırmak için kullanılan primer sinyal yolağıdır. Perforin, granzim aracılı apoptozda vazgeçilmezdir (Şekil5.8)(127).

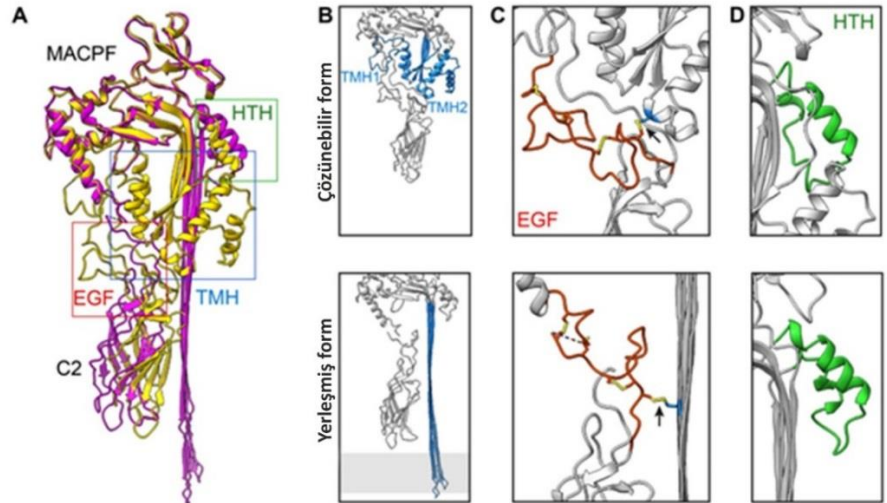




hücreler tarafından içeriye girmesini kolaylaştıran gözenek oluşturucu role sahiptir. Perforinin yapısı ve salgılanması ile fonksiyonu esnasında geçirdiği yapısal değişiklikler aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir (Şekil 5.9-5.14)(129).

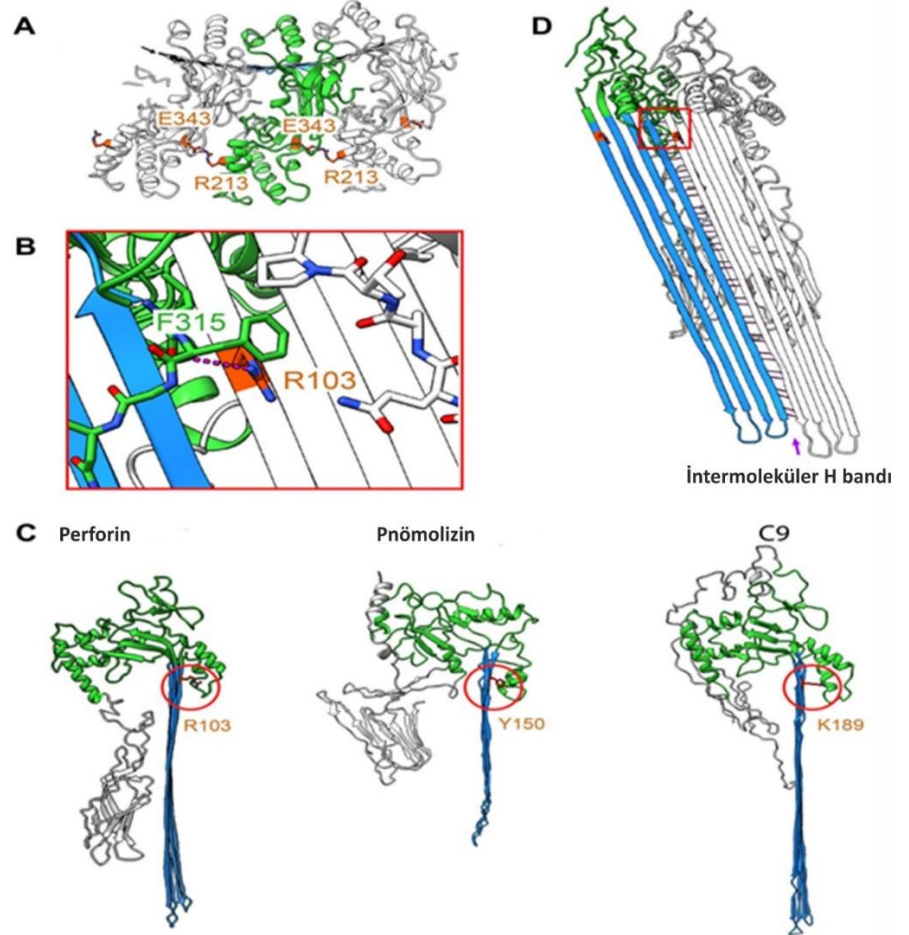


**Şekil 5.9.** Perforin yapısına genel bakış. (A) Perforinin etki alanı yapısı. Disülfid bağları siyah parantezlerle, glikozilasyon bölgeleri kırmızı çubuklarla ve N204 glikosilasyon bölgesi kırmızı bir yıldızla gösterilir. (B) Perforin modelinin eklenen bir alt birime karşılık gelen yoğunluğa uydurulması. (C) C22 simetrisine sahip perforin gözenegine genel bakış.

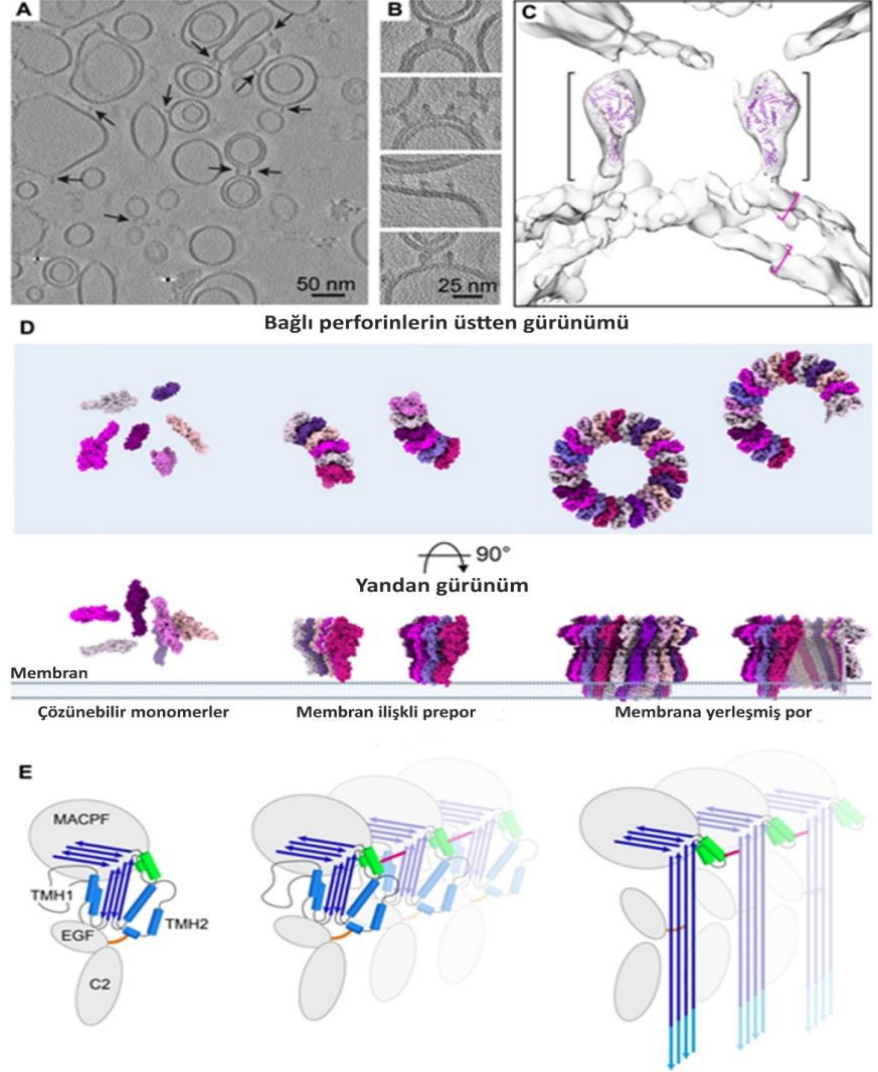


**Şekil 5.10.** Perforinin membrana yerleştirildikten sonra konformasyonel değişimi. (A) Çözünebilir (sarı) ve eklenen (mor) perforin modellerinin üst üste bindirilmesi. (Bden D ye) (B) TMH bölgelerinin yapısal olarak karşılaştırılması, (C) EGF alanının ve (D) HTH motifinin çözünür (üstteki) ve yerleşmiş form.

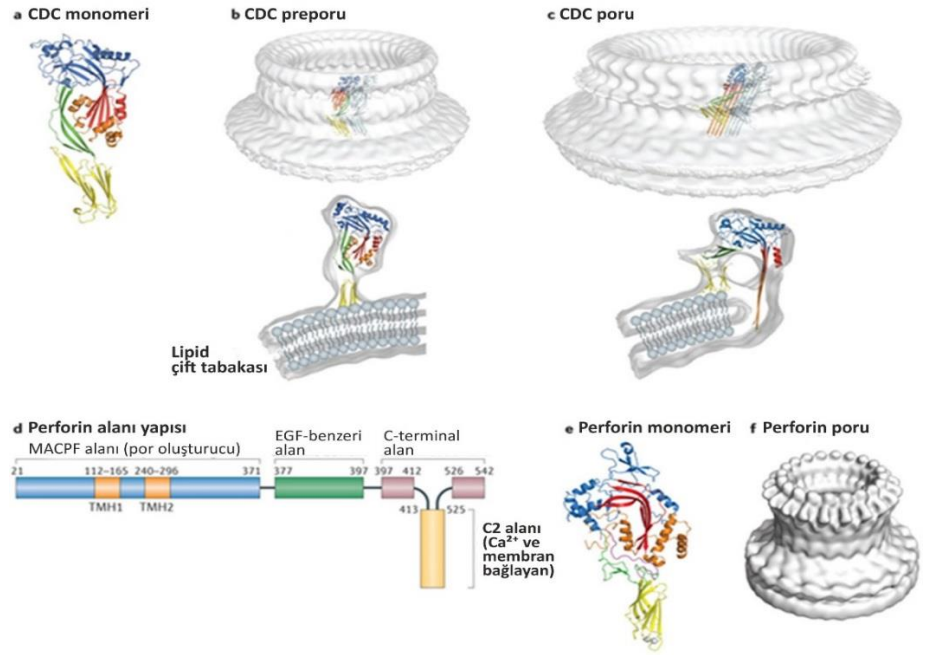
yerleştirilmiş (alttaki) perforin formlarının yapısal karşılaştırması. (B) 'de, zar konumu gri ile gösterilir. (B) ila (D) için, alanlar (A)'daki etiketlere göre renklendirilir (HTH, yeşil; TMH, mavi; EGF, kırmızı) ve yapının geri kalanı (yerleştirilmiş veya çözünür) gri renktedir. (C)'de, EGF ile TMH arasındaki disülfid bağı sarı ile gösterilmiştir ve oklarla gösterilmiştir.



**Şekil 5.11.** Oligomerizasyon arayüzü: ( A ) Perforin oligomerinin üstten görünüşü; merkezi perforin alt birimi yeşil renkle gösterilmiş ve moleküller arası etkileşimler yapan rezidüer turuncu renkte. ( B )  $\beta$  fiçli oligomerizasyon arabirimi, bir alt birim renkli ve bitişikteki gri renkte gösterilmiştir. Moleküller arası hidrojen bağları pembe renkle gösterilmiştir. ( C ) Bir alt birimin HTH motifi (renkli olarak gösterilmiştir) ile bir sonrakinin  $\beta$  barrelli Arg 103 (açık gri ile gösterilmiştir; Arg 103 turuncu ile vurgulanmıştır) arasında oluşan sekonder oligomerizasyon arayüzü. Bu bölge (C)'de kırmızı bir kutu ile vurgulanmıştır. ( D ) Perforinin Arg 103'e eşdeğer kalıntılar ile performansın diğer MACPF proteinleri ile karşılaştırılması (TyrSırasıyla pnömolizin ve C9'un 150 ve Lys 189'u ) kırmızı daire içine alınmış ve kırmızı çubuklarla gösterilmiştir.

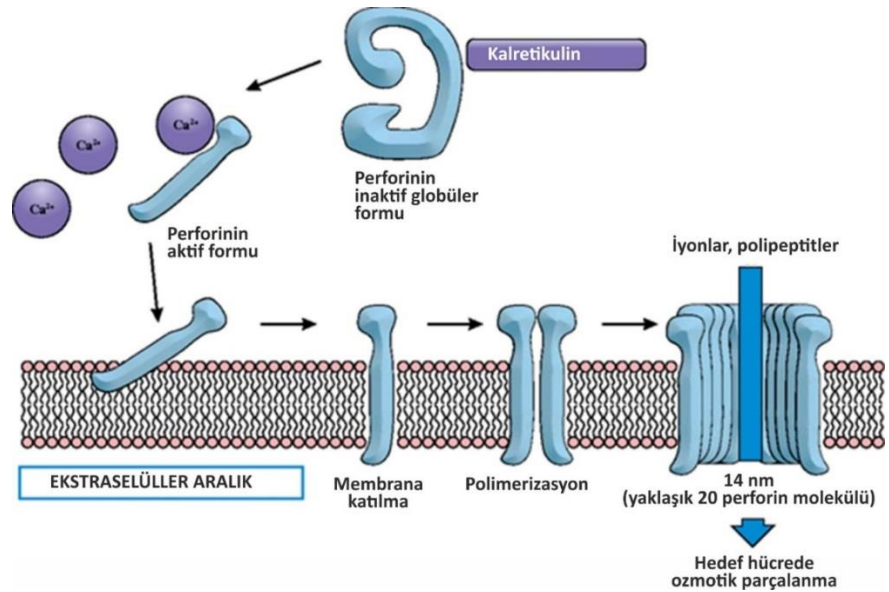


**Şekil 5.12.** Perforin preporlarının kriyo-tomografisi:(A)Bağlı perforin preporları olan lipozomların tipik bir kriyotomogramına genel bakış. Ön gözenek montajları oklarla vurgulanır. (B) Lipid çift katmanlarına bağlı ön gözeneklerin yakından görünümü. (C) Çözünür perforin monomerinin (mor, PDB kodu 3NSJ) çift kabuklu bir lipozom üzerindeki bir perforin preporunun 3D hacmine manuel olarak yerleştirilmesi. Gözeneğe karşılık gelen yoğunluk siyah parantezlerle gösterilir ve her bir membran çift katmanına karşılık gelen yoğunluk pembe parantezlerle işaretlenir. (D) Gözenek oluşumu sırasında moleküler düzeneklerin modeli. (E) Konformasyonel değişikliklerin ve montaj etkileşimlerinin şematik gösterimi. HTH bölgesi yeşille, HTH ile komşu  $\beta$  iplikçik arasındaki bağ pembeyle, EGF alanı ile TMH2 arasındaki disülfür bağı turuncuyla, ilk  $\beta$  tabakaları maviyle ve transmembran bölgesi camgöbeğiyle gösterilmiştir.



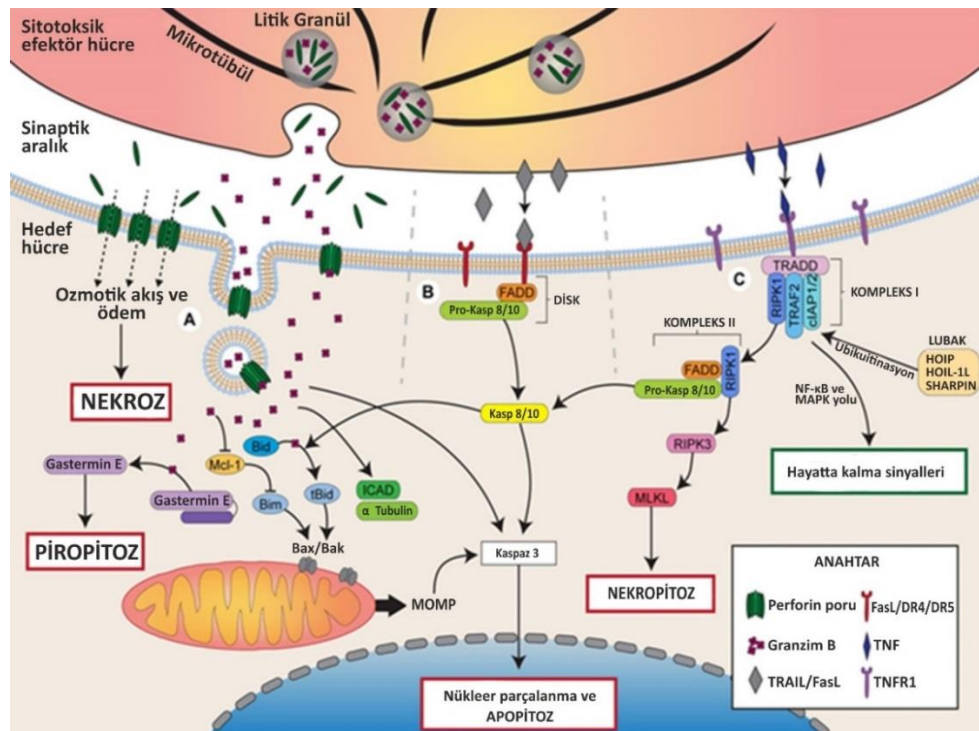
**Şekil 5.13.** Kolesterol bağımlı sitolizinlerin ve perforinlerin yapısal geçişleri (127).

Perforinler, hedef hücrenin ozmotik parçalanmasına neden olan enfekte hücreler üzerinde gözenekler oluşturur (Şekil 12-14)(121). Perforinler ayrıca hedef hücrelerin proteinlerinin bozulmasına aracılık eden ve sonunda apoptoza yol açan granzimlerin hücre içine alımı için de gereklidir. Antijenik uyarının temizlenmesi sonucunda hedef hücrelerin apoptozu ve immün yanıtın sonlanması ortaya çıkar. Bu durum, aktivasyon kaynaklı hücre ölümü olarak bilinir (22,128).



**Şekil 5.14.** Hedef hücre zarında kanal oluşumu(121).

HLH'li hastalarda hem düşük NK hücre aktivitesi vardır buna ilave olarak aHLH'de bulunan sitolitik genlerdeki hipomorfik kusurları olabilir (130-133). Düşük NK hücre aktivitesinin tek başına HLH'ye neden olmadığı düşünülmektedir; düşük NK hücre aktivitesine sahip aHLH'li hastaların aile üyelerinde hiçbir zaman klinik hastalık gelişmeyebilir, bu da HLH'nin genetik yatkınlıklar ve enfeksiyon, enflamasyon veya malignite gibi ek tetikleyicilerin bir kombinasyonu yoluyla bir eşğin aşılması gerekliliğini gösterir (Şekil 5.15).



**Şekil 5.15.** Lenfosit sitotoksitesinin mekanizmaları. Aktivasyonun ardından sitotoksik efektör hücreler, granül aracılı sitotoksiste, ölüm reseptörü aracılı sitotoksiste veya TNF aracılı sitotoksiste yoluyla öldürebilir. (A) Granül aracılı sitotoksiste sırasında, perforin ve granzimler, litik granüllerden sinaptik yarığa salgılanır. Perforin, hedef hücre zarında gözenekler oluşturur. Yüksek perforin konsantrasyonlarında, gözeneklerden geçen ozmotik akış, hücre şişmesine ve nekrotik hücre ölümüne yol açar. Perforin, doğrudan difüzyon veya endositoz yoluyla granzim B'nin alımını kolaylaştırabilir. Granzime B, apoptozu indüklemek için kaspaz 3'ü doğrudan ayırır veya mitokondriyal apoptotik yolu şu yollarla tetikler: Teklifin tBid'e bölünmesi. tBid, Bax/Bak'ı alarak mitokondriyal dış zar geçirgenliğine (MOMP) ve apoptoza yol açar. Granzime B, MOMP'yi etkinleştirmek için Bim'i serbest bırakan Mcl-1'i de bozabilir. Granzime B ayrıca DNA hasarına katkıda bulunan ICAD'ı, hücre iskeletinin bozulmasına yol açan α-tubulini veya piroptozu indüklemek için Gastermin E ile birlikte çalışır. (B) Ölüm reseptörü aracılı sitotoksiste, FasL/DR4/DR5, TRAIL/FasL ve TNF, hedef hücreye bağlanır. Bu reseptörlerin aktivasyonu, FADD-Prokaspaz 8/10 kompleksini (DISK) oluşturur. DISK, kaspaz 8/10'u aktif hale getirir. Aktif kaspaz 8/10, kaspaz 3'ü aktif hale getirir. Aktif kaspaz 3, nükleer parçalanma ve apoptozu indükler. (C) TNF aracılı sitotoksiste, TNF, TNFR1 ile bağlanır. Bu, TRADD, RIPK1, TRAF2 ve RIPK3 içeren Kompleks I'ı oluşturur. Kompleks I, Kompleks II'yi oluşturur. Kompleks II, FADD-Prokaspaz 8/10'u aktif hale getirir. Aktif kaspaz 8/10, kaspaz 3'ü aktif hale getirir. Aktif kaspaz 3, nekroptozu indükler. Aktif kaspaz 3, MLKL'i aktif hale getirir. Aktif MLKL, hücre zarını geçirgen hale getirir. Aktif MLKL, hücre şişmesine ve nekroptozu indükler. Aktif MLKL, hayatta kalma sinyalleri (LUBAK, HOIP, HOIL-1L, SHARPIN) ve NF-κB ve MAPK yolu aracılığıyla hayatta kalma sinyalleri indükler. ANAHTAR: Perforin poru (Yeşil), Granzim B (Kırmızı), TRAIL/FasL (Sarı), FasL/DR4/DR5 (Kırmızı), TNF (Mavi), TNFR1 (Sarı).

hücre zarında gözenekler oluşturan gasdermin E'yi parçalayabilir. (B) FasL veya TRAIL tarafından ölüm reseptörlerinin (Fas/DR4/DR5) ligasyonu, FADD ve pro-caspase 8/10'dan oluşan ölüme neden olan sinyal kompleksinin (DISC) birleşmesini tetikler. Kaspaz 8/10, doğrudan kaspaz 3 bölünmesi veya Bid bölünmesi yoluyla mitokondriyal apoptotik yol yoluyla apoptozu indükler. (C)TNFR1'in TNF tarafından ligasyonu, kompleks I'in (TRADD, RIPK1, TRAF2, cIAP1/2) birleşmesini tetikler. LUBAC, NF-κB ve MAPK yolları aracılığıyla hayatta kalma yanlısı sinyallemeye yol açan karmaşık I bileşenlerini her yerde çoğaltır. Ubiquitination yokluğunda, RIPK1 ayırır ve FADD ve pro-caspase 8/10 ile kompleks II'yi oluşturur. Pro-caspase 8/10'un bölünmesi, FasL/TRAIL ile aynı yollarla apoptozu tetikler. Yetersiz pro-caspase 8 varlığında, RIPK1, nekroptozu tetiklemek için MLKL'yi aktive eden RIPK3'ü de alabilir(134).

### **5.3. Erişkin HLH**

#### **5.3.1.Erişkin HLH Etiyolojisi**

Erişkin HLH, bir aile öyküsü veya sitotoksitedeki bilinen genetik kusurlar yerine immün homeostazı bozan olaylar tarafından tetiklenir. Çok sayıda tetikleyici enfeksiyon ve altta yatan enflamatuar bozukluklar rapor edilmiştir. Bu raporlar neticesinde enfeksiyonla ilişkili, maligniteyle ilişkili ve otoinflamasyon/otoimmünite ile ilişkili HLH alt bölümlerine ayrılmıştır. Sekonder HLH, bağışıklık sistemini dengesizleştirdiği bilinen olaylar olan kemoterapi, immün süpresyon, biyolojik terapi, organ veya kök hücre naklini takiben edinilmiş bağışıklık yetmezliklerinde de ortaya çıkabilir (54, 135,136). Nadiren lizinürik protein intoleransı veya biyotinidaz eksikliği gibi doğuştan gelen metabolik bozukluklarda da tanımlanmıştır. Metabolik hastalarda sekonder HLH genellikle atipiktir, ateş yoktur, kusma veya asidoz gibi HLH dışı özellikler gösterir (54).

##### **5.3.1.1.Enfeksiyonla ilişkili erişkin HLH**

Enfeksiyonla ilişkili HLH, tüm yetişkin HLH vakalarının yaklaşık yarısını oluşturur (136).

### 5.3.1.1.1. Virüsler

Geniş bir virüs yelpazesi HLH'yi ortaya çıkarabilir. Ağırlıklı olarak EBV olmak üzere, ardından herpes virüsler hem primer hem de sekonder HLH'de ön saflarda yer alırlar. Bildirilen enfeksiyöz vakalarının yaklaşık %60'ı primer enfeksiyon sırasında veya son zamanlarda mevcut olan herpes virüslerinin yeniden aktivasyonu ile olmaktadır (50). EBV klasik olarak B hücrelerini ve nazofaringeal epitel hücrelerini enfekte eder ancak HLH'de sıklıkla STL'leri, daha az sıklıkla NK hücrelerini enfekte eder (137). EBV ile ilişkili HLH'nin B hücresi hedefleme rituximab ile tedavisi düşünüldüğünde bu özellik akılda tutulmalıdır. EBV'nin viral yükü prognostik bir faktör olarak kabul edilir ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda Asya'da EBV-HLH'ye yatkınlık var gibi görünmektedir. Çalışmalardan bazıları, daha yüksek insidansın altında daha öldürücü bir suşun yatabileceğini teorileştirirken, diğerleri belirli alt türlerin baskın olmadığını bildirmiştir (138,139). EBV'nin dışında, ağırlıklı olarak sitomegalovirüs ariyeten herpes simpleks virüsü (HSV), insan herpes virüsü-6 (HHV-6), insan herpes virüsü-8 (HHV-8), varisella zoster, parvovirüs B19 ve adenovirüslerin HLH'yi tetiklediği bilinmektedir. Daha az sıklıkla HLH, influenza ve enterovirüsler dâhil olmak üzere RNA virüsleri tarafından da tetiklenebilmektedir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonundan muzdarip hastalar, fırsatçı enfeksiyonlar üzerine HLH geliştirmeye yatkındır (79,136, 139).

### 5.3.1.1.2. Bakteriler, Parazitler ve Mantarlar

Bakteriler, bildirilen yetişkin HLH vakalarının yaklaşık %9'unu indükler. En yaygın olarak HLH mycobacterium enfeksiyonu ile ilişkilidir, zayıflatılmış Bacillus Calmette-Guérin ile aşılama bile HLH'yi tetikleyebilir. Daha seyrek olarak, HLH, Rickettsia, Staphylococcus, Ehrlichia, Mycoplasma ve diğerleri ile enfeksiyonlar sırasında ortaya çıkabilir.

Paraziter enfeksiyonlar, yetişkin HLH vakalarının yaklaşık %2,5'ini oluşturur. En güçlü protozoan tetikleyici leishmania'dır; özellikle visseral leishmaniasis HLH'ye ilerler. Plasmodium ve toxoplasma da HLH'yi ortaya çıkarabilir.

Daha sporadik olarak mantarlar, HIV, primer immün yetmezlik veya transplantasyon sonrası hastalar dahil olmak üzere çoğunlukla immün sistemi baskılanmış bireylerde HLH ataklarını indükleyebilir. Ayriyeten histoplasma, candida ve cryptococcus ile ilişkili vakalar da tanımlanmıştır (79, 136, 139).

### **5.3.1.2. Malignite ile İlişkili Edinsel HLH**

HLH komplikasyonlu maligniteler, ağırlıklı olarak erişkin HLH vakalarının %15-50'sini oluşturan yetişkin hematoloji ve onkolojisinin bir sorunu olarak kabul edilir. Malignite ile ilişkili HLH geliştirme olasılığı yaşla birlikte artmakla birlikte çocuklarda ve ergenlerde de vakalar görülebilir. Altta yatan en yaygın kanserler, çoğunlukla T/NK hücreli lenfomalar ile B hücreli lenfomalar ve lösemilerdir. Solid tümörlerle ilişkili vakalar nadirdir. Neoplazmın kendisi, patofizyolojik bir mekanizmayı oluşturan malign hücreler tarafından anormal sitokin üretimi sonucu HLH'yi tetikleyebilir. Ayriyeten HLH, kemoterapi nedeni ile indüklenen enfeksiyonlar sırasında da ortaya çıkabilir ve hastalık başlangıcı terapi ile indüklenen immünsüpresyona bağlanmıştır. Çoğu zaman, EBV ya birlikte tetikleyici olarak ya da altta yatan maligniteye neden olarak yer alır(136,140, 142).

### **5.3.1.3. Otoimmün veya Otoinflamatuvar Hastalıklarla İlişkili Edinsel HLH**

Otoimmün ve otoinflamatuvar bozuklukların seyri esnasında ortaya çıkan sekonder HLH en sık sistemik juvenil idiyopatik artrit (SJIA) rapor edilmiştir. SJIA hastalarının %10'u klinik olarak aşikâr HLH geliştirirken, %50'si HLH'nin subklinik kanıtlarını gösterir. Sekonder HLH aynı zamanda sistemik lupus eritematozus, erişkin başlangıçlı still hastalığı, kawasaki hastalığı, sporadik romatoid artrit, dermatomyozit, sarkoidoz, sistemik skleroz, poliarteritis nodosa ve enflamatuvar barsak hastalığında da ortaya çıkar. Romatolojik hastalıklar seyri esnasında ortaya çıkan HLH tablosuna sıklıkla "makrofaj aktivasyon sendromu" adı verilir (135, 136, 143).



### 5.3.2. Erişkin HLH'nin Patogenezi

#### 5.3.2.1. Sitotoksitede edinilmiş kusurlar

Primer HLH ile karşılaştırıldığında, sekonder HLH'yi yönlendiren patofizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Hastalar, primer HLH'ye benzer şekilde, azalmış NK hücresi ve/veya STL sitotoksitesi sergileyebilir. Bu, bazı durumlarda perforin ifadesinin azalmasına bazı durumlarda da periferik kandaki NK hücrelerinin sayısının azalmasına bağlanmıştır. Bununla birlikte, sekonder HLH'de, NK hücre disfonksiyonu intrinsik değil, kazanılmıştır. Bu, tipik olarak hastalık remisyonu ile normalleşen veya in vitro IL2 uyarımı üzerine tersine dönen geçici bir kusurdur (144-146).

Sitokin fırtınasının, sekonder HLH'de NK hücre sitotoksitesini bozduğu varsayılmaktadır. IL12 veya IL18 gibi NK hücre uyarıcı sitokinlerin kalıcı yüksek seviyeleri, NK hücrelerini aşırı aktive ederek aktivasyon kaynaklı apoptoza yatkınlık oluşturabilir veya daha fazla sitokin stimülasyonuna karşı bitkinliğe ve duyarsızlığa neden olur (147, 148). Son kanıtlar, kronik IL6 maruziyetinin söz konusu olduğunu göstermektedir. IL6'yı aşırı eksprese eden farelerde NK hücrelerinin perforin ve granzim B ekspresyonunu azalttığı bu da kusurlu sitotoksiteye yol açtığı gösterilmiştir. Bir insan anti-IL6 antikoruna olan tosilizumabile tedavinin, perforin ve granzim B ekspresyonunu arttırarak NK hücrelerinin sitotoksik kapasitelerini arttırdığı gösterilmiştir (149).

Sürekli sitokin maruziyetine ek olarak, birkaç enfeksiyöz ajan, STL ve/veya NK hücre sitotoksitesini baskılayabilir. EBV'nin gizli zar proteini-1'i, XLP1 ile ilişkili HLH'yi anımsatan bir ortam yaratarak T hücrelerinde SAP ekspresyonunu inhibe edebilir (150). H5N1 influenza'nın hemagglutinin proteini, STL'lerde perforin ekspresyonunu azaltır, sitotoksiteyi bozar ve uyarıcı H5 antijeni sunan dendritik hücrelerin kalıcılığına izin verir (151). H1N1 influenza'nın insan NK hücrelerini enfekte ettiği, çoğalttığı, apoptozu indüklediği, azalmış NK hücre sayılarına ve sitotoksik fonksiyona katkıda bulunduğu açıklanmıştır (152). Birçok virüsün, HLH patogenezi katkıda bulunan uzun süreli sitotoksik sinaps zamanı ve sitokin

hipersekrezyonuna ve enfekte olmuş hücrelerin apoptozunun gecikmesine yol açan anti-apoptotik proteinleri kodığı bildirilmiştir (153).

### 5.3.2.2. Doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonu

Erişkin HLH'de STL ve/veya NK hücre sitotoksitesinde kazanılmış kusurlar tanımlanmış olmasına rağmen, hastaların yaklaşık %75'i normal sitotoksisiteye sahiptir (133), bu da alternatif mekanizmaların hastalığı tetikleyebileceğini gösterir. Erişkin HLH'nin hayvan modelleri, TLR'ler gibi patern tanıma reseptörlerinin kronik veya aşırı uyarılması yoluyla doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonunun dâhil edildiğini vurgulamaktadır. Bir MAS fare modelinde TLR9'un tekrarlanan uyarımı sonucu, HLH'nin birkaç ayırt edici özelliği gösterilmiştir. Tükenme çalışmaları, primer HLH'deki ana rollerinin aksine, bu modelde STL'lerin önemli bir rolünün olmadığı ortaya koyulmuştur. Bunun yerine hastalığın, doğuştan gelen bağışıklık sinyallerinin aşırı aktivasyonu tarafından yönlendirildiğisonucuna varılmıştır (99). Ayrıca TLR9'un tek ve aşırı stimülasyonunun, sekonder HLH'de rolünün olduğu vurgulanarak murinin HLH'yi indüklediği bildirilmiştir (154). Özellikle EBV'nin, TLR9 sinyalini de aktive ettiğini Behrens ve arkadaşları tarafından vurgulanmıştır (99).TLR'lerin abartılı sinyallemesi, bir fare modelinde IL6-transgenik farelerin TLR ligandlarına anormal tepkiler gösterdiği bunun da HLH patogeneziyle ilgili olduğu belirtilmiştir. Yapısal olarak yüksek IL6 ekspresyonu, Poly(I:C), CpG, lipoteikoik asit ve lipopolisakarit'e karşı enflamatuar yanıtı aşırı derecede yükselttiği, sekonder fulminan HLH'yi indüklediği gösterilmiştir. Bu nedenle, farklı otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklarda gözlemlendiği gibi IL6'ya uzun süre maruz kalma, yalnızca NK hücresi sitotoksitesini bozmakla kalmaz, aynı zamanda bağışıklık sistemini hiperinflamatuar yanıtlara doğru sürükler (100, 149) .

Son zamanlarda NLRC4 fonksiyon kazanımı mutasyonlarını taşıyan MAS hastalarında tarif edildiği gibi, aşırı inflammatuar aktivasyon, sekonder HLH'deki inflamasyonu da tetikleyebileceği düşünülmektedir. Bu tür mutasyonlar kaspaz-1 aşırı aktivasyonuna, aşırı IL18 üretimine ve sistemik makrofaj aktivasyonuna neden

olarak sekonder HLH'de doğuştan gelen yolların dâhil edildiğini vurgulamaktadır (148).

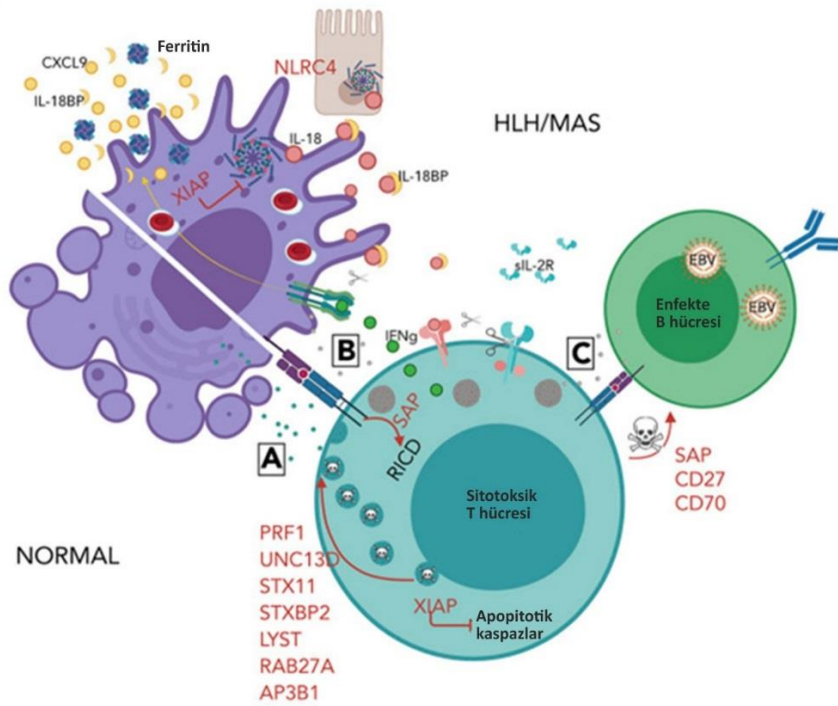
### 5.3.2.3. IFN- $\gamma$ 'nın Rolü

Pediyatrik HLH'de ana sitokin olan IFN- $\gamma$ 'nın rolü, erişkin HLH'de de araştırılmıştır. IL6-transgenik fare modelinde, IFN- $\gamma$ 'nin nötralizasyonu, hayatta kalma ve klinik parametreleri etkili bir şekilde iyileştirirken (155), yeni bir virüsle ilişkili sekonder HLH modelinde, IFN- $\gamma$  eksikliği olan farelerin, alevlenmiş bir fenotip sergilediği görülmüştür (50). TLR9 ile tetiklenen fare modelinde, IFN- $\gamma$ 'nin etkisinin, IL10'un hastalık modüle edici etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür. Hemofagositoz, hiperferritinemi, hepatit, splenomegali ve trombositopeni gibi karakteristik HLH semptomlarının, IFN- $\gamma$ 'nin yokluğunda da geliştiği görülmüştür (50, 99, 156). Bu nedenle, IFN- $\gamma$  dışındaki sitokinlerin sekonder HLH'de hastalığa yol açabileceği söylenmiştir. Muhtemelen adaptif veya doğuştan olabilenbirden fazla mekanizmanın, HLH patogenezinin altında yatabileceği düşünülmektedir.

Erişkinlerde de pediyatrik hastalardaki gibi hemofagositik lenfohistiyozitozise yatkınlık yaratan genetik durumlar bildirilmiştir (Tablo 5.2 ve Şekil 5.16).

**Tablo 5.2.** Hemofagositik lenfohistiyozyozisee yatkınlıkla ilişkili genetik durumlar (158).

| <b>HLH yatkınlığının seçilmiş mekanizmaları</b> |   |
|---|---|
| <b>Ailesel HLH</b>                              |   |
| PRF1  | Kusurlu lenfosit granül aracılı sitotoksisite   |
| UNC13D  | Kusurlu lenfosit granül aracılı sitotoksisite   |
| STX11   | Kusurlu lenfosit granül aracılı sitotoksisite   |
| STXBP2  | Kusurlu lenfosit granül aracılı sitotoksisite   |
| <b>HLH ile ilişkili pigment bozuklukları</b>    |   |
| RAB27A  | Kusurlu lenfosit granül aracılı sitotoksisite   |
| LYST  | Kusurlu lenfosit granül aracılı sitotoksisite   |
| AP3B1   | Kusurlu lenfosit granül aracılı sitotoksisite   |
| <b>XLP-1 ve XLP-2</b>                           |   |
| SH2D1A  | Kusurlu 2B4 aracılı sitotoksisite; kusurlu T-hücresi yeniden uyarılmasıyla indüklenen hücre ölümü; iNKT hücreleri yok   |
| XIAP  | Düzensiz NLRP3 iltihaplanma işlevi; hücre ölümüne artan efektör hücre duyarlılığı   |
| NLRC4   | Yapısal olarak aktif NLRC4 inflamasyon işlevi   |
| CDC42   | Aktin bazlı yapıların kusurlu oluşumu; kusurlu proliferasyon, migrasyon ve sitotoksisite; artan IL-1 $\beta$ ve IL-18 üretimi   |
| <b>EBV duyarlılık bozuklukları</b>              |   |
| MAGT1   | Kusurlu Mg <sup>++</sup> taşıyıcı; düşük NKG2D, kusurlu sitotoksisite   |
| ITK   | Kusurlu tirozin kinaz fonksiyonu; kusurlu sitotoksik T hücre genişlemesi ve sitolitik kapasite; azalmış iNKT hücreleri  |
| CD27  | T hücreleri üzerinde eksprese edilen CD27, birlikte uyarıcı sinyallemeye katılır, CD70 ile etkileşime girer; normal T hücresi proliferasyonu ve EBV ile enfekte B hücrelerine karşı sitotoksisitenin tetiklenmesi için gereklidir; azalmış iNKT hücreleri |
| CD70  | EBV ile enfekte olmuş B hücreleri tarafından eksprese edilen CD70, T hücreleri üzerindeki CD27 ile etkileşime girer; T hücrelerinin normal genişlemesi ve sitotoksisitesi için gereklidir; azalmış NKG2D, 2B4; azalmış iNKT hücreleri                     |
| CTPS1   | Sitidin nükleotit trifosfatın (CTP) (nükleik asit metabolizmasının kritik öncüsü) de novo sentezinde yer alan enzim; eksiklik, bozulmuş proliferasyona yol açar; azalmış iNKT hücreleri   |
| RASGRP1   | MAPK yolu aktivasyonuna yol açan RAS'ı aktive eder; T-hücresi aktivasyonu, proliferasyonu ve migrasyonundaki kusurlar; azalmış sitotoksisite; azalmış iNKT hücreleri  |



**Şekil 5.16.** Hemofagositik lenfohistiyoziye yatkınlık oluşturan genetik durumların görsel özeti (158).

### Edinilmiş HLH tetikleyicileri aşağıda özetlenmiştir

#### Virüsler

EBV en yaygın olanıdır, sitomegalovirüs, parvovirüs B19, herpes simpleks.

Herpes varicella-zoster, kızamık, insan herpes virüsü 8, HIV.

Adenovirüs, solunum sinsityal virüsü, parainfluenza virüsü, enterovirüsler.

#### Bakteriler

Pseudomonas aeruginosa, stafilokoklar, streptokoklar.

Escherichia coli ve Brucella abortus.

Mikobakteriler: Mycobacterium tuberculosis.

Parazitler: Leishmania donovani; Plazmodyum türleri.

Mantar enfeksiyonları.

Histoplasma capsulatum, Penicillium marneffeii; aspergilloz.

Kriptokokal menenjit, histoplazmoz ve yayılmış Trichosporon beigelii.

### **Otoimmün bozukluklar**

Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit.

Still hastalığı, poliarteritis nodosa.

Karışık bağ dokusu hastalığı, sistemik skleroz, sjögren sendromu.

### **Maligniteler**

T ve NK hücreli lenfomalar.

Akut miyeloid lösemiler ve miyelodisplastik sendromlar.

Akut lenfoblastik lösemi/lenfoma (B veya T hücresi).

B hücreli lenfomalar.

Karsinomlar.

#### **5.3.1.4 HLH ile ilişkili diğer hastalıklar**

Nakil sonrası

Pulmoner sarkoidoz.

### **5.4. Makrofaj Aktivasyon Sendromu**

Makrofaj aktivasyon sendromu, T lenfositlerinin ve makrofajların aktivasyonu ve aşırı genişlemesi ile karakterize, şiddetli bir inflamasyon atağıdır. Klinik ve patolojik olarak MAS, hemofagositik lenfohistiyositoz ile güçlü bir benzerlik taşır ve bazı yazarlar onu tanımlamak için sekonder HLH terimini tercih etmektedirler. Bazı yazarlar da romatolojik inflamatuvar hastalığı olan hastalarda ortaya çıkan hemofagositik lenfohistositoz sendromunun bir alt grubu olarak tanımlamaktadırlar (159). Romatizmal bozukluklardan, özellikle sistemik juvenil idiyopatik artrit potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyonu olduğu düşünülmektedir (160). Diğer alt gruplar, ailesel HLH'yi, enfeksiyonla ilişkili HLH'yi ve malignite ile ilişkili HLH'yi içerir. Hepsi bir sitokin fırtınası fenotipini paylaşır (159). MAS, sitotoksik yollarda, NK hücrelerinde ve sitotoksik T lenfositlerinde kusura neden olan bir immün düzensizlikten kaynaklanır. Sonuç olarak, bu immün

düzensizlik sitokin fırtınasına ve farklı organ ve dokularda aktif lenfositlerin ve makrofajların birikmesine yol açacaktır (160-163). MAS'ta bu aşırı hücrel aktivasyon ve genişleme, sitokinlerin aşırı üretimine neden olur. Patogenezinde IL-1, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$  ve IFN $\gamma$  dâhil olmak üzere çok sayıda proinflamatuvar sitokin seviyesinin belirgin şekilde arttığı bir sitokin fırtınası vardır. Bu durum yaygın damar içi pıhtılaşmaya benzeyen sitopeniler, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve koagülopati ile ilişkili bir hiperinflamatuvar duruma yol açar. Aşırı hiperferritinemi, MAS'ın bir başka çarpıcı laboratuvar özelliğidir. Hayatı tehdit eden bir durumdur ve bildirilen ölüm oranları yaklaşık olarak %20-30'a kadar ulaşmıştır. Bazı serilerde bu oran daha yüksek olarak bildirilmiştir (%20-53) (164-166). sHLH/MAS patogenezinde önemli rol oynayan ana sitokinler, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, IFN $\gamma$  ve bir demir bağlayıcı protein, yani ferritindir. Çalışmalar, IL-1 $\beta$  seviyelerinin sHLH sırasında tutarlı bir şekilde arttığını göstermese de (167), IL-1 $\beta$ 'nin lokal olarak salgılandığı ve bu nedenle ölçülmediği akılda tutulmalıdır. IL-1 $\beta$ 'nin rolü, dolaylı olarak hem IL-1 reseptör antagonistinin (IL-1ra) seviyelerinin dolaşımdaki artışından hem de IL-1 $\beta$  blokeri olan anakinranın sHLH'li çocuklarda terapötik etkilerinden anlaşılmaktadır (168, 169).

#### 5.4.1. MAS Epidemiyolojisi

Pediyatrik romatolojide MAS, en sık sistemik jüvenil idiyopatik artritli (SJIA) çocuklarda görülür (11, 170, 171). Bununla birlikte, özellikle pediyatriksistemik lupus eritematozus (SLE) (172) ve Kawasaki hastalığı (173, 174) olmak üzere, diğer çocukluk çağı romatizmal hastalıklarında giderek daha fazla rapor edilmektedir. SJIA'e sahip çocukların yaklaşık %10'unda aşikâr MAS geliştiği tahmin edilmektedir, ancak son veriler sendromun vakaların diğer %30 ila %40'ında subklinik veya hafif formda ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (160). Bu hastalarda MAS atakları, en yaygın olarak enfeksiyonlar, özellikle de viral enfeksiyonlar tarafından veya altta yatan hastalık aktivitesinin yüksek olduğu dönemlerde görülmektedir (175, 176). MAS'ın epidemiyolojik çalışmaları, tanımlanmış tanı kriterlerinin olmaması nedeniyle karmaşık hale gelmiştir. Pediyatrik romatologların çoğu artık SJIA'lı hastaların yaklaşık %7-17'sinin aşikâr MAS geliştirdiğini (160, 177) ve aktif sistemik

hastalığı olan hastaların üçte birinde hafif, subklinik MAS'ın görülebileceğini(178, 179) kabul etmektedir.

Erişkinlerde MAS ile ilgili epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Erişkin başlangıçlı still hastalığı (AOSD), SLE (180,181), Kawasaki hastalığı (160, 182) ve otoinflamatuvar hastalıklar teşhis edilen hastalarda ortaya çıkabilmesine rağmen en yaygın olarak sJIA ile ilişkilidir (183). Erişkin hastalardaki insidansı giderek artmaktadır (184-187). 1999 yılında Fransız Ulusal İç Hastalıkları Derneği aracılığıyla yürütülen bir araştırmaya göre, tanımlanan 26 MAS vakasının 14'ü SLE, 4'ü AOSD, 2'si romatoid artrit ve 2'si poliarteritis nodosa ile ilişkili olarak meydana geldiği bildirilmiştir. Enfeksiyon, hastaların çoğunda tetikleyici olarak tanımlanmıştır (175). Bu gruptaki mortalitenin sebebi, sendromun geç tanınması ile ilişkilendirilmiş ve oran %38,5 olarak açıklanmıştır. MAS, bu romatizmal hastalıkların çok iyi bilinmeyen ancak hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. sJIA'ya benzer şekilde (161), AOSD hastalarının yaklaşık %10-15'inde MAS geliştiği bildirilmiştir.

#### **5.4.2. MAS Patofizyoloji**

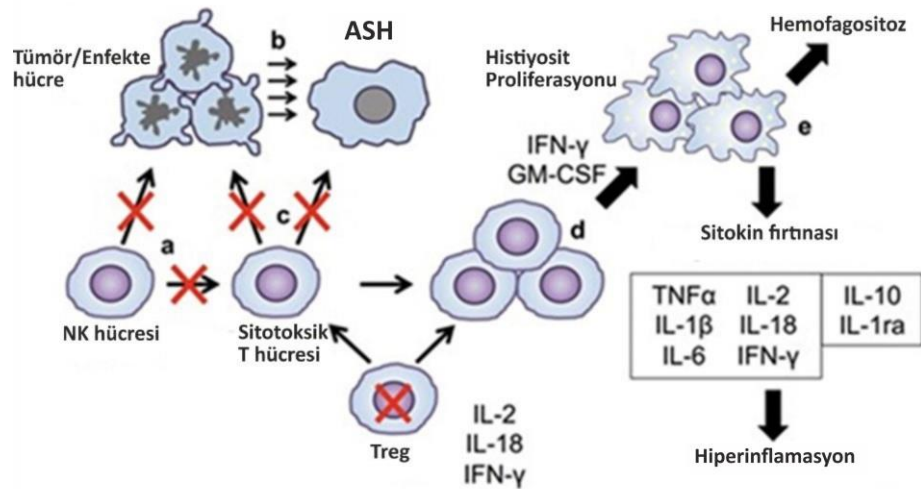
MAS'ın patofizyolojisinde, sitolizisin işlevselliğini etkileyen genetik mutasyonların ve proinflamatuvar sitokin fırtınasına yol açan ezici IL-18 sinyallerinin olduğu düşünülmektedir (160, 188, 189).

Primer MAS'ın, perforini kodlayan gendeki bir mutasyona bağlı olarak NK hücre sitotoksitesinde azalma ya da yokluğu nedeniyle ortaya çıkan TH1'in aşırı çoğalmasıyla tetiklendiği düşünülmektedir. Perforin, tümör veya virüs ile enfekte hücrelerin apoptozunda yer alır ve hücre proliferasyonunu kontrol eder. Perforin seviyelerindeki düşüş ve NK hücre aktivitesinin olmaması nedeniyle, lenfositler ısrarla aktive edilir ve iki ana makrofaj aktivatörü salgılanır: INF- $\gamma$  ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF). Bu iki aracı tarafından uyarılan makrofajlar, kontrolsüz bir şekilde aktive olur ve çoğalır (100, 146, 190, 191,). Son araştırmalar, MAS ve aHLH'nin genetik olarak örtüştüğünü, MAS teşhisi konan hastaların yaklaşık %40'ının HLH'li hastalarla sitotoksite düzenleyici genlerle ilişkili aynı mono-alelik mutasyonu taşıdığını bulmuştur (192). Fizyolojik hücre yıkımının yokluğu, aktive



edilmiş lenfositlerin NK hücreleri ve sitotoksik T-hücre aracılı baskılanmasını önler ve IFN $\gamma$  ve IL-18'in aracılık ettiği sitokin fırtınasıyla sonuçlanır.

MAS en sık inflamatuvar sistemik hastalıkların, kollajenoz (özellikle juvenil sarkoidoz, dermatomyozit, Still hastalığı, Sjögren hastalığı), enfeksiyon (fungal, paraziter, viral) (193 ), bakteriyel, zoonotik (194) veya kanserler (195) tarafından tetiklenir. NK hücrelerinin sitotoksik işlevi, tümörü veya enfekte olmuş hücreleri ve sitotoksik T hücrelerini temizlemede başarısız olur. Kalıcı tümörle enfekte hücreler, kalıcı antijen sunumuyla kalıcı stimülasyona neden olur. STL'lerin sitotoksik işlevi, tümör hücrelerini ve APC'leri temizleyemez ve Treg'ler bunalır. Aktive edilmiş STL popülasyonunun çoğalması, doku makrofajlarının (histiyositler) aktivasyonunu ve çoğalmasını indükler. Aktive edilmiş histiyositler hemofagositoz yapar ve bir sitokin fırtınası üretir, bu nedenle pro- ve anti-inflamatuvar sitokinlerin dengesizliği ateş ve hiperinflamatuvar hemofagositik sendromu indükler (Şekil 5.17) (167).



**MAS:** makrofaj aktivasyon sendromu, **sHLH:** sekonder hemofagositik lenfositoz, **ASH:** antijen sunan hücre, **STL:** Sitotoksik T hücreleri.

**Şekil 5.17.** MAS/sHLH'nin patogenezi. (a) NK hücrelerinin sitotoksik işlevi, tümörü veya enfekte olmuş hücreleri ve sitotoksik T hücrelerini temizlemede başarısız olur. (b) Kalıcı tümörle enfekte hücreler, kalıcı antijen sunumuyla kalıcı stimülasyona neden olur. (c) STL'lerin sitotoksik işlevi, tümör hücrelerini ve APC'leri temizleyemez ve Treg'ler bunalır. (d) Aktive edilmiş STL popülasyonunun çoğalması, doku makrofajlarının (histiyositler) aktivasyonunu ve çoğalmasını indükler. (e) Aktive edilmiş histiyositler hemofagositoz yapar ve bir sitokin fırtınası üretir, bu nedenle pro- ve anti-

inflamatuvar sitokinlerin dengesizliği ateş ve hiperinflamatuvar hemofagositik sendromu indükler.

Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), altın tuzları, sülfasalazin veya metotreksat, adalimumab (rekombinant insan TNF- $\alpha$  monoklonal antikoru), tocilizumab (insan IL-6) gibi çeşitli ilaçlarla tedaviyi takiben de MAS vakaları bildirilmiştir.

Çoğunlukla viral enfeksiyonlar tarafından tetiklenen MAS ile komplike olan otoinflamatuvar hastalıklarda, sJIA ve benzer şekilde AOSD'deki MAS da, hücre ölümü ya başlangıçta ya da daha sonraki bir aşamada ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda MAS, COVID-19 enfeksiyonu sırasında ARDS'ye ve ölüme yol açabilir.

#### **5.4.3. MAS Klinik Bulgular**

MAS'ın klinik tablosu, "subklinik"ten şiddetli ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir tabloya kadar değişebilir. MAS tanısını koymanın zorluğu, klinik tabloların ciddi vakalarda bile büyük ölçüde değişebilmesi, HLH'ye benzemesi, altta var olan ve hastalığı tetikleyen tablolarda da benzer klinik tablo görülebilmesi, MAS'ın az görülmesi ve bilinirliğinin az olması gibi durumlar etken olabilir.

Hastalık tipik olarak, tanımlanabilir bir kaynak olmaksızın sürekli yüksek devam eden ateşle kendini gösterir. Lenfadenopati, döküntü, hemorajik belirtiler veya baş ağrısı, uyuşukluk, sinirlilik, değişen mental durum ve hatta nöbetler veya koma dâhil olmak üzere nörolojik işlev bozukluğu gibi ek semptomlar ortaya çıkabilir. Hepatosplenomegali neredeyse her zaman mevcuttur. Bu bulguların bir kısmı HLH'li hastalarda bulunmasına rağmen, tipik olarak MAS'ın başlangıcında akut olarak kötüleşir. Daha ciddi ve genellikle ölümcül MAS vakaları çoklu organ yetmezliğine yol açar.

Sekonder HLH/MAS ateş, pulmoner yetmezlik, karaciğer yetmezliği, nörolojik semptomlar, başka bir nedenle açıklanamayan pansitopeni ve koagülopati bulguları ile karakterizedir. AOSD'de tipik olarak öğleden sonraları üşüme ile yükselen ateş yerine, MAS varlığında aralıksız ateş daha sık görülür. Bu nedenle, sJIA veya AOSD

seyrinde gelişen enfeksiyonların tedavisine rağmen inatçı ateş, MAS şüphesini artırmalıdır. sHLH hastalarının yaklaşık yarısında pulmoner tutulum bulunur ve hastalarda mekanik ventilasyon gerektiren akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişebilir. ARDS'nin kötü bir prognozu vardır ve yoğun bakım gerektiren şiddetli sHLH'de daha sık görülür. Nörolojik tutulum da kötü prognoz işaretidir ve genellikle yerleşik sHLH'nin bir işaretidir. Duygudurum ve kişilik değişiklikleri, nöbetler, ekstremitelerde kas güçsüzlüğü, kranial sinir felci, bilinç azalması ve komaya kadar çeşitli MSS tutulumu belirtileri ve semptomları gelişebilir. Böbrek replasmanı gerektiren akut böbrek yetmezliği görülebilir ve sonucu kötüleştirebilir. AOSD ve MAS vakalarında lökosit ve trombosit sayısı, hemoglobin, albümin ve fibrinojen seviyeleri MAS olmayan AOSD vakalarına göre anlamlı derecede düşüktür. Bununla birlikte, MAS'lı hastalarda ferritin, LDH ve trigliserit seviyeleri (lipoprotein lipazın TNFa baskılanmasına bağlı olarak geliştiği düşünülen) anlamlı olarak daha yüksektir. Burada serum ferritin seviyeleri tanıda kritik değerdedir. 500 ng/ml'nin altındaki seviyelerde MAS olasılığı oldukça zayıftır. 500 ile 1000 arasındaki değerler için MAS olasılığı artarken, 10.000 ng/ml (10.000 µ/L) veya daha yüksek bir değer MAS varlığı için %96 özgüllüğe ve %90 duyarlılığa sahiptir. Ferritin, erken inflamatuvar dönemde hızla ve yoğun olarak yükselen ve aktif tedavi ve inflamasyonun kesilmesi ile önemli ölçüde azalan en dinamik testtir. Başlangıç ve iyileşme arasındaki oran 1-800'e ulaşabilir. Aktif tedaviye rağmen devam eden yüksek düzeyler veya %50'den az düşüş kötü prognoz ile ilişkilidir. D-dimer, trigliseritler, trombosit seviyeleri, LDH gibi laboratuvar parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası seviyeleri ve transaminazlar %50'ye kadar farklılık gösterebilir ve bu durum tanıda faydalı olabilir. Çeşitli serilerde sitopeni ile birlikte hiperferritineminin varlığı, düşük fibrinojen düzeylerinin varlığı ve artan C reaktif protein (CRP) seviyelerine rağmen sedimantasyonda anlamlı bir artışın olmaması tanıyı desteklemek için kullanılabilir. Trombositopeni ve hipofibrinojenemi özellikle kritik vakalarda ekimoz ve kanamaya neden olabilir. Hemofagositoz geç evre bir bulgu olduğu için erken yapılan kemik iliği incelemelerinde saptanamayabilir. Kemik

iliği bulguları klinik semptomlar veya yüksek ferritin seviyeleri ile korelasyon göstermeyebilir ve bu nedenle tanı için gerekli değildir.

### 5.5. Sitokin Salınım Sendromu

Sitokin fırtınası (SF) veya sitokin salımı sendromu (SSS), dolaşımdaki sitokinlerin yüksek seviyelerini ve immün hücre hiperaktivasyonunu içeren, hayatı tehdit eden ve çeşitli terapiler, patojenler, kanserler, otoimmün durumlar ve monogenik bozukluklar tarafından tetiklenebilen, sistemik inflamatuvar sendromlardır (163). Sitokin salınım sendromu veya sitokin fırtınasının tek bir tanımı pek kabul görmemiştir (163). Bu bozuklukların uygun bir inflamatuvar yanıtta nasıl farklı olduğu konusunda anlaşmazlık vardır. "Sitokin salınım sendromu" terimi, muromonab-CD3 (OKT3) infüzyonundan sonra benzer bir sendromu tanımlamak için türetilmiştir (196). Sitokin fırtınası sendromu birbiriyle ilişkili ancak özdeş olmayan hiperinflamatuvar durumların geniş bir yelpazesini kapsayan şemsiye bir terimdir (197) bu yüzden sınıflandırma ve teşhis kriterleri vardır. Birincisi ve en önemlisi, CSS'nin ailesel formu olan hemofagositik lenfositik lenfositozdur. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu 2019 (COVID-19) koronavirüs hastalığı pandemisi, enfeksiyonların duyarlı konaklarda ölümcül SSS'ni tetikleyebileceğini hatırlatmış (198) ve konu ile ilgili bilgilerin çok artmasına yardımcı olmuştur. COVID-19 salgını, klinisyenlerin çok sayıda SSS tetikleyicileri yelpazesine ilişkin farkındalığın artmasına neden olmuş bu da daha erken teşhis ve tedaviye yol açmıştır. Bu durum sıklıkla ölümcül olan SSS sonuçlarının daha iyi olmasına vesile olmuştur (199).

Sitokin fırtınasının başlangıcı ve süresi, nedene ve uygulanan tedaviye bağlı olarak değişir (200). İlk tetikleyici güçler farklılık gösterebilse de sitokin fırtınasının geç dönem klinik belirtileri bir noktada birleşir ve sıklıkla örtüşür. Sitokin fırtınası olan hastaların neredeyse tamamı ateşlidir ve şiddetli vakalarda ateş yüksek dereceli olabilir (201). Ayrıca hastalarda yorgunluk, iştahsızlık, baş ağrısı, döküntü, ishal, artralji, miyalji ve nöropsikiyatrik bulgular olabilir. Bu semptomlar doğrudan sitokin kaynaklı doku hasarına veya akut faz fizyolojik değişikliklere bağlı olabilir veya

immün hücre aracılı tepkilerden kaynaklanabilir. Vakalar, vasküler oklüzyon veya katastrofik kanamalar, dispne, hipoksemi, hipotansiyon, hemostatik dengesizlik, vazodilatör şok ve ölümlerle birlikte hızla yayılmış intravasküler pıhtılaşmaya ilerleyebilir. Birçok hastada, mekanik ventilasyon gerektirebilecek hipoksemi ile birlikte akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ilerleyebilen öksürük ve takipne gibi solunum semptomları vardır. Hiperinflamasyon, koagülopati ve düşük trombosit sayısının kombinasyonu, sitokin fırtınası olan hastaları spontan kanama açısından yüksek risk altına sokar ve yoğun bakım gerektiren çoklu organ sistemi yetmezliği ile kendini gösterir (163). Sitokin fırtınasında laboratuvar bulguları değişkendir ve altta yatan nedenden etkilenir. CRP gibi spesifik olmayan enflamasyon belirteçleri evrensel olarak yüksektir ve ciddiyetle ilişkilidir (202). Birçok hastada hipertrigliseridemi ve lökositoz, lökopeni, anemi, trombositopeni ve yüksek ferritin ve d dimer seviyeleri gibi çeşitli kan sayımı anormallikleri vardır. Dolaşımdaki hücre sayısındaki değişiklikler, büyük olasılıkla kemik iliğinden hücrelerin üretimi ve mobilizasyonundaki sitokin kaynaklı değişiklikler, immün aracılı yıkım ve kemokin kaynaklı göç arasındaki karmaşık etkileşimden kaynaklanmaktadır. İnterferon- $\gamma$  (veya CXCL9 ve CXCL10, interferon- $\gamma$  tarafından indüklenen kemokinler), interlökin-6, interlökin-10 ve T hücresi aktivasyonunun bir belirteci olan çözünür interlökin-2 reseptör alfa gibi serum inflamatuvar sitokin seviyelerinde belirgin yükselmeler genellikle bulunur. CAR T-hücre tedavisinin neden olduğu sitokin fırtınası ve diğer bazı sitokin fırtınası bozukluklarında oldukça yüksek serum interlökin-6 seviyeleri bulunur (201).

SSS ile ilişkili altta yatan farklı birçok durum olduğundan, SSS bir dışlama tanısı değil, enfeksiyonlardan romatizmal hastalıklara, ilaçlardan hematolojik malignitelere kadar çeşitli inflamatuvar hastalıklar seyrinde durumun karmaşıklığını arttıran bir durum olarak kabul edilmektedir (199). SSS şemsiyesi altında birçok farklı durum için çok sayıda sınıflandırma ve teşhis kriteri vardır. Birincisi ve en önemlisi, SSS'nin ailesel formu olan HLH tanısı için belirlenen HLH-04 kriterleridir (203). HLH-04 kriterleri, sıklıkla HLH'nin sekonder formları için kullanılsada, tanısal olarak yeterince duyarlı değildir. Bu nedenle, romatologların MAS olarak

adlandırdıkları, SSS'nin daha sık görüldüğü bazı romatizmal hastalık ilişkileri için bireysel kriter setleri geliştirilmiştir. MAS, bir SSS formu olarak kabul edilir, SJIA ve AOSD'de sık görülen bir komplikasyonudur (204). Gerstein ve ark. MAS ile sıklıkla ilişkili başka bir romatizmal hastalık olan SLE ortamında MAS'ı tanımak için önerilen bir kuralı önermiştir. Bu kural SSS kriterlerinin tümü için kritik olan bir özellik olan hiperferritineminin, tek başına hiperferritinemi veya serum ferritinin eritrosit sedimentasyon hızına oranının yüksek olmasıdır (205).

HScore, hem çocukların hem de yetişkinlerin SSS geliştirebileceğini yansıtabilecek şekilde geliştirilmiştir (183). HScore'un geniş bir şekilde çeşitli SSS türlerini kapsaması amaçlanmış olsa da, bir hemofagositik sendrom olasılığını belirlemeye yardımcı olmak için tüm verilerin mevcut olması gerekmektedir.

Kimerik antijen reseptörü T hücresi (CAR-T) ve dirençli hematolojik maligniteler için ilgili tedaviler de SSS'ye neden olabilir (157). SSS ile ilişkili nörolojik toksisite ve ciddiyeti değerlendirmek için çeşitli derecelendirme sistemleri önerilmiştir.

### **5.5.1. Sitokin Salınım Sendromu ile İlişkili Durumlar**

#### **5.5.1.1. Ailesel Hemofagositik Lenfositik İlişkili Sitokin Fırtınası Sendromu**

SSS ile ilişkili birçok şiddetli hiperinflamasyon tablosu vardır. Bunlardan ailesel HLH en iyi tanımlanmış ve analiz edilmiş prototip tablodur (203).

#### **5.5.1.2. Enfeksiyonla İlişkili Sitokin Fırtınası Sendromu**

SARS-CoV-2 hiperinflamatuvar sendromun görüldüğü en sık SSS tetikleyicisidir. Şiddetli SARS-CoV-2 ile ilişkili olarak ortaya çıkan SSS vakalarının klinik özellikleri, diğer viral tetikleyicilere bağlı oluşan SSS'ye oldukça benzer olsada enfeksiyonun ilk solunum veya bağırsak semptomları ile başlangıcı ile SSS'nin gelişimi arasındaki başlama süresinin 7-14 gün gibi daha geç olması, serum ferritininde ılımlı yükselmeler (nadiren 2.000 ng/mL'yi aşan), sık ateşin pek

olmaması ve önemli lenfopeni görülmesi, nispeten asemptomatik hastalarda yüksek d-dimer seviyeleri ve çok yüksek CRP seviyeleri ile koagülopati görülmesi özellikleridir. Özellikle, SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda sitokin profili, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) ve IP-10'un yanı sıra IL-4 IL-10 ve IL-6'nın yüksek serum seviyeleri vardır (206).

SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 2-6 hafta sonra çocuklarda, semptomatik viral hastalık olsun ya da olmasın gecikmiş bir COVID-19 ile ilişkili çoklu sistem inflamatuvar sendromu (MIS-C) ortaya çıkabilir (207). MIS-C'de ateş dâhil olmak üzere SSS'nin karakteristik klinik ve laboratuvar özelliğine ilave olarak perikardiyal, endokardiyal veya miyokardiyal inflamasyon, koroner anevrizma, enterit, hepatit, yüksek CRP seviyeleri; yüksek d-dimer ve hiperferritinemi ile koagülopati görülür (208).

Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs ve herpes simpleks virüsü dâhil olmak üzere herpes virüsleri, SARS-CoV-2'den sonra en yaygın SSS tetikleyicileri arasındaki viral patojenlerdir. Bu virüslerin neden olduğu enfeksiyonlar, altta yatan bir romatizmal hastalığın varlığında da ortaya çıkabilir. Yaygın klinik özellikleri arasında hiperferritinemi, CRP yükselmesi, hepatobiliyer işlev bozukluğu, laktat dehidrogenaz ve d-dimerdeki yükselmelerle bağlantılı olarak trombositopeni ve koagülopati yer alır. Ebola virüsü hastalığı salgını sırasında konak yanıtlarının daha kapsamlı bir şekilde karakterize edilmesi, hemorajik ateş virüslerine verilen yanıtlar ile herpes virüsü veya influenza enfeksiyonunda gözlenen SSS'ye verilen yanıtlar arasındaki benzerliklerin olduğu vurgulanmıştır (209, 210). Hücre içi bakteriyel patojenler de, SSS için tetikleyiciler olarak giderek daha fazla rapor edilmektedir. Bunlar arasında mycobacterium, ehrlichia, histoplasma ve rickettsia türleri yer alır (211).

### **5.5.1.3. Romatizmal Hastalıkla İlişkili Sitokin Fırtınası Sendromu**

sJIA ve AOSD ile ilişkili SSS'ler temelde çok benzerdir. Hiperinflamasyon, hem IL-1 hem de IL-18'in aşırı salınmasıyla sonuçlanan, düzensiz bir IL-1 enflamasyonu tarafından tetiklenir. Fonsiyon kazanımı inflamasyon mutasyonları, sJIA veya AOSD'li

hastalarda daha yaygın olarak görülmektedir (212). AOSD'deki SSS'de, yüksek seviyelerde IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 reseptör antagonisti, sCD25, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- $\gamma$ , granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), monosit kemo MCP-1, MIP-1a ve kök hücre faktörü karakterize edilir. Aktif AOSD veya sJIA'lı hastalarda daha yüksek ferritin, IFN- $\gamma$  ve IL-10 seviyeleri SSS/MAS'da en belirgin olarak aktive edilir (213). Yükselmiş IL-18 seviyeleri, AOSD veya sJIA ile ilişkili SSS' en iyi şekilde ayırt eder (214). Şiddetli SLE alevlenmelerinde özellikle de antifosfolipid antikor sendromu olan ve SLE Hastalığı Aktivite İndeksi skorları 13'ün üzerinde olan SLE hastalarında SSS görülebilir (215). Hastalık alevlenmesi belirtileri olan SLE hastalarında ateş, hiperferritinemi, lökopeni ve hepatobilyer disfonksiyonun olması SSS gelişenleri en iyi şekilde tanımlayabilir (216). Kawasaki hastalığı, romatoid artrit, seronegatif spondiloartropati, sarkoidoz ve vaskülit sendromları dahil olmak üzere önceden başka romatizmal bozuklukları olan hastalarda da SSS rapor edilmiştir. Bu vakaların büyük çoğunluğu, SSS'nin bilinen enfeksiyöz tetikleyicileri ile enfeksiyon varlığında meydana gelir.

#### **5.5.1.4. Malignite ile ilişkili HLH'nin Tetiklediği Sitokin Fırtınası Sendromu**

Malignite ile ilişkili HLH (M-HLH), hematolojik maligniteleri olan erişkinlerin yaklaşık %1'inde görülen benzersiz bir SSS tetikleyicisidir (30). M-HLH, hastaları HLH ve lenfomaya yatkın hale getirebilen kalıtsal bağışıklık kusurları X'e bağlı lenfoproliferatif bozukluk, MAGT1 eksikliği, HAVCR2 mutasyonları bildirilmiştir (217-219). Ayrıca, PRF1'deki hipomorfik mutasyonlar ve ailesel HLH spektrumundaki ilgili genler, lenfoma ve HLH'li hastaların %5'inden daha azında bildirilmiştir (220, 221). Bununla birlikte, geri kalan M-HLH vakalarının çoğunun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Kalıcı antijen stimülasyonu ve neoplastik hücreler tarafından proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

FHL, enfeksiyon ve malignite ile ilişkili HLH ve romatolojik durumlardaki MAS, sitolitik öldürme ve sitokin fırtınasına yol açan immün aktivasyon bozukluğunun altında yatan ortak patofizyoloji ile aynı hastalığın bir spektrumu olarak düşünülmelidir (222).



### 5.5.1.5. Sitokin Fırtınası Sendromunu Tetikleyen Diğer Durumlar

Bu durumlar arasında gebelik, yatrogenik veya ilaca bağlı, kardiyopulmoner baypas prosedürleri ve transplantasyonu sonrası görülen SSS yer alır. Bu durumların birçoğunun patofizyolojisi, ailesel HLH, otoimmün veya otoinflamatuvar bozukluklar durumunda olduğundan daha az anlaşılmıştır.

Gebeliğin bir komplikasyonu olarak SSS (veya HLH), gebeliğin herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Bilinen SSS risk faktörleri (örneğin, CMV, SLE ) sıklıkla tanımlanır, ancak ilişkinin bilinmediği birçok durum vardır (223). Hamilelik sırasında SSS, HELLP ile aynı özellikleri gösterir ve bu nedenle kolay tanınmayabilir. Hamilelik sırasında SSS ortaya çıkarsa hem anne için hem de fetüs için ölüm oranı yüksektir. SSS riskinin, hamilelik sırasındaki immün disregülasyon durumundan kaynaklandığı varsayılmaktadır. Ayrıca, maternal T hücreleri “yabancı” materyal/antijenler tarafından aktive edilerek SSS'ye katkıda bulunabilir. Bu antijenle tetiklenen immün aktivasyon, gebeliğin sonlandırılmasının neden SSS'yi hafiflettiğini de açıklayabilir.

Sitokin fırtınası sendromunda Covid 19'un önemli bir yeri olmuştur. COVID-19'daki hiperinflamasyon MAS değildir ve hatta diğer viral kaynaklı sitokin fırtınası biçimlerinden farklı olabilir. Çünkü ferritin yükselmesi orta düzeydedir ve şiddetli son organ hastalığı akciğere odaklanmıştır (224). Aşırı immün yanıtlarından kaynaklanan aşırı sistemik inflamasyon ve yükselmiş IL-6 seviyeleri COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir (225).

Şiddetli veya yaşamı tehdit eden kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücresi kaynaklı sitokin salınım sendromu (CRS), ölümcül sonuçlar doğurabilir ve bu durumu önlemek için acil tedavi gerekir (226).

Abartılı bir Th1 tipi inflamatuvar yanıt sıklıkla sitokin fırtınası sırasında ortaya çıkar. Th1 hücreleri büyük miktarlarda interferon- $\gamma$  üretir, gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarını indükler, makrofajları aktive eder ve hücre içi patojenlere karşı savunma için gereklidir. CAR T-hücresi ve anti-CD28 antikoru tedavisi gibi aşırı T-hücresi aktivasyonunu içeren sitokin fırtınasının iyatrojenik nedenleri, aktive

edilmiş T hücrelerinin sitokin fırtınasını başlatma yeteneğine işaret eder (163). Sitokin fırtınasının altında yatan bozukluğu belirlemek zor olabilir. Sitokin fırtınası bir dışlama tanısı değildir ve birçok bozukluğu kapsayabilir. Örneğin hastalarda hem sepsis hem de sitokin fırtınası olabilir. Bununla birlikte, CAR T-hücre tedavisi gibi iyatrojenik bir nedene bağlı sitokin fırtınası ile sistemik enfeksiyona bağlı sitokin fırtınası arasında ayırım yapmak önemlidir, çünkü septisemili hastalarda kullanıldıklarında immünosupresif tedaviler zararlı olabilir. Serum sitokin seviyeleri - en belirgin olarak interferon- $\gamma$  - sepsis kaynaklı sitokin fırtınası olan hastalara göre CAR T-hücre tedavisi nedeniyle sitokin fırtınası olan hastalarda sıklıkla daha yüksektir (227).

### **5.6. HLH Teşhisi**

HLH tanısı Histiocyte Society tarafından 1994 yılında oluşturulan ve 2004 yılında revize edilen kriterlere dayanmaktadır (228). HLH çocuklarda sık görülen bir hastalık olduğu için bu durumun tanısı ile ilgili birçok çalışma çocuk hastalar üzerinden yapılmaktadır. Bu nedenle yetişkinler için tanı kriterleri çocuklar için olanlardan uyarlanmıştır (229). Yetişkin HLH'de ayrı bir tanı standardı yoktur. Yetişkinler için vaka raporları ve küçük ölçekli çalışmalar da pediatrik standartları baz alır ve klinik uygulamada uygular. Kemik iliği, karaciğer ve lenf düğümlerinin biyopsisinde, histiyosit ve lenfositlerin infiltrasyonu ve hemofagositoz gözlenmiştir (230). Sonuç olarak, şüphelenilmedikçe HLH'yi teşhis etmek çok zordur. Bir taraftan da başka bir hastalığı HLH olarak yanlış teşhis etme hatasına neden olabilecek çelişkili yönler de vardır. Makrofaj aktivasyon sendromu romatizmal hastalığı olan hastalarda ortaya çıkabilir ve klinik özellikleri HLH'ye çok benzer (231). Bunu telafi etmek için NK hücre aktivitesi ve gen mutasyon testleri tamamlayıcı olarak yapılabilir

#### **5.6.1.Histiyosit Derneği HLH-2004 Tanı Kriterleri**

HLH-2004 teşhis kriterleri Histiyosit Derneği tarafından 1991'deyayınlanan (232), prospektif olarak yapılan HLH-94 klinik deneyi için kullanılan ve HLH için

standartlaştırılmış 5 tanı kriteri seti önermiştir (136). Bu kriterler HLH-2004 çalışmasında kullanılmak üzere Henter ve ark. tarafından revize edilip 2007'de yayınlanmıştır (Tablo 5.3) (203).

**Tablo 5.3.** Histiyosit Derneği HLH-2004 Tanı Kriterleri.

|  |
|--|
| <p>HLH tanısı için, aşağıdaki A veya B nin karşılanması gereklidir</p> <p><b>A.</b> HLH ile tutarlı bir moleküler tanı (PRF, UNC13D, Munc18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A veya BIRC4'ün patolojik mutasyonları)</p> <p>Veya</p> <p><b>B.</b> Aşağıda listelenen 8 kriterden beşinin karşılanması:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ateş <math>\geq 38,5^{\circ}\text{C}</math></li> <li>2. Splenomegali</li> <li>3. Sitopeniler (periferik kandaki 3 soydan en az 2'sini etkileyen) <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemoglobin <math>&lt; 9 \text{ g/dL}</math> (bebeklerde <math>&lt; 4</math> hafta: hemoglobin <math>&lt; 10 \text{ g/dL}</math>)</li> <li>Trombositler <math>&lt; 100 \times 10^3 /\text{mL}</math></li> <li>Nötrofiller <math>&lt; 1 \times 10^3 /\text{mL}</math></li> </ul> </li> <li>4. Hipertrigliseridemi (açlık, <math>&gt; 265 \text{ mg/dL}</math>) ve/veya hipofibrinojenemi (<math>&lt; 150 \text{ mg/dL}</math>)</li> <li>5. Kemik iliği, dalak, lenf düğümleri veya karaciğerde hemofagositoz</li> <li>6. NK hücre aktivitesinin düşük veya yok olması (yerel laboratuvar referansına göre)</li> <li>7. Ferritin <math>&gt; 500 \text{ ng/mL}</math></li> <li>8. Yüksek sCD25 (sIL-2 reseptörünün <math>\alpha</math> zinciri, yani çözümlü IL-2 reseptörü) <math>\geq 2400 \text{ U/mL}</math></li> </ol> |
|--|

Bu kılavuzların yetişkin HLH hastalarında belirgin bir çalışma ile doğrulaması yoktur. Ayrıca bazı kriterlerin özgüllüğü sorgulanmıştır.

Hemofagositik lenfohistiyozitozis sendromlarının teşhisi genellikle zordur. Hastalığın klinik tablosunun spesifik olmaması, ortaya çıkan klinik tablonun çoğunlukla yayılmış enfeksiyon veya hematolojik maligniteyi düşündürmesi, hastalığın bilinirliğinin az olması, nadir görülen hastalıklardan olması, hastalık için spesifik bir belirtecin olmaması gibi durumlar hastalığın teşhisinde yaşanan ana zorlukları oluşturmaktadır. Dikkate değer bir şekilde, bu tablo sadece herhangi bir aile öyküsü olmayan sağlıklı çocuklarda değil aynı zamanda yapısal veya edinilmiş

bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda (233) veya juvenil romatoid artritli hastalarda da gelişebilmektedir. Bu yüzden tanı koymak da oldukça zorlaşır. Tanıda yaşanan bu zorluklardan dolayı Histiyosit Derneği tarafından klinisyenler için tabloların daha kolay tanımlamasına yönelik bir dizi tanı kriterleri geliştirilmiştir.

HLH'nin klinik seyri çok agresif olabilir ve erken ölümlere yol açabilir. HLH den şüphelenilen hastalarda erken ölümleri önlemek için, tanısal inceleme tamamlanmamış olsa bile başlangıç tedavisi gerekli olabilir (39). Bazı durumlarda ateş ve/veya splenomegali, bazı biyokimyasal değişikliklerin başlangıcından önce görülebilir, böylece başlangıç aşamasında tanı kriterleri hastalığı karşılamayabilir (234) ayrıca hepatosplenomegali haftalar veya aylar sonra tekrarlamak üzere sonunda kendiliğinden azalabilir. Bu gibi durumlarda, HLH'nin tanı yaşı büyük ölçüde gecikebilir ve bu da klinisyen için yanıltıcı bir etkiye sahiptir (235).

Histiyosit Derneği 1991 yılında pediatrik HLH-94 çalışmasında kullanılan tanı kriterleri yayınlamıştır (236).HLH'den şüphelenilen hastaları belirlemede bu kriterler yararlı olsa da, yeterince spesifik değildir; bunlar, virüsler yada diğer ajanların neden olduğu enfeksiyonlar dahil olmak üzere farklı patolojik durumlarda da gözlemlenebilen bir makrofaj aktivasyon sendromununun karakteristiği olabilir.

HLH tanısı koyabilmek için tablo 5'te bildirilen kriterlerden en az 5 veya daha fazlasının bulunması gerektiği vurgulanmıştır. Bazı durumlarda, en az 5 kriter tamamlanmasa bile HLH'nin kuvvetle düşünülebileceği ve HLH'ye yönelik tedavi başlatılabileceği önerisinde bulunulmuştur (203). HLH-2004 kriterlerinin güncellenerek 2007'de yeniden yayınlanması ile bildirilen yeni kriterlerin yetişkinlerde HLH tanısı için kullanmanın bazı sınırlamaları olduğu bazı çalışmalarca kabul edildi (237, 238).

Bu sınırlamalar üç kategoriye ayrılmakta idi:

1. Moleküler testin sınırlamaları
2. sIL2r ve NK işlevinin erişilebilirliği
3. Yetişkinlerde farklı sunum özellikleri

Moleküler tanı; yalnızca yetişkinlerde başlayan nadir aHLH vakalarına uygulanabilir olması ve testler yalnızca uzmanlaşmış merkezlerde mevcut olması bu kriterlerin uygulamasını kısıtlamaktadır. Genetik mutasyonların sıklığı, hastalığın başlangıç yaşı ile ters orantılıdır; 1 aydan küçük hastaların % 45'inde aHLH mutasyonu bulunurken, 2 yaşın üzerindeki hastalarda bu oran %6'dır. Ayrıca, çocukları test etme mantığının bir kısmı, allojenik HCT'nin garanti edildiği hastaları belirlemektir, ancak HCT'nin yetişkinlerde, özellikle yaşlı yetişkinlerde tolere edilebilirliği ve etkinliği tam olarak anlaşılmamıştır. Erişim eksikliğini, yüksek maliyeti ve yetişkinlerde genetik testlerle ilişkili kötü tanımlanmış klinik faydayı yansıtmaktadır(18).

Erişkin HLH tanısı için farklı çalışmalarda farklı değişkenler olmak üzere birçok laboratuvar testi değerlendirilmiştir. Bunlar arasında glikosile edilmiş ferritin (239,240), biyolojik olarak aktif serbest IL-18 (241), adenosin deaminaz (242) ve B-hücresi ile T/NK-hücresi sitokin profillerinin karşılaştırılması (243) sayılabilir. Transaminit, koagülopati, yüksek LDH, döküntü, hiponatremi, yüksek CRP ve nörolojik tutulum (küçük bir çalışmada açıklanan) gibi yetişkin HLH'nin tanımlanmış bir dizi belirtisi bu kriterlere dâhil edilmemiştir (18). Kemik iliği örneklemedeki hemofagositoz, hem duyarlılığının hem de özgüllüğünün düşük olduğu düşünülmektedir.

#### **5.6.1.1. Ateş**

Ateş vakaların %90'ından fazlasında 38,5°C veya daha yüksektir. HLH'nin sıradan bir özelliği gibi görünmektedir (244,245). Nedeni bilinmeyen ateş (FUO) veya varsayılan primer nedenin tedavisine yanıt vermeyen ateş, bazen kritik hastalarda HLH açısından şüphe uyandırır, ancak daha yaygın durumların (bulaşıcı, malign, romatolojik vb.) büyük çoğunluğunda da görülür (246-248).

#### **5.6.1.2. Sitopeni**

İki veya daha fazla hücre grubunu etkileyen sitopeniler (hemoglobin < 9 g/dL ve/veya trombositler < 100×10<sup>3</sup>/dL ve/veya nötrofiller < 1000/dL) HLH-2004

kriterlerinden biridir. Erişkin HLH'li hastaların %90'ından fazlasında meydana geldiği bildirilmiştir (244, 245). Bununla birlikte, sitopeniler, ateş kadar non-spesifik olmasa da, herhangi bir derin proinflatuar durumun (diğerleri arasında sepsis veya romatolojik hastalık gibi) veya kemik iliği tutulumu olan veya olmayan herhangi bir malignitenin sonucu olabilir (249-251). Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların %50-70'inde  $< 9$  g/dL'ye kadar anemi olacağı, %60'a kadarında  $<150 \times 10^3$  /dL'ye kadar trombositopeni olacağı ve %7 veya daha fazlasında, kabulleri sırasında lökositlerde  $<3500$ /dL'ye düşme olacağı beklenen bir durumdur (252).

### 5.6.1.3. Hipofibrinojenemi ve/veya hipertrigliseridemi

Hipofibrinojenemi ( $<150$  mg/dl) ve/veya hipertrigliseridemi ( $>265$  mg/dL), HLH-2004'te tek bir kriter olarak gruplandırılmıştır. Bu gruplandırmanın mantığı açık değildir (252). Erişkin tip HLH'de hipofibrinojenemi ve/veya dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), vakaların %15-20'sinde bildirilmiştir (244, 245). DİK ve hipofibrinojenemi şiddetli hastalığın önemli göstergeleridir ancak spesifik değildir. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların büyük bir kısmında bu tablonun geliştiği bildirilmiştir (253). Erişkin dönemdeki sekonder HLH vakalarının %30-80'inde hipertrigliseridemi gözlenebilir. HLH'deki hipertrigliseridemi, lipid metabolizmasının merkezi bileşenleri olan makrofajların aktivasyonunun ve/veya TNF- $\alpha$ 'nın yüksek seviyeleri tarafından başlatılan azalmış lipoprotein lipaz aktivitesinin sonucu olabileceği düşünülmektedir (79, 254). Bununla birlikte, bu tür durumlar HLH'ye özgü değildir ve trigliseritler, akut faz reaktanları olarak ortaya çıkabilir. HLH-2004'te kullanılan trigliserit eşik değeri ( $> 265$  mg/dL), normal referans aralığının üzerinde olmasına rağmen, gelişmiş ülkelerdeki yetişkinlerin önemli bir kısmında bu değer temel kan trigliserit seviyeleri aralığındadır. HLH-2004'te kullanılan kriterlerde trigliseritlerin, nispeten düşük eşik değerde olması muhtemelen bu çalışmanın pediatrik çalışma sonuçlarından kaynaklandığını düşündürmüştür (255).

#### 5.6.1.4. Splenomegali

Sekonder HLH'li erişkinlerin %70-80'inde splenomegali gösterilmiştir. Bununla birlikte, diğer bazı proinflamatuvar sendromlar, lenfoid ve miyeloproliferatif neoplazmlar olmak üzere birçok hematolojik malignitelerde görülebilir (256). Ayrıca, geniş bir inflamatuvar süreç yelpazesi, viral enfeksiyonlar (özellikle Epstein Barr Virüsü) bakteriyel enfeksiyonlar (özellikle sepsis), romatolojik hastalıklar (en sık Felty sendromu) gibi durumlarda splenomegali görülebilir (257- 260).

#### 5.6.1.5. Ferritin

Artan serum ferritini, HLH'nin en iyi bilinen ve en ayırt edici özelliklerinden biridir. Hemen hemen tüm erişkinlerde görülen sekonder HLH vakaları, HLH-2004 kriterleri tarafından zorunlu kılınan  $> 500$  ng/mL'lik eşik değeri aşar (203). Önemli bir ferritin depolama havuzu olan makrofajlar, aşırı aktivasyon sonrası rezervlerini serbest bırakarak HLH'nin hiperferritinemi karakteristiğini hızlandırabilirler (261, 262). Erişkin HLH hastalarında çocuklara göre belirgin şekilde daha yüksek ferritin seviyeleri görülmüştür (263).  $>500$   $\mu\text{g/L}$  olan ferritin seviyeleri bu tanı için yüksek duyarlılığa sahiptir (264). Malinite ile ilişkili HLH'li hastaların çok yüksek ferritin seviyelerine sahip olduğu daha önceden bildirilmiştir (30). Lachmann ve ark. tarafından kritik HLH hastaları için %92.5 duyarlılık ve %91.9 özgüllük oranı ile 9083  $\mu\text{g/L}$ 'lik bir ferritin seviyesinin en iyi tahmin doğruluğuna sahip olduğu gösterilmiş ve böylece HLH hastalarının tatmin edici bir şekilde ayırt edilmesinin sağlandığı bildirilmiştir (263). HLH-2004 protokolü, 500  $\mu\text{g/mL}$  üzerindeki ferritin düzeyini kullansa da ferritin düzeyi 3000  $\mu\text{g/mL}$  üzerinde olduğunda daha çok HLH ile ilgili olduğu ve 10.000  $\mu\text{g/mL}$  üzerinde olduğunda ise şüpheli HLH vakası olarak görüldüğü Allen ve ark. tarafından vurgulanmıştır (265). Hiperferritineminin her zaman HLH ayırıcı tanısına dâhil edilmesi sağlanmalıdır. Yetişkinlerde HLH'ye özgü ferritin değerleri genellikle  $>7000$  ila 10 000  $\mu\text{g/L}$ 'dir ve nadiren  $>100$  000  $\mu\text{g/L}$  olabilir. Ferritin düzeylerinin  $>10.000$   $\mu\text{g/L}$  olması, çocuklarda HLH için  $>\%90$  duyarlı ve spesifiktir ancak tanı koymak için diğer kriterlerin karşılanması gerekir. Bu

aralıktaki bir ferritin düzeyi yetişkinlerde de güçlü bir HLH şüphesi uyandırsa da daha az spesifiktir.

#### **5.6.1.6. Çözünür İnterlökin-2 reseptörü**

CD25 (çözünür IL-2r veya sIL-2r) olarak da bilinen interlökin-2 reseptörü (IL-2r), aktive T-hücreleri üzerinde eksprese edilen ve seruma salınan bir transmembran proteindir. T-hücresi aktivasyonu için ölçülebilir bir vekil olarak görev yapabilir. Düzensiz T hücre aktivasyonu, pediyatrik HLH'nin iyi tanımlanmış bir özelliği olsa da erişkinlerde görülen sekonder HLH'de pediyatrik vakalara kıyasla daha az oranda yüksek sIL-2r seviyeleri gözlenmiştir (266). Bununla birlikte, sIL-2r ayrıca sepsis, hematolojik malignite, romatolojik hastalık, sarkoidoz ve bunlarla sınırlı olmamak üzere çok çeşitli başka proinflamatuvar süreçlerde de yükselebilir. HLH-2004'teki tanı kriterlerinden biri olan sCD25, yakın zamanda erişkinlerde görülen HLH için iyi bir alan ve düşük maliyetli bir tanı testi olarak rapor edilmiştir. Ancak sCD25 tüm kurumlarda kolayca bulunan bir test değildir ve sonucun gelmesi zaman alabilir. Bu durumların yanı sıra teşhis için oldukça yararlıdır ve diğer belirteçlerden daha güvenilir bir şekilde hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir (267). Yaşa göre ayarlanmış sCD25'in, laboratuara özgü normal değerlerin üzerindeki yükselmeleri; laboratuvarlar arasındaki farklılıklar nedeniyle 2400 U/mL üzerinde olduğunda hastalık tanısı açısından daha anlamlı olacağı kabul edilmektedir (164). Ek olarak, CD25/ferritin oranının yüksek olması lenfoma ile ilişkili HLH'de daha sık görülür ve bu antiteyi diğer HLH nedenlerinden ayırmak için yararlı bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (268).

#### **5.6.1.7. Doğal öldürücü hücre aktivitesi**

Doğal öldürücü hücreler, makrofajlar dâhil olmak üzere hasarlı, stresli veya enfekte olmuş konakçı hücrelerin yok edilmesinde rol oynar. NK hücreleri, HLH de aktive edilmiş makrofajları elimine etmekte başarısız olabilir, bu da immün yanıtın düzensizliğine ve uyumsuz bir şekilde yoğunlaşmasına yol açar (269). NK hücre fonksiyonunu düzenleyen genlerdeki kusurlar çoğunlukla primer HLH'li pediyatrik hastalarda bulunur ve bu hastalarda baskılanmış NK hücre aktivitesi görülür (269).



Bu nedenle düşük veya hiç olmayan NK hücre aktivitesi, pediyatrik/primer hastalığa odaklanan HLH-2004'ün tanı kriterlerine dâhil edildi (203). Yarısi sekonder HLH'li, kalan yarıside HLH'si olmayan kontrol grubu hastalardan oluşan 68 yetişkin hastanın dâhiledildiği NK hücre sitotoksitesi ile ilgili olan yakın tarihli bir çalışma, sekonder HLH'ye sahip yetişkinlerin kontrol grubundan önemli ölçüde farklı derecede NK hücre sitotoksitesi ile birlikte NK hücre sitotoksite disfonksiyonu göstermediğini bildirmiştir (270). Bu sepsis veya romatolojik hastalıklara sekonder gelişen erişkin HLH hastaları NK hücre sitotoksite disfonksiyonu yerine diğer hiperinflamatuvar durumlardakine benzer bir "aktive edilmiş NK fenotip profili" sergilemiştir.

#### **5.6.1.8. Hemofagositoz**

Hemofagositoz, çeşitli primer tanıları olan kritik hastaların büyük bölümünde bulunabilir. Herhangi bir nedene bağlı yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ölümlerini takiben yapılan 107 ardışık otopsi kemik iliği örneğinin incelendiği bir çalışmada, vakaların %65'inde histiyositik hiperplazi ve hemofagositoz (HHH) olduğu görülmüştür (271). Benzer şekilde transfüzyon, sepsis, viral enfeksiyon ve büyük cerrahi işlem ile ilişkili olan ardışık 230 yetişkinin otopsi serisinin yayınlandığı çalışmada; vakaların %44'ünün kemik iliğinde HHH mevcut olduğu bildirilmiştir (272). Kemik iliği veya lenf düğümlerinden alınan biyopsilerde bulunan hemofagositoz dikkatle yorumlanmalıdır çünkü bu fenomen, HLH'nin başka herhangi bir klinik veya biyokimyasal kanıt olmaksızın kritik hastaların çoğunda gözlenir (271). Klinik prezentasyondan sonra hemofagositik aktivite kanıtlanmamışsa hemofagositik aktivite için daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir. Bunun için kemik iliği örneği alınması ve örneklerde hemofagositlerin gösterilmesi uygun olur. Kemik iliği örneği kesin değilse diğer organlardan materyal elde edilebilir. Zamanla seri ilik aspirasyonu da yardımcı olabilir. Bunların dışında omurilik sıvısında pleositoz (mononükleer hücreler) ve/veya omurilik sıvısında protein artışı ve karaciğerde biyopsi ile gösterilmiş kronik persistan hepatite benzeyen histolojik tablo tanı için güçlü destekleyici kanıtlar sağlayabilir.

### 5.6.2. HScore

HLH-2004 kriterleri eksiklikleri ve kısıtlılıkları olmasına rağmen erişkin yaşta görülen sekonder HLH'yi teşhis etmede hala en yaygın kullanılan ve kabul gören yöntemdir (273). HScore ise HLH-2004 ile tamamen ikili olmaktan ziyade, HLH olasılığını hesaplayan sürekli bir HLH risk skoru üreten risk sınıflandırma şemasıdır. Bu skora, hem primer hem de sekonder HLH için reaktif HLS riskini tahmin etmek için geliştirilmiştir. Puanlanan klinik ve laboratuvar özellikler Tablo 5.4'te verilmiştir (183). Fardet ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, yetişkin bir popülasyonda ilk kez doğrulanan reaktif HLH için yeni tanı kriterleri seti olan HScore önerildi (183). Bu çalışmaya; dokuz değişken alındı (Tablo 5.4). Erişilebilirlikle ilgili endişeler nedeniyle sIL2r seviyeleri ve NK hücre aktivitesi dâhil edilmedi.

**Tablo 5.4.** HScore

|  |
|--|
| <p><b>3 adet klinik;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Altta yatan bilinen immün baskılama (HIV veya kronik immün baskılayıcı ilaç kullanımı gibi),</li> <li>2. Ateş,</li> <li>3. Organomegali,</li> </ol> |
| <p><b>5 adet biyolojik;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trigliserit,</li> <li>2. Ferritin,</li> <li>3. Aspartat transaminaz (AST),</li> <li>4. Fibrinojen,</li> <li>5. Sitopeni</li> </ol>               |
| <p><b>1 adet sitolojik;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kemik iliği aspirasyonunda HPS özellikleri</li> </ol>  |

Derecelendirilmiş klinik ve laboratuvar parametrelerinin kullanılmasıyla HLH olasılığı hesaplayıcısı (HScore), yetişkin hastalarda geriye dönük olarak geliştirilmiş ve yararlı bir tanı aracı olabilecek web tabanlı bir çevrimiçi hesaplayıcısıdır (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>) (17). HLH tanısı için kemik iliği hemofagositozunun zorunlu olmadığı yazarlar tarafından altı çizildi. Ferritin değerleri septik hastalarda ek prognostik değere sahiptir (274). Tanı kriterlerinde belirtilen bulgular ve bu bulguların puanlaması tablo 5.5 te verilmiştir.

**Tablo 5.5.** Hemofagositik lenfositosis için tanı kılavuzları (17)

| Klinik/Lab. Bulguları                | HLH-2004  | HScore <sup>c</sup>                               | MH puanı <sup>c,d</sup>  | sJIA/MAS                            |
|--------------------------------------|---|---|--|-------------------------------------|
| Ateş (°C)                            | ≥ 38,5  | < 38,4:0 p<br>38,4–39,4: 33 p<br>> 39,4: 49 p     | -  | +                                   |
| Organomegali                         | SM  | Yok: 0 p<br>HM veya SM :23 p<br>HM ve SM: 38 p    | SM<br>Yok: 0 p<br>Mevcut:12 p  | -                                   |
| Sitopeni                             | ≥ 2 seri sitopeni<br>Hb < 9 g/dL<br>Trmb sayısı < 100 × 10 <sup>9</sup> /L<br>Mutlak NTRF sayısı<1×10 <sup>9</sup> /L | Tek seri: 0 p<br>İki seri: 24 p<br>Üç ser: 34 p   | Nötrofil sayısı<br>> 1.4: 0 p<br>≤ 1.4×10 <sup>9</sup> /L<br>: 37p<br>Trmb >78: 0 p<br>≤78.10 <sup>9</sup> /L:11p<br>Hb>8.3:0 p<br>≤8.3g/dL:11 p | Trmb≤<br>181×<br>10 <sup>9</sup> /L |
| Trigliseritler <sup>a</sup> (mmol/L) | Hipertriglisemi ve/veya hipofibrinojenemi<br>Trigliseritler ≥ 3,0 (65 mg/dL)  | < 1.5: 0 p<br>1.5–4. 0: 44 puan<br>> 4.0: 64 puan |  | > 156 mg/dl                         |
| Fibrinojen (mg/dL) <sup>a</sup>      | Fibrinojen ≤150 mg/dl, (1,5g/l)   | > 2,5: 0 puan<br>≤ 2,5: 30 pua                    | > 131: 0 puan<br>≤ 131: 15puan<br>(1,31 g/l)   | ≤ 360ng/dl                          |

**Tablo 5.5.** Hemofagositik lenfohistiyositoz için tanı kılavuzları (17) Devamı

| Klinik/Lab. Bulguları        | HLH-2004                           | HScore <sup>c</sup>                                     | MH puanı <sup>c,d</sup>   | sJIA/MAS   |
|------------------------------|------------------------------------|---|---------------------------|------------|
| Ferritin (ng/L)              | ≥ 50 µg/L                          | < 2000: 0 puan<br>2000–6000: 35 puan<br>> 6000: 50 puan |                           | > 684ng/ml |
| Serum AST (IU/L)             | -                                  | <30: 0 p<br>≥ 30: 19 p                                  |                           | > 48 U/    |
| Kemik iliğinde hemofagositoz | Ki, dalak veya LD'de hemofagositoz | Yok: 0 p<br>Mevcut: 35 p                                |                           |            |
| Bağışıklık <sup>b</sup>      | -                                  | Yok: 0 p<br>Mevcut: 8 p                                 |                           |            |
| NKHA                         | Düşük veya yok                     | -   |                           |            |
| sCD25 (sIL2Ra)               | ≥ 2400 Ü/ml                        | -   |                           |            |
| Başlangıç yaşı (yıl)         | -                                  | -   | > 1.6: 0 p<br>≤ 1.6: 37 p |            |

**HM;** Hepatomegali, **SM;** Splenomegali, **TRG;** Trigliserid, **NKHA;** NK hücre aktivitesi, **FİB;** Fibrinojen, **Hb;** Hemogloblin, **Trmb;** Trombosit, **P;** Puan, **Ki;** Kemik iliği, **NTRF;** Nötrofil, **LD;** Lenf Düşümü

#### **HScore;**

- HLH-2004 puanlaması için tek parametre olarak kullanılır,
- HIV enfeksiyonunun varlığı veya glukokortikoidler, siklosporin, azatioprin gibi immünosupresif ilaçlarla uzun süreli tedaviye bağlı oluşan immün yetmezlik durumu,

- c. HScore uygulaması sonrası elde edilen puan 169 ve üstü ise, HLH için %93 duyarlılığa ve %86 özgüllüğe sahiptir. pHLH ve MAS arasındaki ayırımı en iyi şekilde yapan MH skoru  $\geq 60$ 'lık bir kesme değerine sahiptir,
- d. Ateşi ve Ferritin  $> 684$  ng/ml olan bir sJIA hastasında, iki ek parametrenin varlığında bu skor için duyarlılık %73 ve özgüllük %99'dur.

Belçikalı bir grubun bu konuyu ayrıntılı olarak ele aldığı çalışmasında, hastalığın başlangıcında elde edilen HScore puanlaması, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde, HLH'yi doğru bir şekilde belirlemede HLH-2004 kriterlerinden daha etkili olduğu gösterildi. Tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü, çocuklar için sırasıyla %100 ve %80 iken yetişkinler için %90 ve %79 idi. Bazı yazarlar, HScore'un çocuklar için çoğunlukla HLH-2004 kriterlerinden daha yararlı olduğu, yetişkinler için ise en çok hastanın ilk sunumunda yararlı olduğu sonucuna varmışlardır (275).

### 5.6.3.MH puanlaması

Hem sHLH/MAS hem de pHLH yaşamı tehdit eden durumlar olmasına rağmen, pHLH'li hastalarda ölüm oranı çok daha yüksektir. Agresif kemoterapi ve immünosupresyon içeren tedavi protokollerinden önce, pHLH hastalarının sadece %5'i, tanıdan 1 yıl sonra hayatta kalabilmekte idi. Bu nedenle pHLH'li hastalarda etoposid içeren HLH-2004 tedavi protokolüne hemen başlanması son derece önemli olmuştur. Yine de pHLH'li hastalarının çoğu son tedavi olarak hematopoietik kök hücre transplantasyonuna ihtiyaç duymaktadır (267). Buna karşılık, sHLH/MAS tedavisi hastalığın klinik şiddetine bağlıdır. Hastalar kortikosteroid dozajında orta derecede bir artışla tedavi edilebilir ya da ilk terapötik yaklaşım olarak agresif immünosupresif ilaçlara ihtiyaç duyulabilir (276). Bu nedenlerle, pHLH'yi MAS'tan mümkün olduğunca erken ayırt etmek önemlidir. Bununla birlikte, pHLH için gerekli tanısal çalışma zaman alır ve her yerde kolaylıkla yapılamayabilir. Bu durumda bazı klinik ve laboratuvar özellikleri önem kazanmaktadır. MAS'ı pHLH'den ayıracak laboratuvar özelliklerini belirlemeye yönelik ilk girişim Lehmborg ve ark. tarafından yapılmıştır (277). Minoia ve ark. pHLH ve MAS arasında daha iyi ayırım yapmak için daha karmaşık bir bileşik skor önermiştir: Makrofaj aktivasyon

sendromu/Hemofagositik Lenfhistiyoz (MH) skoru olarak adlandırıldı. MH skoru demografik, klinik ve laboratuvar bulgularını içeren 6 değişkenden oluşur. Bu değişkenler: başlangıç yaşı, nötrofil sayısı, fibrinojen düzeyi, splenomegali varlığı, trombosit sayısı ve hemoglobin düzeyidir. MH skoru başlangıçta hastaların %80'inin verilerine dayanılarak geliştirilmiş, daha sonra hastaların kalan %20'sinin verileri kullanılarak doğrulanmıştır. PHLH'yi MAS'tan ayırmada iyi performansa sahip olduğu gösterilmiştir (278). Sitopeninin ve karaciğer enzim yüksekliğinin, altta yatan hastalık aktivitesi ile de ilişkili olabileceğinden, SLE veya Kawasaki gibi sJIA dışındaki durumlarda, ayırıcı değeri daha düşük olabilir. Bu durumda hastanın öyküsüne, klinik şikâyetlerine ve tedaviye yanıtına göre karar verilmesi önerilir.

#### 5.6.4. Diğer teşhis araçları

HLH-2004 kriterlerinin bir parçası olmayan ancak HLH tanısını destekleyen diğer özellikler arasında; hiperbilirubinemi, hepatomegali, transaminit (HLH'li hastaların büyük çoğunluğunda bulunur), yüksek laktat dehidrojenaz ve d-dimer seviyeleri yer alır. Kısmi tromboplastin zamanı ve fibrinojenin uluslararası normalleştirilmiş oranı normal olduğunda bu bulgular HLH'yi septik şoktan ve otoimmün hemolitik anemi gibi durumlardan ayırmaya yardımcı olabilir. Ayrıca tedaviye yanıtı değerlendirmede de yararlıdır. Teşhis ile uyumlu diğer anormal klinik ve laboratuvar bulguları serebromeningeal semptomlar, lenf nodu büyümesi, sarılık, ödem, deri döküntüsü, hepatik enzim anormallikleri, hipoproteinemi, hiponatremi ve yüksek çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL↑)/ yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL↓) düşüklüğüdür. Hemofagositik lenfhistiyoz düşünülen pediatrik bir hastada sırasıyla yapılması gerekenler Canna ve Marsh tarafından şematik olarak Tablo 5.6'da özetlenmiştir (158).

**Tablo 5.6.**HLH şüphesi olan bir pediyatrik hastanın değerlendirilmesi sırasında gözönünde bulundurulabilecek, temsili kapsamlı olmayan test akış şeması.

| HLH'den şüphelenildiğinde  |  |  |
|--|--|--|
| TKS, Karaciğer enzimleri, Ferritin, Fibrinojen, Çözünür IL-2R, Koagülasyon testleri, Trigliserid   |  |  |
| Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi   |  |  |
| Beyin MRG, Beyin Omurilik Sıvısı analizi   |  |  |
| Boyun, Göğüs, Abdomen, Pelvis Görüntülemesi  |  |  |
| Yaygın enfeksiyon nedenlerinin değerlendirilmesi; Kan kültürü, EBV, CMV, Adenovirüs PCR, Hastanın prezentasyonuna yönelik İlave Testler                              |  |  |
| Olası HLH  |  |  |
| HLH hakkında ek bilgiler   | Enfeksiyon, Malinite, Romatizmal Hst. için değerlendirme   | Genetik HLH için test  |
| CXCL19, IL-18<br>TKS, Karaciğer enzimleri, Ferritin, Fibrinojen, Çözünür IL-2R, Koagülasyon testleri, Trigliserid ve diğerleri<br>MSS görüntülemesigerekirse tedavi. | HSV,VZV, HHV6, HIV, Parvovirüs, Diğer virüsler için PCR<br>Gerekirse Leişmenya PCR<br><br>Kene, Sivrisinek, Doğuştan gelen hast. için testler<br>Histoplazmoz, TB, gerekli ise diğer enfeksiyonlar için<br>Görüntü şüphe doğurursa biyopsi<br>Lenfomayı değerlendirmek için PET-CT<br>Romatolojik Hastalık şüphesi varsa romatolojik hastalık tarama kan testleri. | Perforin<br>SAP<br>XIAP (erkeklerde, bazen kadınlarda)<br>CD107a bu elde edilemez ise NK sitotoksitesisi<br>Pigment anormalliği varsa saç analizi<br>Yukarıdakiler açıklayıcı değil ise; Değerlendirme genişletilmeli, Primer immün Yetm, Metabolik bzk.: Nötrofil oksidatif Patlamalar, lenfosit alt birimleri T hc fenotipleme, TRED testleri, 8 hücre fenotipleme, antikor seviyeleri, metabolik bozukluklar değerlendirilmesi. |

**TKS:**tam kan sayımı, **CMV:**sitomegalovirüs, **HSV:**herpes simpleks virüsü, **HHV6:**human papilloma virüs 6, **VZV:**suçiçeği zoster virüsü **PCR:**polimeraz zincir reaksiyonu, **MSS:**merkezi sinir sistemi, NK; natural killer, **PET-CT:**pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi, **TB:**tüberküloz, **TRED:**T-hücre reseptörü eksizyon dairesi,

Her hasta için doğru tek bir algoritma yoktur. Klinisyenler, değerlendirmelerle ilgili olarak her zaman yerel multidisipliner uzmanlara ve HLH konusunda uzman doktorlara danışmayı düşünmelidir. Birçok durumda genetik test de yapılmalıdır.

### 5.7. MAS Teşhis

MAS için doğrulanmış tanı kriterleri yoktur. Sepsis benzeri sendromlarla benzerlikler nedeniyle erken tanı genellikle zordur. Aktif romatolojik durumu olan ateşli bir hastada, sürekli yüksek CRP ve artan serum D-dimer seviyeleri ile birlikte trombosit sayısında ve eritrosit sedimentasyon hızında (azalan serum fibrinojenine bağlı olarak) düşüş, MAS şüphesini artırmalıdır. Diğer destekleyici özellikler, diğer hücre hatlarını içeren sitopenileri (azalan beyaz küre sayısı ve/veya hemoglobin), hiperferritinemi (genellikle  $> 1.000$  ng/ml), karaciğer fonksiyon bozukluğu, koagülopati, azalan serum fibrinojeni ve artan trigliseritleri içerir.

MAS tanısı ideal olarak, kemik iliğinde hemofagositozun gösterilmesi ile doğrulanmalıdır. Bununla birlikte hemofagositozun gösterilmesi, özellikle sendromun erken evrelerinde örnekleme hatası nedeniyle zor olabilir. Bu gibi durumlarda, kemik iliğinin anti-CD163 antikorları ile ek olarak boyanması yardımcı olabilir. MAS ortamında bu genellikle yüksek derecede aktif histiyositlerin büyük ölçüde genişlediğini göstermektedir (178, 179).

MAS ve HLH'nin klinik bulguları birbirine benzediğinden HLH tanısı için kullanılan HLH-2004 kriterleri romatolojik hastalığı olan bir bireyde MAS'ı teşhis etmede yeteri kadar duyarlı değildir. Lenfadenopati, splenomegali ve hiperferritinemi gibi bazı HLH belirteçleri, aktif SJIA'nın ve MAS'ın ortak özellikleridir. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde olmak üzere bu tabloları birbirinden ayırmada yetersiz kalmaktadır. Sitopeniler ve hipofibrinojenemi gibi diğer kriterler, yalnızca MAS'ın sonraki aşamalarında belirgin hale gelir. SJIA hastalarında sıklıkla artmış WBC ve trombosit sayıları ile ayrıca enflamatuar yanıtın bir parçası olarak yüksek serum fibrinojen seviyeleri vardır (279). SJIA hastalarında MAS tanısı için önerilen ilk kriterler Ravelli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (280). MAS teşhis kriterleri konusunda fikir birliğine varmak amacıyla 2010'da kapsamlı bir uluslararası işbirliğine dayalı uzman projesi olup projenin birinci aşaması 2010'da tamamlanmış idi (281). MAS tanı kriterlerini belirlemek için yapılan farklı çalışmalardan Davi ve



ark. nın yaptığı çalışmada bildirilen kriterler aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 5.7) (282).

**Tablo 5.7.** sJIA'da MAS Tanı Kriterleri.

|  |
|--|
| Bilinen/şüpheli sJIA'sı olan ateşli bir hastaya, aşağıdaki kriterler karşılanırsa MAS teşhisi konulabilir: |
| 1. Bir ferritin seviyesi >684 ng/mL, ek olarak aşağıdakilerden herhangi 2'si:                              |
| A. Trombosit sayısı $\leq 181 \times 10^9 /L$  |
| B. Aspartat aminotransferaz düzeyi >48 U/L   |
| C. Trigliserit düzeyi >156 mg/dL   |
| D. Fibrinojen seviyesi $\leq 360$ mg/dL  |

**MAS:** makrofaj aktivasyon sendromu, **sJIA,** sistemik juvenil idiyopatik artrit (159).

### 5.7.1.sJIA-MAS Sınıflandırma Kriterleri

sJIA olgularında gelişen MAS tanısında karşılaşılan bazı güçlükleri aşmak için Ravelli ve arkadaşları tarafından bazı kriterler geliştirilmiştir. HLH-2004 kriterlerinden önemli bir farkı, sCD25 ölçümünün olmamasıdır. Bu sınıflandırma setinin hesaplanan duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %73 ve %99 olarak saptanmıştır (283). HLH-2004 kriter seti, HLH tanısında güvenilir bir araçtır. HScore, HLH riskini en iyi şekilde tahmin eder ve MH skoru, pediatrik vakalarda MAS ve pHLH arasında güvenilir bir ayırım yapar. HScore, yetişkin hastalarda hastalığın başlangıcında kullanıldığında daha doğru sonuçlar verir, ancak HScore için önerilen eşik değerler altta yatan hastalığa bağlı olarak değişebilir. sJIA sırasında MAS'ı değerlendirmek için 2016 sınıflandırma kriterlerinin kullanılması tavsiye edilir.

### 5.8 MAS Tedavisi

HLH/MAS ayırımının etkili yönetimi için hızlı tanı, tetikleyicilerin ortadan kaldırılması ve hızlı bir şekilde immünsupresyonun başlatılması esastır. Tedavi edilmeyen aHLH'nin prognozu, %100'e yakın ölümlerle sonuçlanmaktadır (9). Erken teşhis edilen hastalar, geç teşhis edilenlere göre daha iyi prognoza sahip olma eğilimindedirler. Bu da erken teşhisin önemini vurgulamaktadır. Hastalara gerekli destekleyici bakımı sağlamak ve kemoterapiden sitokin blokajına kadar değişen tedavi seçeneklerinin tamamına erişim sağlamak çok önemlidir. Bu yüzden hemato-

onkologlar, romatologlar ve yoğun bakım uzmanlarını içeren multidisipliner bir uzmanlar ekibi tarafından yönetim gereklidir (284).

MAS'ın tedavisi ağırlıklı olarak altta yatan hastalığın tedavisine ve immün hiperaktivitenin modüle edilmesine odaklanmıştır. Tipik olarak romatolojik hastalılara bağlı MAS'ın tedavisinde yüksek doz steroidler kullanılır ve sıklıkla siklosporin eklenir (172, 285, 180). Carter ve arkadaşları ilk basamak sHLH tedavisi olarak 3-5 gün boyunca günde 1g intravenöz metilprednizolon ile birlikte 2 gün boyunca 1g/kg intravenöz immünoglobulin (IVIg) ile acil tedaviyi önermektedir. Ayriyeten ilacın 14-21 günlük yarı ömrünün olması nedeniyle her 14 günde bir tekrarlamak gerektiğini vurgulamaktadırlar (167).

IL-1 reseptörü antagonisti anakinra'nın MAS tedavisinde etkili olduğunu düşündüren sınırlı veri mevcuttur ve bu biyolojik ajanın MAS'ta faz I klinik denemesi devam etmektedir (286, 287). Anakinra veya interlökin-1 $\beta$  nötralize edici antikoru canakinumab ile tedavi edilen MAS'ı olmayan hastalarda yine de MAS gelişebildiği bildirilmiştir (288, 289). Anakinra, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi tarafından sJIA tedavisi için onaylanmıştır ve sJIA ile ilişkili MAS'ta diğer MAS formlarından daha sık kullanılmıştır. Hastalarda SLE ile ilişkili MAS varsa, siklofosfamid ve mikofenolat mofetil tedavi için daha uygun gibi görülmektedir (290). MAS için başka birçok tedavi denenmiştir, ancak kemoterapötik bir ajan olan etoposid birinci basamakta neredeyse her zaman önerilen tedavidir. Bunların dışında erişkinlerde görülen MAS tedavisi raporları oldukça yetersizdir. Aşağıda anlatılanlar ise pediatrik grupta yapılan çalışmalardan alınmıştır.

### **5.8.1. Tetikleyicilerin Tedavisi**

MAS sıklıkla enfeksiyonlar, özellikle herpes virüs enfeksiyonları tarafından tetiklenir (39, 285, 291). EBV kaynaklı HLH hastalarında, rituximabın geleneksel HLH terapileri ile birlikte kullanılması halinde klinik parametrelerin iyileşeceği ifade edilmiştir (193). Diğer enfeksiyonlar, antimikrobiyaller ve bazı durumlarda ortaya çıkan MAS'ın IVIg ile agresif bir şekilde tedavi edilmesi tavsiye edilmiştir (197). Nadiren, edinilmiş HLH ve MAS'lı hastalar, yalnızca enfeksiyonun

eradikasyonu ile iyileşir ve daha fazla immünsüpresyona ihtiyaç duymayabilir (28). Benzer şekilde, aktif otoimmün hastalık tarafından indüklenen MAS'lı hastalar, altta yatan durum için arttırılan immünsüpresyon tedaviye yanıt verebilir.

#### **5.8.1.1. Geniş İmmünsüpresyon**

Pediyatrik hastalarda HLH (HLH-94) için ilk resmi tedavi protokolü, deksametazon, etoposid (VP-16), intratekal metotreksat ve siklosporin tedavisinden oluşmaktaydı (292). Daha sonra, aHLH veya tekrarlayan hastalığı olanlarda HSCT'ye geçildi (292). SSS'ne geçiş yetenekleri nedeniyle seçilmiş olan bu ilaçlar ile T hücreleri hedeflenmiş ve bu ilaç ile tedavi edilen hastalar uzun süreli takip edilmiştir. Bu takipler sonucunda hastaların %55'inin hayatta kaldığı görülmüştür (9, 39, 292). 2004'te HLH-94 tedavi protokolü biraz değiştirildi. İndüksiyon fazında siklosporin başlandı ve intratekal hidrokortizon tedavisi (HLH-2004) eklendi, böylece HSCT'ye kadar geçen sürenin kısılması sağlandı ancak sağkalımda değişiklik olmadı(203, 293). Bu nedenle VP-16 yükünü ve buna bağlı olarak gelişen enfeksiyon riskini azalttığı savunuldu (294).

HLH-94'ün başarısına dayanarak, MAS hastalarında glukokortikoidlerle kombinasyon halinde siklosporin kullanıldı ve birkaç vaka serisinde hızlı fayda sağladığı bildirildi (11, 295). Siklosporin, pediyatrik romatoloji alanında MAS tedavisinde hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Dirençli MAS vakaları ise hala azaltılmış yoğunluklu VP-16 rejimleriyle zaman zaman tedavi edilmekte ve tedavide başarı sağlanmaktadır (285). IVIG, yararı bildirilen az sayıda çalışmaya dayalı olarak sıklıkla kullanılmaktadır; ancak monoterapisi nadiren başarılıdır. Genellikler diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılır (168, 296).

#### **5.8.1.2. Sitokin Hedefli Tedaviler**

Rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti anakinra, hem IL-1a hem de IL-1 $\beta$ 'nin aktivitesini bloke ederek etki etmektedir (85). Bir çalışmada sekonder ve retrospektif etkililik analizleri, rhIL-1ra ile tedavinin, organ disfonksiyonu olan ve/veya tahmini mortalite riski %24 veya daha fazla olan sepsis hastalarında

sağkalım süresinde doza bağlı bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (297). sJIA hastalarında görülen MAS'ta 2008'den başlayarak, özellikle >1-2mg/kg/gün dozlarında kullanılan anakinranın etkinliğini gösteren vaka raporları mevcuttur (298, 299, 300, 301). O zamandan beri, sJIA ve AOSD ile ilişkili MAS için birinci seçenekolarak IL-1 blokajı yapan anakinra giderek artan şekilde tercih edilmektedir (168, 284, 286, 302). Enfeksiyonla ilişkili HLH'si olan çocuk ve erişkinlerde de anakinra faydalı bulunmuştur (169). Anakinra'nın, sepsiste görülen MAS'ta kullanımını araştıran randomize kontrollü çalışmaların analizinde, anakinranın plasebo grubuyla karşılaştırılması yapılmış ve sağkalım oranları sırasıyla %65'e %35 iyileşme oranları saptanmış idi (303). Bu bulgular, aktif enfeksiyonu olan hastalarda yüksek doz anakinranın güvenilirliğini kesin olarak göstermiş oldu. Klinik uygulamada anakinra, tipik olarak MAS'ı tedavi etmek için diğer ilaçlarla, özellikle glukokortikoidlerle kombinasyon halinde kullanılması önerilmektedir. Anakinra monoterapisi, bilinen sJIA ve MAS'ı olan hastalarda veya teşhis amacıyla (enfeksiyon veya malignite endişesi) glukokortikoid kullanımının ertelenmesi gereken durumlarda uygun bir tedavidir. Tipik olarak, hastalar anakinraya hızlı bir şekilde yanıt verir ve tedavinin başlamasından sonraki 24-48 saat içinde iyileşme olmaması, ek immünsüpresyon ihtiyacını düşündürür.

Canakinumab, yalnızca insan IL-1 $\beta$ 'yi bağlamak ve nötralize etmek için tasarlanmış, yüksek afiniteli, tamamen insan monoklonal bir anti-IL-1 $\beta$  antikorudur (304). IL-1 $\alpha$  veya IL-1Ra'yı bağlamaz. MAS'ta canakinumab veya rilonacept gibi diğer anti-IL-1 ajanlarının kullanımını destekleyen çok az kanıt vardır (222).

Rilonacept, IL-1R tip I ve IL-1R yardımcı proteinin hücre dışı alanlarının birbirleriyle ve insan IgG1'in Fc kısmıyla kaynaştığı bir rekombinant proteindir. IL-1R bileşenlerinin hücre dışı alanları, hem IL-1 $\alpha$  hem de IL-1 $\beta$  için güçlü afiniteye sahiptir ve bu nedenle bu füzyon proteininin intravenöz uygulaması, her iki sitokinin nötralizasyonuna yol açar. Rilonacept'in bir başka benzersiz özelliği de potansiyel olarak IL-1Ra ya bağlanabilmesidir (305). Rilonacept ile yapılan çalışmada genel olarak aktif sJIA'yı kontrol etmede etkin olduğu gösterilmiştir (306). IL-1 blokajının

HLH ve MAS'taki etkinliği, sitokinlere yönelik diğer tedavilerin araştırılmasını teşvik etmiştir. Rekombinant insan IL-18 bağlayıcı proteinin (rhIL-18BP), NLRC4 fonksiyon kazanımı mutasyonları olan bir hastada MAS'ı iyileştirdiğinin görülmesi üzerine rhIL-18BP ile araştırma başlatılmıştır. Bununla birlikte, HLH ve MAS'taki yüksek IL-18 seviyeleri, bunun gelecekte mit verici bir terapötik seçenek olabileceğini de göstermektedir (307).

Emapalumab, serbest ve reseptöre bağlı IFN-γ'yı bağlayan (reseptör dimerizasyonunu ve interferon-γ sinyalinin iletimini inhibe eden) ve biyolojik aktivitesini nötralize eden tamamen insan IgG1 anti-interferon-γ monoklonal antikordur (227). Fare modellerinde ve insan verilerine dayalı olarak, IFNγ'nın, HLH ve MAS patofizyolojisini yönlendirmede temel bir sitokin olduğu kabul edilir. Emapalumab'ın faz III açık etiketli çalışmada denemesinden elde edilen n sonuçlar, IFNγ nötralizasyonunun umut verici bir seçenek olduğunu doğrulamaktadır (227, 308). Emapalumab, genetik HLH olduğu varsayılan hastalarda deksametazon ve siklosporin ile kombinasyon şeklinde kullanılmış ve %63 yanıt oranı göstermiştir. (<https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-emapalumab-hemophagocytic-lymphohistiocytosis>).

Tosilizumab, znr ve zara bağlı IL-6 reseptörlerine (sırasıyla sIL-6R ve mL-6R) bağlanarak IL-6 aracılı sinyali inhibe eden hümanize bir monoklonal antikordur. IL-6 blokajının, kimerik antijen reseptörü T-hcreci tedavisine ve blinatumomab tedavisine sekonder gelişen sitokin salınım sendromunun spesifik durumunda yararlı olduğu kanıtlanmıştır ancak bu ortamın dışında kullanımına ilişkin sınırlı veri vardır (309-311).

### **5.9.Erişkin Hemofagositik Lenfohistiyozitos Sendromları Tedavisi**

Erişkin hemofagositik lenfohistiyozitos sendromları için tedavi protokolleri, tanıda olduğu gibi, yetersiz olduğundan genellikle pediyatrik HLH-94 ve HLH-2004 protokolleri baz alınarak düzenlenir. HLH'nin klinik seyri çok agresif olabilir ve bazen erken ölümleri önlemek için, tanısız inceleme tamamlanmamış olsa bile başlangıç

tedavisi gerekebilir (39). Bazı durumlarda, ateş ve/veya splenomegali, bazı biyokimyasal değişikliklerin başlangıcından önce gelebilir, böylece başlangıç aşamasında tanı kriterleri karşılanamayabilir (234). Ateş ve hepatosplenomegali haftalar veya aylar sonra tekrarlamak üzere sonunda kendiliğinden düşebilir. Bu gibi durumlarda, HLH'nin tanısı büyük ölçüde gecikmiş olabilir, bu da klinisyen için yanıltıcı olabilir (235). Hastalığın tedavisi, yaşamı tehdit eden organ hasarına ve ölümcül enfeksiyonlara yatkınlığa yol açan hiperinflamatuvar durumu ve bağışıklık düzensizliğini bastırmayı amaçlar. Devam eden bağışıklık aktivasyonu uyarısını ortadan kaldırmak için enfekte olmuş antijen sunan hücreleri öldürmek de önemlidir. HLH tedavisi nedene göre değişebilir.

Histiyosit Derneği'nin pediatrik HLH-2004 tanı kriterleri, 2007'de güncellenerek yayınlanmasından bu yana, yetişkinlerde de HLH tedavisinde kullanım için yaygın olarak baz alınmaktadır. Ancak, bu kriterlerin yetişkin popülasyonunda birtakım önemli eksiklikleri vardır. İlk olarak, moleküler tanı yalnızca yetişkinlerde başlayan nadir aHLH vakalarına uygulanabilir ve testler yalnızca uzmanlaşmış merkezlerde mevcuttur. Genetik mutasyonların sıklığı, hastalığın başlangıç yaşı ile ters orantılıdır; 1 aydan küçük hastaların %45'inde aHLH mutasyonu bulunurken, 2 yaşın üzerindeki hastalarda bu oran %6'dır (267). Ayrıca, çocukları test etme mantığının bir kısmı, allojenik HCT'nin garanti edildiği hastaları belirlemektir, ancak HCT'nin yetişkinlerde, özellikle yaşlı yetişkinlerde tolere edilebilirliği ve etkinliği tam olarak anlaşılmamıştır. Bir derlemedeki 82 çalışmadan 12'si, hastaların küçük bir bölümünde genetik mutasyonlar açısından test edilmiştir; bu, muhtemelen erişim eksikliğini, yüksek maliyeti ve yetişkinlerde genetik testlerle ilişkili kötü tanımlanmış klinik faydayı yansıtmaktadır. Bu nedenle, HLH-2004'ün 8 klinik ve laboratuvar özelliği yetişkinlerde özellikle önemlidir ve yine de bu anormallikler nispeten HPS/HLH'ye özgü değildir. Aşırı hiperferritinemi, tarihsel olarak HLH için neredeyse patognomonik olarak tanımlanmıştır (267) ancak son çalışmalar göstermiştir ki ferritin > 3000 µg/L ve hatta > 50.000 µg/L, akut hasta erişkinlerde çok spesifik olmadığı bildirilmiştir (312, 313). Kemik iliği örneklemeindeki hemofagositoz, hem duyarlılıktan hem de özgüllükten yoksun bulunmuştur (314, 31).

Ayriyeten, HLH-94 ve HLH-2004 protokollerinde açıklanan allojenik HCT'nin serbest kullanımı yetişkinler için geçerli olmayabilir. Altta yatan bir tetikleyiciden kaynaklanan yüksek sitokin seviyelerine bağlı olarak yetişkinlerde sekonder HLH'nin yüksek prevalansı göz önüne alındığında, HCT'nin altta yatan nedeni ortadan kaldırması olası değildir (312).

İkincil HLH, tetikleyicilere ve ilişkili hastalıklara bağlı olarak olarak üç gruba ayrılır. Otoimmün hastalıkla ilişkili HLH (A-HLH), malignite ile tetiklenen ve enfeksiyon tarafından tetiklenen HLH (I-HLH) dir. M-HLH sıklıkla hematolojik malignitelerle ilişkilidir. Lenfoma için kullanılan bir kemoterapi ajanı veya bir enfeksiyon için kullanılan antibiyotik de olası HLH tetikleyicileri arasında yer alabilir. Bu ajanlar ile tedaviye son verirken hastanın hayati işlevlerini desteklemek ve eşzamanlı olarak abartılı inflamatuvar yanıt immünosupresanlarla tedavi edilmesi gerekebilir. Mümkün olduğunda, sekonder HLH'nin tedavisi her zaman enfeksiyon, malignite veya otoimmün hastalıklarla mücadele etmek için altta yatan tetikleyiciyi tedavi ederek başlangıç yapmak uygun olacaktır. Bununla birlikte, bazı durumlarda, ilişkili hiperinflamasyonu tedavi etmek de gerekli olabilir.

Genel olarak, HLH'nin tedavisi, immün baskılayıcı ve immün modülatör ajanları, biyolojik yanıt düzenleyicileri, sekonder HLH'yi tetikleyen hastalığın tedavisini ve ardından kök hücre naklini içerir. Bunlar, kortikosteroidler, siklosporin A, intravenöz immünglobulinler, intratekal metotreksat ve yüksek riskli hastalarda allojenik kök hücre naklinin liberal kullanımını içeren etoposid bazlı rejimlerdir. Bu tedavi protokollerinin yetişkinlere ne kadar iyi uygulandığı tam olarak bilinmemektedir (18).

Başlangıç tedavisi olarak glukokortikoidlerin verilmesi neredeyse her zaman yetişkin HLH tedavi rejimlerine dâhil edilmiştir (18). Çocuklarda, intravenöz immünglobulin infüzyonlarının, steroide dirençli ve EBV ile tetiklenen sHLH/MAS'ta da etkili olabileceği 1995 yılında Chen ve ark tarafından bildirilmiştir (315). Carter ve ark. ise 2019 yılında erişkin hastalarda ilk basamak sHLH tedavisi olarak 3-5 gün boyunca günde 1g intravenöz metilprednizolon ile birlikte 2 gün boyunca 1g/kg/gün

IVIG ile acil tedaviyi önermiştir. Ayriyeten ilacın 14-21 günlük yarı ömrü nedeniyle her 14 günde bir tekrarlamak gerektiğini vurgulamışlardır (167). Soy ve ark. kendi deneyimlerine göre HLH, erken evrelerinde teşhis edilebilirse genellikle tetikleyici faktörlerin (ilaç vs.) ortadan kaldırılması ve orta doz kortikosteroid ile tedavi edilmesi neticesinde hastaların rahatladığını gözlemlediklerini vurgulamışlardır (17).

HLH ile ilişkili MAS'ın kortikosteroidlerle tedavi edilmesine ilişkin ilk raporlardan biri, Fransa'da hematolojik, hepatik ve nörolojik özellikleri olan ve daha sonra MAS olduğu anlaşılan yedi çocuğu tanımlayan bir sJIA vaka serisiydi. Bu çocuklar yüksek doz steroidlerle tedavi edilmiş ve yedi çocuktan beşi hayatta kalmıştı (11). İlerleyici veya fulminan hastalıktan ölen hastaların otopsi raporları, deksametazonun yaygın kullanımının, hastalığın merkezi sinir sistemine yayılmasını önlemeye katkıda bulunabileceğini gösterdi (316). Kortikosteroidler, indüksiyon tedavisinin temel taşı olsa da hastaların yarısından fazlasında steroide direnç olabilir (317). Erken veya steroide dirençli vakalarda siklosporin A (SSA) tedavisi verilmesi bazı araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır (3). Tedaviye kortikosteroid ile birlikte 2-7 mg/kg/gün dozlarında SSA ilave edilmesiyle dramatik yanıtlar alındığı bildirilmiştir (318). Siklosporin A tedavisi, sJIA ile ilişkili MAS'ta kortikosteroidlere ek olarak kullanılması öne çıkan bir tedavi haline gelmiştir, çünkü SSA, çeşitli sitokin genlerini aktive eden transkripsiyon faktörlerini hedefleyerek lenfositleri inhibe edebileceği düşünülmektedir (319). SSA, muhtemelen MAS'ın sitokin fırtınasını inhibe eder. Siklofosfamid de MAS'ta lenfositleri hedeflemek için kullanılmıştır (320). HLH-2004 çalışmasında, siklosporin A, HLH-94'te olduğu gibi hastalığın başlangıcından 8 hafta sonra başlamak yerine önceden uygulandı ve hemopoetik kök hücre nakli (HSCT) öncesi mortalite %27'den %19'a düşürüldü. Bu gelişme anlamlı olmadığından ve siklosporin A, özellikle hastalık seyrinin başlarında kontrendikasyonlarının yanı sıra yan etkilerinde çok olmasından, HLH-94 ile önerilen tedavi standart olmaya devam etmektedir.

Kemoterapötik bir ajan olan etoposidinin farelerde T-hücre proliferasyonuna ve sitokin sekresyonuna karşı yüksek özgüllüğe sahip olduğu çeşitli deneylerle



ortaya çıkarılmıştır. Tedavide 150 mg/m<sup>2</sup>'den uygulanması önerilir. Bununla birlikte, yetişkin ve özellikle yaşlı hastalarda kronik komorbiditeler olması, onları HLH-94 ve HLH-2004 kemoterapisinde sitokin fırtınasının neden olduğu uç organ hasarına karşı daha savunmasız hale getirir. O yüzden tedavi dozu 150 mg/m<sup>2</sup>'den 50-100 mg/m<sup>2</sup>'ye azaltılması gerekebilir. Dozda 150 mg/m<sup>2</sup>'den 50-100 mg/m<sup>2</sup>'ye bir azaltma yapılınsın ya da yapılmazın, etoposid sıklığının haftada ikiden haftada bir düşürülmesi muhakkak düşünülmelidir. Dirençli vakalarda etoposid tedavisinin düşünülmesi gerektiğini gösteren başka çalışmalarda vardır (3). Henter ve ark. tarafından, HLH-94 Uluslararası Histiyosit Derneği HLH çalışma grubu kontrolünde yapılan çalışmanın ilk sonuçları ile deksametazon, etoposid ve siklosporin ile kombine immünokemoterapinin, birkaç hafta içinde hastalık belirtilerinin kontrolünü sağlamada ve sağkalımı uzatmada etkisi olduğu gösterilmiştir (321). HLH-94 ve HLH-2004 gibi etoposide dayalı rejimler MAS'ta da kullanılabilir, ancak riskler dikkatle tartılmalıdır. HLH-94 ve HLH-2004 protokolleri gibi etoposide dayalı rejimlerin ortaya çıkışı ile yeni teşhis edilmiş primer HLH'li hastalarda sağkalımı önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (322). Trottestam ve ark. tarafından merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu olan hastalarda etoposid ve deksametazon tedavisini takiben gecikmiş siklosporin ve intratekal (IT) metotreksat verilmesi ardından KİT yapılması sonrası 5 yıllık sağkalım oranının %54 olduğu bildirilmiştir (323). KİT'den sonra geçici ve hatta uzun süreli hastalık kontrolü elde edilen hastalarda MSS tutulumunda gerileme olup olmadığı henüz net değildir. Hâlihazırda KİT veya CAR-T hücre tedavisi görmemiş refrakter sHLH/MAS vaka raporlarında, tavşan anti-timosit globulin (ATG) veya DEP rejimi (doksorubisin, etoposid, metilprednizolon) ile tam yanıtlar ve alemtuzumab ile kısmi yanıtlar bildirilmiştir (324). Ayriyeten dirençli primer HLH li vakalarda alemtuzumab ile yanıt elde edildiği gösterilmiştir (325). Alemtuzumab ile ilgili retrospektif bir çalışmada, tekrarlayan/dirençli HLH'si olan hastaların alemtuzumab tedavisi ile hastaların %64'ünün KİT'e yanıt verdiği, %77'sinin de hayatta kaldığı (325) veya bunlar olmadan etoposid ile hastalık remisyonu indüklenebileceği gösterilmiştir (326). HLH için mevcut standart başlangıç tedavisi olan deksametazonun etoposid ile kombinasyon tedavisini vermek için

hastalığın kesin teşhisi gereklidir. Bu tedavinin, hastaların çoğunda ilk 8 hafta içinde hastalık kontrolünü sağlamada ve olası reaktivasyona rağmen sağkalımı uzatmada etkili olduğu ve daha fazla hastanın Kemik İliği Transplantasyonuna (KİT) geçmesine izin verdiği gösterilmiştir (325).

Altta yatan bir malignite ile nadiren ilişkili olan pediatrik HLH'de, semptomların ortaya çıktığı andan itibaren ilk 4 hafta içinde etoposid tedavisine başlanması ile sağkalımda anlamlı derecede iyileşme olduğu gösterilmiştir (327). Bu bulgu, Kyoto'dan 11 ve literatür derlemesinden alınan 9 vakayı inceleyen çalışmada, EBV ile ilişkili HLH si olan genç yetişkinlerin alındığı raporda; 4 hafta sonra etoposid alan ya da almayan 13 kişiden 12'sinin öldüğü bildirilmiştir (328). HLH'li 162 yetişkinin alındığı Arca ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada, etoposid kullanıldığında daha iyi sonuçlara doğru bir eğilim olduğu gösterilmiştir (238). Etoposidin etkili olduğunu vurgulayan çalışmaların yanısıra etkisizliğini gösteren çalışmalarda mevcuttur. Örneğin, Parikh ve arkadaşlarının; 9'u tümörle ilişkili, 11'i tümörle ilişkisiz olan ve 20'si etoposid alan 62 HLH'li hastayı değerlendirdiği çalışmada etoposid bazlı veya etoposid bazlı olmayan rejim alan kohortlar arasında genel sağkalımın benzer olduğu bulundu (329). Erişkin HLH'de prognostik faktörlerin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, etoposid kullanımının sonuçlarla ilişkili olmadığı bulunmuştur(244). Ruksolitinib, IFN $\gamma$  akış aşağısında işlev gören hem JAK-1 hem de JAK-2'yi ayrıca IL-2, IL-6, IL-10, IL-12 ve GM-CSF gibi HLH ile ilişkili birkaç başka sitokini inhibe eder. Miyeloproliferatif neoplazmaları ve steroid refrakter greft versus host hastalığı (GVHD) olan hastalarda kullanımı Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan oral, güçlü, biyolojik olarak yüksek oranda yararlanılabilir bir JAK1/2 inhibitörüdür. En ilerlemiş hastalığı olanlarda bile tepkilere neden olduğu gösterilmiştir (330, 331). Ruksolitinib, allojenik HSCT uygulanan hastalar için GVHD profilaksisi olarak denenmektedir (331,332). Ek olarak, ruksolitinibin patojenik germ hattı STAT1 veya STAT3 fonksiyon kazanımı (GOF) varyantları olan hastalarda enflamasyonu azalttığı bildirilmiştir. STAT3 olan bir hastada GOF varyantı, ruksolitinib ve tocilizumab ile kombine tedavi HLH remisyona yol açtığı gösterilmiştir (333). Genel olarak, ruksolitinibin günde iki kez 2,5 ila 25 mg arasındaki

dozlarda iyi tolere edildiği tanımlanmaktadır. İkincil HLH'li 34 çocuk ve yetişkini tedavi etmek için rüksolitinib ve kortikosteroidlerin kullanıldığını açıklayan Çin'de yapılan bir çalışma, %14,7 oranında tam yanıt, %58,8 oranında kısmi yanıt elde ederken %56'lık genel sağkalım ile %74'lük bir yanıt oranı ortaya koymuştur(334).

Enfeksiyona bağlı HLH'nin tedavisinde tetikleyici enfeksiyöz ajanın tedavisi önemli olmakla birlikte, tanımlanan organizmanın tek başına tedavi edilmesi yeterli değildir. Enfeksiyonla ilişkili HLH vakalarının çoğu, standart HLH protokolleriyle agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Bu kuralın istisnası, tek başına lipozomal amfoterisin ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş olan Leishmania ile ilişkili HLH'dir (335-337). Özellikle, EBV ile ilişkili vakalar, kemoterapi ve immün modifiye edici ajanlar ile dramatik bir şekilde iyileşmiştir. Tek başına kortikosteroidler, tek başına intravenöz immüno globulinler, tek başına CSA veya etoposid tedavisi yerine bu tedavilerin bir kombinasyonundan oluşan rejimler uygulanan hastaların çok değişkenli bir analizinde, etoposid alan başka bir hasta grubuna karşı, etoposidin erken başlanması sağkalımı iyileştiren tek anlamlı değişken olduğu bazı araştırmacılarca gösterilmiştir (327). Etoposid içeren immünokemoterapi, çocukluk çağı EBV-HLH için önerilen bir tedavi haline gelmesine rağmen (327) erişkin vakalar için tedavi sonuçları nadiren bildirilmiştir. Miyahara ve arkadaşları tarafından, periferik B-hücreli lenfoma ile ilişkili olan 7 HLH'li hastada standart sitotoksik rejimler (siklofosfamid, adriamisin, vinkristin ve prednizolon (SAVP)±L-asparaginaz veya etoposid) kullanıldığı ancak sonuçların kötü olduğu rapor edilmiştir (338). Bu çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamasının 67 olması nedeni ile sonraki çalışmalarda sonucun kötü olmasının hastaların yaşlı olmasına bağlı olduğu düşüncesi öne sürülmüştür.

Etoposid, EBV'nin neden olduğu lenfosit transformasyonuna müdahale edip EBV nükleer antijeni oluşumunu baskılıyor gibi görünmektedir. Potansiyel risklerine rağmen, görünüşte hafif vakaların bile hızla kötüleşebileceği gerçeği ışığında, etoposidin yararları, erken kullanımını haklı çıkarmaktadır. Özellikle erişkin hemofagositik lenfositosis hastalarda SAVP kemoterapisi kullanımının

sonuçlarını araştıran bir çalışma; 18 yaşından büyük, 17 HLH hastasını CHOP kemoterapisi ile tedavi etmiş ve sonuçları 2008 yılında yayınlamıştı. SAVP tedavisi, yaygın olarak lenfoma ile ilişkili hemofagositik sendromlar (LiHS) için daha az oranda da EBV ilişkili HLH hastaları için önerilmiştir (328, 339). SAVP rejiminin agresif non-hodgkin lenfoma için standart bir kemoterapi rejimi olduğu göz önüne alındığında, SAVP, malign lenfoma ile ilişkili HLH'yi tedavi etmek için etkili bir araç olarak kabul edilebilir. EBV-HLH için immünsüpresif ajanlar (siklofosamid, vinkristin ve prednizolon) erken ölüme neden olan hipersitokinemiye azaltabilir ve adriamisin gibi sitotoksik bir ajan EBV ile enfekte hemofagositik hücreleri öldürebilir. Bu çalışmada, SAVP kemoterapisi ile tedavi edilen 5 EBV-HLH'li hastadan 3'ü tam iyileşme göstermiş ve analiz sırasında en az 2 hasta hala hayattaydı. Bu nedenle, mevcut çalışmada az sayıda hasta olmasına rağmen, SAVP kemoterapisinin EBV-HLH'li yetişkin hastalarda güçlü terapötik etkisinin olduğu gösterilmiştir.

EBV-HLH biyolojik olarak sıklıkla bir T-hücreli lenfomayı taklit eder (340). EBV-HLH malign bir antite olarak düşünülmeli ve yoğun sitotoksik kemoterapi veya kök hücre transplantasyonu ile tedavi edilmelidir (341, 342). Imashuku ve arkadaşları EBV-HLH'li pediatrik hasta grubunda etoposid içeren bir rejim uygulandığında 47 hastanın 43'ünde yanıt alındığı (34'ünde tam yanıt ve 9'unda kısmi yanıt) ve 4 yıllık ortalama sağkalım oranı %78,3±6,7 olduğunu bildirmiştir, bununda etoposidin hayatta kalma süresini uzatma potansiyelini gösterdiğini öne sürmüştür (327). Erken dönemde etoposid alan EBV-HLH'li 7 genç erişkin hastanın tanıdan sonraki 2,5 yıllık hayatta kalma oranının %85,7 olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmacılar, etoposidin erken uygulanmasının, çocuklarda olduğu kadar genç erişkinlerde de EBV-HLH'yi tedavi etmenin etkili bir yolu olduğu sonucuna varılmıştır (328).

Sistemik JİA'lı çocuklarda yeni IL-1 inhibitörleri ve IL-6 inhibitörleri ile ilgili randomize çalışmalardan elde edilen veriler yayınlanmıştır (304, 309). Anakinranın şu anda SJIA ile tetiklenen sHLH/MAS tedavisinde ön saflarda yer alan ve yoğun bakım ortamında erişkin sHLH/MAS'ta umut vaat ettiği bildirilmektedir (343, 344).

Anakinra, yaklaşık 3-4 saatlik kısa bir yarı ömre, geniş terapötik aralığa ve yüksek güvenlik profiline sahip bir rekombinant insan IL-1 reseptörü antagonistidir (345).Anakinra'nın MAS için tedavi seçeneği olarak kullanımı ilk olarak 2006'da bildirilmiş(346)ve sonraki vaka serilerinde, özellikle MAS ile komplike olan sistemik juvenil idiyopatik artriti olan çocuklar ile still hastalığı olan erişkinlerde IL-1 reseptör blokajının faydaları rapor edilmiştir (169, 347- 354).

Anakinra, dirençli sHLH/MAS'ta etkilidir ve sepsisli hastalarda nispeten güvenlidir (355). Tedaviye rağmen teşhisi konulmuş HLH özelliklerinin ortaya çıkması veya klinikte kötüleşme olması, anakinranın erken başlatılmasını gerektirebilir (167). Anakinra, kortikosteroidler, IVIG, siklosporin ve etoposidlerin çoğu zaman sadece kortikosteroidlerle kombinasyon halinde hastalığı kontrol edemediğinde MAS tedavisinde etkilidir (3).Anakinra kullanımının sepsis ve MAS özellikleri olan hastalarda daha iyi bir sonuç ile ilişkili olduğu ve enfeksiyon tarafından tetiklendiğinde bile sHLH bağlamında güvenli kullanım için uygun bir sinyal verdiği bildirilmiştir. Refrakter MAS vakalarında, remisyona ulaşmak için günde dört kez 100 mg anakinra dozları gerekebilir. Anakinra romatoloji polikliniklerinde sJIA ve FMF gibi otoinflamatuvar hastalıkların tedavisinde güvenle kullanılmaktadır.

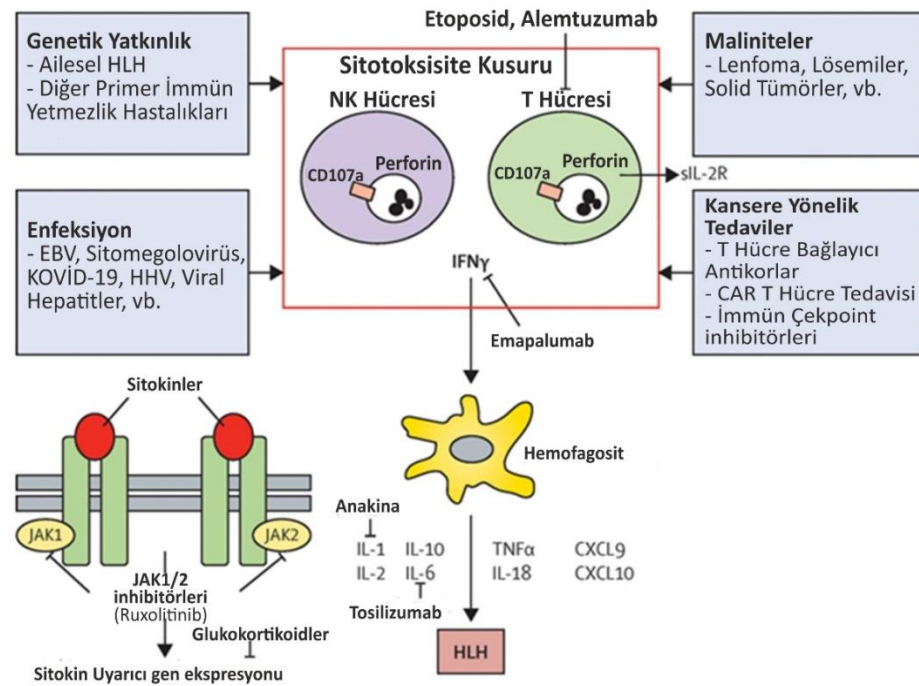
Ritüksimab, genel klinik sonuçları iyileştirir ve EBV ile tetiklenen sHLH/MAS veya EBV'ye bağlı maligniteleri olan hastalarda EBV klirensinin önemli bir parçasıdır (193). Ritüksimabın diğer ilaçlarla kombine şekilde verilmesinin tedavide yeri olabileceği ve Epstein-Barr virüsü (EBV) ile enfeksiyon varlığında EBV viral yükü ve serum ferritin düzeylerini azalttığı ve EBV ile ilişkili HLH'li hastalarda genel klinik sonucu iyileştirdiği gösterilmiştir. Rituximab, T veya NK hücrelerini tüketmediğinden, yanıt veren hastalarda EBV'nin B hücrelerinin önemli bir kısmında bulunduğu varsayılmaktadır. Alternatif olarak, etoposid ve/veya deksametazon uygulaması, T ve NK hücre sayılarını azaltabilir ve bu hücre popülasyonlarında bulunan virüsün temizlenmesini kolaylaştırabilir (193). EBV, antiviral ajanlara zayıf yanıt verir ancak B hücresini hedefleyen monoklonal antikor rituximab kullanılarak hızla tüketilebilen B lenfositlerinde bulunur. Bazı araştırmacılar B-lenfoproliferatif bozuklukları olan

hastalarda hastalık yükünü azaltmadaki etkinliğine dayanarak EBV-HLH'yi tedavi etmek için rituximab kullanımını önermiştir (356, 357).

Hâlihazırda, Baricitinib ve IL-1 veya IL-6 blokerleri gibi JAK inhibitörleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilen COVID-19 vakalarıyla ilişkili ilk MAS vakaları birikmektedir.

Tedavi rejimlerindeki ilerlemelere rağmen, HLH'li çocukların yaklaşık %25 kadarı hastalık progresyonu nedeniyle hematopoietik kök hücre nakline (HSCT) yetişmemektedir. Erişkinlerde allojenik HSCT nadiren bildirilmiştir. Son yıllarda bu bildirimlerin sayısında artış izlenmiştir. Neredeyse tüm primer HLH ve birçok sekonder HLH vakaları hematopoietik kök hücre nakline ihtiyaç duyar. Başarılı HSCT'nin ilk raporu 1986'da rapor edilmiştir (358). Daha sonra bu konu ile ilgili diğer çalışmalar gelmiştir (359-365). Ailesel HLH'de hayatta kalmak ve etkili tedavi için iki adım gereklidir. Birincisi; etkili bir başlangıç ve devam tedavisi, ikincisi; başarılı bir HSCT'dir (365). HLH-94, semptomatik remisyon elde etmede oldukça başarılıdır ve çoğu hastanın HSCT'ye kabul edilmesine izin verir. HSCT öncesi ölüm oranı yaklaşık %20'dir (364). Daha sonra HSCT'nin önemi vurgulanmış ve HLH-94 verilerinin önceki raporunda, doğrulanmış ailesel hastalığı olan hastaların hiçbirinin HSCT olmadan hayatta kalmadığının altı çizilmiştir (364). HLH-94 tedavi protokolü ve ardından HSCT ile tedavi edilen 86 çocuk üzerinde yapılan bir araştırma, eşleştirilmiş kardeş nakillerinde olduğu gibi, eşleştirilmiş akraba olmayan donör nakillerinde benzer sonuçlar bulmuş ve uzun vadeli hastaliksız sağkalımın 3 yılda %70 olduğu gösterilmiştir. Aile haploidentik donör nakilleri veya uyumsuz akraba olmayan nakillerle hayatta kalma yalnızca %50'lik uzun vadeli hastaliksız hayatta kalma ile çok daha az olumlu sonuçlar göstermiştir (365). Sekonder formlar ve MAS daha nadiren transplantasyon gerektirir. Bu durumlarda öncelikle enfeksiyon, malignite, ilaç tedavisi gibi tetikleyici faktörler araştırılmalıdır. pHLH'den farklı olarak, şiddetli sJIA sonucu gelişen MAS nedeniyle hastalar nadiren hemopoietik kök hücre nakline ihtiyaç duyar. Tosilizumab HLH tedavisinde faydalıdır, bununla birlikte ilginç bir şekilde, tosilizumab alan hastalarda da MAS geliştiği bildirilmiştir. Bu vakalarda,

düşük ferritin seviyeleri, hepatomegali sıklığı ve normal CRP gibi MAS'ın klinik ve laboratuvar bulguları, tosilizumab tedavisi altında daha az belirsiz hale gelebilir. COVID-19 sırasında görülen sitokin fırtınası, tosilizumab veya anakinra ile etkili bir şekilde tedavi edilir. HLH'de etyolojiye ve etki mekanizmasına göre verilen tedaviler aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Şekil 5.18).



**Şekil 5.18.** Hemofagositik lenfositik lenfositöz tedavisi için etyolojik faktörler, mekanizma ve tedavi hedefleri (366).

Serebral HLH yaygındır ve semptomlar ense sertliğinden komaya kadar değişir (367, 368). Serebral HLH'de en yaygın laboratuvar bulguları pleositoz ve beyin omurilik sıvısında artmış protein konsantrasyonudur (367). Pediyatrik vakalarda, HLH protokolüne göre sistemik tedavi, genellikle merkezi sinir sistemindeki hemofagitozu azaltır ve intratekal tedavinin eklenmesinin faydalı olduğu gösterilmemiştir (369).

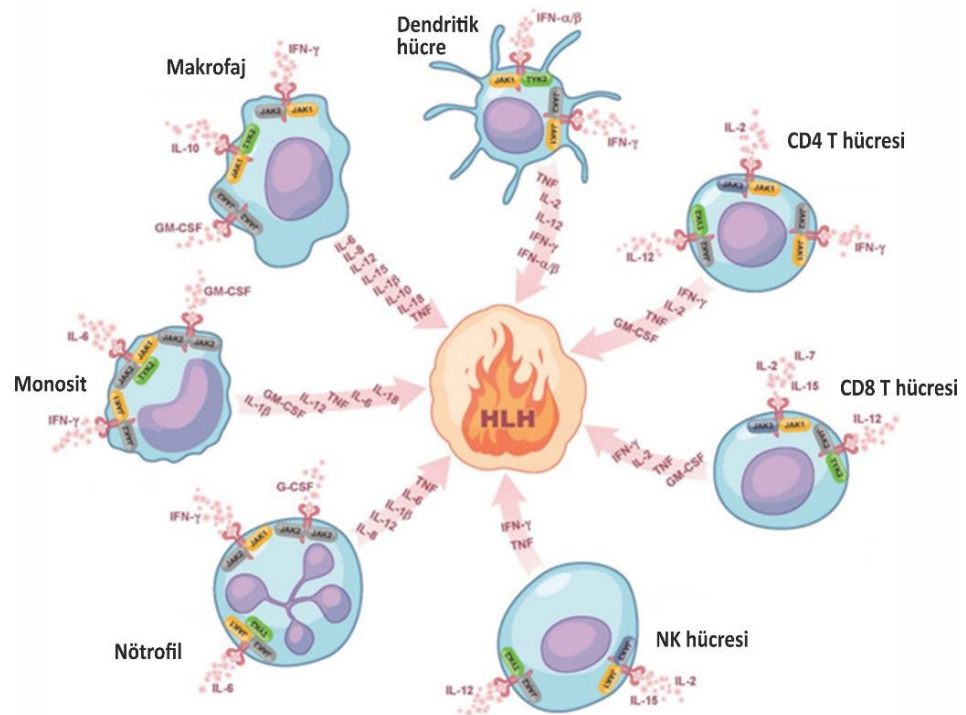
HLH'nin nadir görülmesi ve kısa yaşam süresi nedeniyle, kurtarma tedavileri çeşitli vaka raporlarında tarif edilmiştir, ancak az sayıda büyük çalışma, klinisyenlere refrakter HLH için çok az kanıta dayalı seçenek sunmuştur. Plazmaferez yoluyla sitokinlerin uzaklaştırılmasının, diğer terapiler terapötik etkiye ulaşana kadar hastaları desteklemek için önerilmiştir (370, 371). Alemtuzumab, infliximab ve

daclizumab gibi monoklonal antikorların kullanımı çeşitli olgu sunumlarında anlatılmıştır. Alemtuzumab, çoğu lenfosit, monosit, makrofaj ve dendritik hücrede eksprese edilen CD-52 antijenini hedefler (372, 373). Infliximab TNF'yi hedefler ve daclizumab CD-25'i hedefler. Her ikisi de başarı ile kullanılmıştır (374).

Erişkinlerde görülen sekonder HLH de başlangıç tedavisi için standartların oluşturulması acil bir ihtiyaç olmaya devam etmektedir. AHLH'den farklı olarak, altta yatan/tetikleyici koşulların heterojenliği göz önüne alındığında tek tip bir protokol uygulanması uygun olmayabilir. Bunun yerine, ilişkili durumlara (malignite, enfeksiyon veya otoimmün) göre uyarlanmış farklı tedavi stratejileri uygulamak uygun olacaktır. Bununla birlikte HLH-94 veya HLH-04 rejimleri erişkinler için de standart HLH tedavi stratejilerini oluşturmaktadır. Bu stratejiler hastalığın tedaviye yanıt oranını son birkaç yılda %10'un altından yaklaşık %70'e çıkarmıştır. Glukokortikoidler standarttır ve sitotoksik tedavinin gerekli olduğu düşünülen hastalarda etoposid bazlı HLH-94 ve 2004 protokolleri ile CHOP yaygın olarak kullanılmaktadır. Optimal başlangıç tedavileri ve ayrıca yetişkinlerde tedavi süresi daha fazla araştırma gerektirmektedir (18). Örneğin, pediatrik HLH-2004 protokolünün indüksiyon aşaması, 8 haftalık etoposid bazlı tedaviden oluşur ve bundan sonraki tedavi, gerekirse alloHCT'ye köprü görevi görür. Bununla birlikte, CHOP ile tedavi edilen yetişkinler tipik olarak her 3-4 haftada bir 6-8 kür kullanılmaktadır (18 ila 32 haftalık kemoterapi).

Ruksolitinib, diğer sitokinlerin yanı sıra tip I interferonlar, IFN $\gamma$  ve IL-6'nın sinyalleşmesini bloke eden bir janus kinaz (JAK)1/2 inhibitörüdür. Genetik ve edinilmiş HLH'nin fare modellerinde ruksolitinib, hastalık belirtilerini iyileştirmede etkili olmuştur. Ruksolitinib, IFN- $\gamma$  aşağısında işlev gören hem JAK-1 hem de JAK-2'yi ve ayrıca IL-2, IL-6, IL-10, IL-12 ve GM-CSF gibi HLH ile ilişkili birkaç başka sitokini inhibe eder (Şekil 5.19) (228).





**G-CSF**, granülosit koloni uyarıcı faktör; **GM-CSF**, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör; **HLH**, hemofagositik lenfohistiyoitoz; **IFN- $\alpha/\beta$** , interferon alfa ve beta; **IFN- $\gamma$** , interferon gama; **IL**, interlökin; **JAK**, Janus kinaz; **NK hücresi**, doğal öldürücü hücre; **TNF**, tümör nekroz faktörü; **TYK2**, tirozin-protein kinaz 2 (228).

**Şekil 5.19.** Hemofagositik lenfohistiyoitoz ateşini tetikleyen JAK/STAT sinyalinin rolü. Burada HLH'nin ateşini tetikleyen sitokinleri ve onlarla ilişkili hücre kaynakları gösterilmektedir. Ayrıca bu sitokinlerden hangisinin JAK-ailisi kinazları (JAK1, JAK2, JAK3 veya TYK2) ile ilişkili reseptörlere bağlandığını ve yüzeylerinde eksprese edildiği dendritik hücrelerin, CD4 ve CD8 T hücrelerinin, NK hücrelerinin, nötrofillerin, monositlerin ve makrofajların görselleri gösterilmiştir. Bu JAK'a bağımlı reseptör aracılı sinyal yolları, ruksolitinibin potansiyel hedeflerini temsil eder. Üretilen sitokinlerin çoğunun aynı zamanda hücre aktivasyonunu tetikleyenler olduğuna ve dolayısıyla ileri besleme döngüsünün bir parçası olduğuna dikkat çekilmiştir. Basit olması için, tüm reseptörler benzer şekilde çizilmiş ancak bu şekilde gösterilmeyen tipik olarak kompleksler (örn. GM-CSF) oluşturan bazı reseptörlerin mevcut olduğuna dikkat edilmelidir.

Sonuç olarak, ruksolitinibin yararlı etkilerinin sadece IFN-gamayı hedeflemesinden mi yoksa bunun yerine diğer sitokin sinyal yollarının hedeflenmesinden mi olduğu tam bilinmemektedir. Literatürde, enfeksiyonla ilişkili HLH için kurtarma tedavisi olarak başarılı ruksolitinib kullanımına ilişkin birkaç vaka raporu bulunmaktadır. JAK inhibitörleri; çoklu sitokinleri bloke etme yeteneği,

HLH/MAS hastalarında hızlı etki başlangıcı ve diğer durumlar için mevcut FDA onayı gibi birçok çekici özelliğe sahiptir. Daha fazla veri mevcut olana kadar, bunlar esas olarak HLH/MAS için kurtarıcı ilaçlar olarak kabul edilir ve gelecekte daha geniş kullanım için umut vadetmektedir.

### **5.10. Diğer Tedaviler**

HLH ve MAS spektrum hastalıkları için çeşitli başka terapötik ajanlar kullanılmıştır. Bu ajanlar anti-timosit globulin (ATG), T hücrelerini hedefleyen bir poliklonal immünoglobulindir. AHLH'de ATG'nin önden kullanımı önemli ilk yanıt oranları %73 olarak sonuçlanmış ancak yüksek enfeksiyon ve nüks oranları bildirilmiştir. Şu anda etkinlik hakkında sınırlı bilgi olmasından dolayı MAS ve HLH için kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. Alemtuzumab veya Campath, dolaşımdaki B ve T lenfositlerini ve diğer bağışıklık hücrelerini tüketen bir anti-CD52 antikorudur. Plazmaferez de HLH tedavisi olarak araştırılan başka bir tedavidir.

### **5.11. Sitokin Salınım Sendromuna Yönelik Tedavi Yaklaşımları**

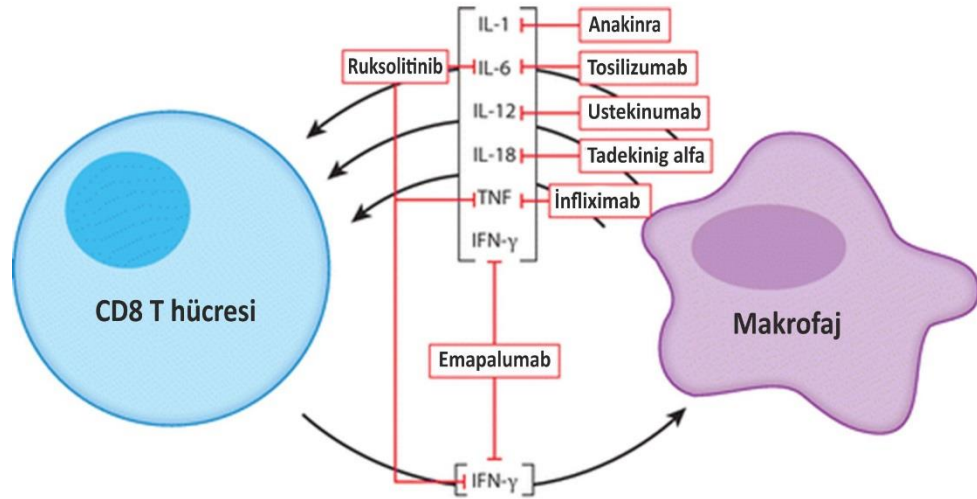
#### **5.11.1. Glukokortikoidler**

Glukokortikoidler (GK) etoposid kadar sitotoksik olmasa da, neredeyse geniş ölçüde immünosupresiftir ve SSS için yaygın olarak kullanılır. Deksametazon, iyi bir MSS penetrasyonuna sahip olduğundan HLH-04 tedavi protokolünün ayrılmaz bir parçasıdır (203). Alternatif olarak, romatologlar rutin olarak HLH-04'ün bir parçası olarak günlük deksametazon dozunun beş katına eşdeğer bir GK olan metilprednizolonu kullanmaktadırlar. GK'ler, sekonder enfeksiyonlar, diabetes mellitus ve hipertansiyon dâhil olmak üzere çok sayıda potansiyel komplikasyona neden olmakla birlikte, GK'ler çoğu etiyolojiye bağlı SSS'nin tedavisi için güçlü bir araçtır.

#### **5.11.2. Sitokin Hedefleyen Tedaviler**

Romatologlar, siklosporin A ile geniş ölçüde sitokinleri hedef alırken (375), SSS tedavisine yönelik olan daha az toksik ve sitokinleri daha çok hedefleyen

yaklaşımların mevcudiyeti, tedavi yaklaşımlarını değiştirmiştir (223). SSS tedavisine yönelik sitokini hedefleyen yeni tedavi ajanları şekil5.20’de gösterilmiştir.



**SSS**; sitokin fırtınası sendromu, **IFN**; interferon, **IL**; interlökin, **TNF**; tümör nekroz faktörü

**Şekil 5.20.** Sitokin salınım sendromunda sitokinleri bloke etmek için potansiyel terapötikler. Bir litik lenfosit (örneğin, CD8 T hücresi) ve bir antijen sunan hücre (örneğin, makrofaj) arasındaki uzun süreli etkileşim, proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin artmasına neden olur. Çeşitli sitokinlere hedefli yaklaşımlar klinik olarak mevcuttur; bazıları (örneğin, tocilizumab, anakinra) çeşitli SSS'ler için daha rutin olarak kullanılmaktadır(198).

Çin'deki, COVID-19'da görülen SSS'nin erken tedavisinde IL-6 inhibisyonunun kullanımı büyük ilgi topladı. İyileştirilmiş COVID-19 sağ kalımına yönelik veriler, GK'lere göre daha az ikna edici olsa da, meta-analizler, özellikle GK ile birlikte uygulanması durumunda fayda sağlar (225). Bununla birlikte, IL-6 blokajı, dirençli hematolojik malignitelerin tedavisiyle ilişkili yatrogenik SSS'nin tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi onayını almıştır (226).

IL-1 blokajı, otoinflamatuvar hastalık sJIA ile ilişkili MAS'lı çocuklara büyük ölçüde fayda sağlarken (83), son klinik deneyler de sJIA MAS için IFN-γ blokajını araştırmaktadır. Anti-IFN-γ monoklonal antikor emapalumabın, organ toksisitesi olmadığı ve muhtemelen etoposid bazlı yaklaşımlardan çok daha az toksik olduğu düşünülmektedir (198, 376).

IFN-  $\gamma$  'yı bloke etmeye yönelik başka bir yaklaşım, JAK inhibisyonudur (228). Birçok inhibitör, IFN- $\gamma$ , IL-6 ve TNF dâhil olmak üzere SSS ile ilişkili çoklu sitokinlerde ortak olan çeşitli reseptör bileşenleri ile ilişkili olan farklı JAK'ları hedefler (377). JAKi, çoklu sitokinlerin sinyalleşmesini inhibe ettiğinden, bu tedavi, geniş ölçüde immünoşüpresif GK'ler ve bireysel olarak hedeflenen sitokin yaklaşımları arasında orta düzeydedir. JAK inhibisyonunun ayrıca COVID-19'da görülen SSS'de iyi gelmektedir (378). Plazmaferez ve sitokin emici filtre teknolojileri gibi sitokin uzaklaştırılmasına yönelik diğer ara yaklaşımlar da COVID-19 da dâhil olmak üzere SSS için araştırılmaktadır (379).

2014 tarihli bir gözden geçirme çalışması, yetişkin HLH ölüm oranının yaklaşık %41 olduğunu belirtmiştir (136). HLH-94, yetişkin HLH'nin tedavisine uygulanabilir olmasına rağmen, aktif faz sırasındaki yanıt oranı, pediyatrik hastalardakinden önemli ölçüde daha düşüktür; bu eşitsizlik, yetişkin HLH'nin daha karmaşık etiyojisine ve çeşitli indükleyici faktörlerine bağlı olabilir. Standart tedaviye yanıt vermeyen hastalar genellikle kontrol edilemeyen hastalık aktivitelerinden ölürlür. Bu nedenle etkili bir kurtarma rejimi keşfetmek, HLH mortalitesini azaltmak için esastır. Şu anda, oybirliğiyle tavsiye edilen bir kurtarma HLH tedavi rejimi yoktur ve birinci basamak tedavi başarısızlığından sonra kurtarma tedavisi ile ilgili küçük örneklem boyutlarına sahip birkaç vaka raporu veya klinik rapor vardır. HLH kurtarma tedavisinde infliximab, daclizumab, anakinra, vincristine, tocilizumab ve diğer ilaçların kullanıldığı bildirilmiştir (380-384).

Çocuklarda ümit verici yeni biyobelirteçler ve tedaviler, yetişkinlerde derhal değerlendirilmelidir (18). Örneğin, interferon gama'nın HLH'deki sitopenilerin ana aracısı olduğu gösterilmiştir (314) ve bir anti-interferon gama antikorunun terapötik potansiyeli, hayvan modellerinde umut vaat etmektedir. Erişkin HLH'nin farklı nedenleri arasında olan maligniteler, özellikle T- veya doğal öldürücü-/T-hücreli lenfoma en kötü prognoza sahipken, otoimmün hastalıkla ilişkili HLH'nin prognozu daha iyidir. Enfeksiyon kaynaklı HLH'de, dirençli EBV enfeksiyonunun tedavisi en zor olanıdır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

2007'de yeniden yayınlanması ile bildirilen yeni kriterlerin yetişkinlerde HLH tanısı için kullanmanın bazı sınırlamaları mevcuttur. Moleküler tanı, yalnızca yetişkinlerde başlayan nadir aHLH vakalarına uygulanabilir olması ve testler yalnızca uzmanlaşmış merkezlerde mevcut olması ve yetişkinlerin farklı tablo ile prezente olması bu kriterlerin uygulanmasını kısıtlamaktadır. Ayrıca, çocukları test etme mantığının bir kısmı, allojenik HCT'nin garanti edildiği hastaları belirlemektir. Ancak HCT'nin yetişkinlerde, özellikle yaşlı yetişkinlerde tolere edilebilirliği ve etkinliği tam olarak anlaşılmamıştır. HScore'un çocuklar için çoğunlukla HLH-2004 kriterlerinden daha yararlı olduğu, yetişkinler için ise en çok hastanın ilk sunumunda yararlı olduğu sonucuna varmışlardır. Bütün bunların sonucunda yetişkinler için hala yeni belirteç ve tanı kriterlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Mümkün olduğu kadar sekonder HLH'nin tedavisine her zaman enfeksiyon, malignite veya otoimmün hastalıklar gibialtta yatan durmu tedavi ederek başlanmalıdır. Bununla birlikte, bazı durumlarda, ilişkili hiperinflamasyonu tedavi etmek de gerekir. Başlangıç tedavisi olarak glukokortikoidlerin verilmesi neredeyse her zaman yetişkin HLH tedavisi için altın standarttır. Siklosporin A da özellikle hastalık seyrinin başlarında kontrendikasyonlarının olmasının yanı sıra etkilerinde çok olmasından, HLH-94 ile önerilen tedavide standart olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, yetişkin ve özellikle yaşlı hastalarda kronik komorbiditeler olması, onları HLH-94 ve HLH-2004 kemoterapisinde sitokin fırtınasının neden olduğu uç organ hasarına karşı daha savunmasız hale getirdiğinden siklosporin A kullanımında dikkatli olunmalıdır. HLH-94 ve HLH-2004 protokollerinde açıklanan allojenik HCT'nin serbest kullanımı yetişkinler için geçerli olmayabilir. Allojenik KİT'in optimal başlangıç tedavisi ve rolü, yetişkinlerde henüz tam net değildir. Deksametazon, etoposid ve siklosporin ile kombine immünokemoterapinin, birkaç hafta içinde hastalık belirtilerinin kontrolünü sağlamada ve sağkalımı uzatmada etkisi olduğu gösterilmiştir.

Etoposid içeren immünokemoterapi, çocukluk çağı EBV-HLH için önerilen bir tedavi haline gelmesine rağmen erişkin vakalar için tedavi sonuçları net değildir.

SAVP, malign lenfoma ile ilişkili HLH'yi tedavi etmek için etkili bir araç olarak kabul edilebilir. EBV-HLH için immünsüpresif ajanlar (siklofosfamid, vinkristin ve prednizolon) erken ölüme neden olan hipersitokinemiye azaltabilir ve adriamisin gibi sitotoksik bir ajan EBV ile enfekte hemofagositik hücreleri öldürebilir.

Anakinra sJIA ile tetiklenen sHLH/MAS tedavisinde ön saflarda yer almaktadır ve yoğun bakım ortamında erişkin sHLH/MAS'ta umut vadetmektedir.

Ritüksimabın diğer ilaçlarla kombine şekilde verilmesinin tedavide yeri olabileceği ve Epstein-Barr virüsü (EBV) ile enfeksiyon varlığında EBV viral yükü ve serum ferritin düzeylerini azalttığı ve EBV ile ilişkili HLH'li hastalarda genel klinik sonucu iyileştirdiği gösterilmiştir.

Erişkinlerde allojenik HSCT nadiren bildirilmiştir. Son yıllarda bu bildirimlerin sayısında artış izlenmiştir. Neredeyse tüm primer HLH ve birçok sekonder HLH vakaları hematopoietik kök hücre nakline ihtiyaç duyar.

Alemtuzumab, infliximab ve daclizumab gibi monoklonal antikorların kullanımı çeşitli olgu sunumlarında anlatılmıştır.

Erişkin ve pediyatrik hemofagositik lenfohistiyozis sendromları aşağıdaki tabloda özet şekilde kıyaslanmıştır (Tablo 6.1).

**Tablo 6.1.** Erişkin ve pediatrik hemofagositik lenfositozis sendromlarının kıyaslanması

| Hastalık                 | Erişkin HLH   | Pediatrik HLH   | Ortak Özellik   |
|--------------------------|---|---|---|
| <b>Terminolojisi</b>     | Kazanılmış/Sekonder/Reaktif/  | Doğuştan/Primer/Genetik/AİS   |   |
| <b>Görüldüğü yaş</b>     | Genellikle erişkinlerde ve ergenlerde   | Genellikle bebeklerde<br>Bazen ergenlerde<br>Nadiren erişkinlerde   | Erişkinlerde görülmesi  |
| <b>Epidemiyoloji</b>     | Tam bilinmiyor  | 1-225/300.000   |   |
| <b>Patogenez</b>         | İmmün homeostazi bozan sitotoksik T hücrelerinin ve makrofajların kontrolsüz aktivasyonuna yol açan enfeksiyonlar, otoimmün/otoinflamatuar hast. ve maliniteler | Lenfositlerin ve doğal öldürücü hücrelerin sitotoksik mekanizmasını bozan genetik kusurlar  | -Granül aracılı sitotoksikite kusuru<br>-proinflamatuvar sitokinlerin IFN-gamma, TNF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-10 ile aşırı üretimi |
| <b>Tanı</b>              | HLH-2004 kriterleri   | HLH-94 ve HLH-2004 kriterleri   | HLH-2004 kriterleri   |
| <b>Klinik Özellikler</b> | Eritematöz döküntüler, ödem, peteşi veya purpura gibi spesifik olmayan deri tutulumu  |   | Çok benzer klinik   |
| <b>Tedavi</b>            | Öncelikle tetikleyen faktörlerin tedavisi<br>- Kortikosteroid (hemen hemen tüm hastalarda)<br>Dirençli vakalarda<br>- IVIG<br>- Siklosporin A<br>- Ritixumab    | HLH-94 Protokolü<br>- Dexametazon<br>- Etoposid<br>- Siklosporin<br>- İntratekal Metotrexat (SSS tutulumu olduğunda)<br>- Hemopoetik kök hücre transplantasyonu | Kortikosteroid başlangıç tedavisi   |
| <b>Prognoz</b>           | Pediatrik gruba göre iyi (tetikleyici faktöre bağlı olmak koşulu ile)   | Erişkin gruba göre kötü   |   |

Sonuç olarak; Erişkinlerdeki hemofagositik sendromlar ile ilgili yayınlar; son yıllarda giderek ivme kazanmıştır. Bununla birlikte, prospektif olarak toplanan, çok merkezli çalışmalar yetersizdir. Erişkinlerdeki tanı ve tedavinin çoğu hala pediatrik verilere dayanılarak yapılmaktadır. Çocuklarda ailesel HLH'nin tedavisi, hastalığın teşhisine ve bunun sitotoksik tedavisi ile birlikte serbest alloKİT ile agresif tedavisine dayanmaktadır. Yetişkinlerde, çalışmaların çoğu edinilmiş bağışıklık düzensizliği ile ilişkili sekonder HLH'yi tanımlar ve farklı klinik ve laboratuvar özellikleri ile karşımıza çıkabilir. Allojenik KİT'in optimal başlangıç tedavisi ve rolü, yetişkinlerde daha fazla araştırma gerektirir. Gelecekteki araştırmalar için öncelikler, yetişkinlere özgü bu hastalık yönlerini barındıran ve aynı zamanda pediatrik HFS/HLH'deki yeni keşifleri hızla değerlendiren ve birleştiren teşhis kriterlerinin ve tedavi protokollerinin geliştirilmesini içerir.

Erişkinlerde görülen sekonder HLH'de başlangıç tedavisi için standartların oluşturulması acil bir ihtiyaç olmaya devam etmektedir. AHLH'den farklı olarak, alta yatan/tetikleyici koşulların heterojenliği göz önüne alındığında tek tip bir protokol uygulanması uygun olmayabilir. Bunun yerine, ilişkili durumlara (malignite, enfeksiyon veya otoimmün) göre uyarlanmış farklı tedavi stratejileri uygulamak uygun olacaktır. Bununla birlikte HLH-94 veya HLH-04 rejimleri erişkinler için de standart HLH tedavi stratejilerini oluşturmaktadır. Bu rejimde glukokortikoidler standarttır ve sitotoksik tedavinin gerekli olduğu düşünülen hastalarda etoposid bazlı HLH-94 ve 2004 protokolleri ile CHOP yaygın olarak kullanılmaktadır. Optimal başlangıç tedavileri ve ayrıca yetişkinlerde tedavi süresi daha fazla araştırma gerektirmektedir. HLH-94, yetişkin HLH'nin tedavisine uygulanabilir olmasına rağmen, aktif faz sırasındaki yanıt oranı, pediatrik hastalardakinden önemli ölçüde daha düşüktür. Standart tedaviye yanıt vermeyen hastalar genellikle kontrol edilemeyen hastalık aktivitelerinden ölürlür. Bu nedenle, etkili bir kurtarma rejimi keşfetmek, HLH mortalitesini azaltmak için esastır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Lmizkowsky P. Histiocytosis Syndromes. In: Lanzkowsky P, ed. Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. 2nd ed. New York. Clurclii/1 Livingstone. 1995;493-511.
2. Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Arch Pathol Lab Med. 2022 Apr 1;146(4):507-519. doi: 10.5858/arpa.2020-0802-RA
3. Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, Greco R, Badoglio M, Labopin M et al. Diagnosis and Management of Secondary HLH/MAS Following HSCT and CAR-T Cell Therapy in Adults; A Review of the Literature and a Survey of Practice Within EBMT Centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). Front Immunol. 2020 Mar 31;11:524. doi: 10.3389/fimmu.2020.00524.
4. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2020 Apr 16;135(16):1332-1343. doi: 10.1182/blood.2019000936.
5. Scott RB, Robb-Smith AHT. Histiocytic medullary reticulosis. Lancet. 1939;234:194-198.
6. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. Arch Dis Child 1952;27:519-25.
7. Chandra P, Chaudhery SA, Rosner F, Kagen M. Transient histiocytosis with striking phagocytosis of platelets, leukocytes, and erythrocytes. Arch Intern Med 1975;135:989-9.
8. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH Jr, Simmons RL et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer. 1979 Sep;44(3):993-1002. doi: 10.1002/1097-0142(197909)44:3<993::aid-cncr2820440329>3.0.co;2-5.
9. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr. 1983;140(3):221-30.
10. Gencik A., Signer E., Muller H. (1984) Genetic analysis of Familial Erythrophagocytic Lymphohistiocytosis. European Journal of Pediatrics, 142, 248-252.
11. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. J Pediatr 1985;106:561-6.
12. Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1988;67:369-88.
13. Stephan JL, Zeller J, Hubert P, Herbelin C, Dayer JM, Prieur AM. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. Clin Exp Rheumatol 1993;11:451-6.

- 14.** Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E (2016) Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int* 58:817–825.
- 15.** Janka GE (2019) History of hemophagocytic lymphohistiocytosis. In: Cronand RQ, Behrens EM (eds) *Cytokine storm syndrome*. Springer Nature, Switzerland, pp 3–16,
- 16.** Silverman DE (2019) The history of macrophage activation syndrome in autoimmune diseases. In: Cronand RQ, Behrens EM (eds) *Cytokine storm syndrome*. Springer Nature, Switzerland, pp 17–30.
- 17.** Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Türköz Sucak G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021 Jan;41(1):7-18. doi: 10.1007/s00296-020-04636-y.
- 18.** Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AY, Chen LY Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev*. 2016 Nov;30(6):411-420. doi: 10.1016/j.blre.2016.05.001.
- 19.** Bodley Scott R., Smith AHT. Histiocytic medullary reticulocytosis. *Lancet* (1939), pp. 234519-234525.
- 20.** Jaffe E.S. Anaplastic large cell lymphoma: the shifting sands of diagnostic hematopathology. *Mod Pathol*, 14(3)(2001), pp. 219-228.
- 21.** Winkelmann R.K., Bowie E.J. Hemorrhagic diathesis associated with benign histiocytic, cytophagic panniculitis and systemic histiocytosis. *Arch Intern Med*, 140 (11) (1980), pp. 1460-1463.
- 22.** Janka G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: when the immune system runs amok. *Klinische Padiatrie*. 2009;221(5):278–285).
- 23.** Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis *Acta Paediatr Scand*, 80 (4) (1991a), pp. 428-435.
- 24.** Ishii E, Ohga S, Tanimura M, Imashuku S, Sako M, Mizutani S et al. Clinical and epidemiologic studies of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. Japan LCH Study Group. *Med Pediatr Oncol*. 1998 May;30(5):276-83. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199805)30:5<276::aid-mpo3>3.0.co;2-c.
- 25.** Gürgey A, Göğüş S, Ozyürek E, et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children *Pediatr Hematol Oncol*, 20(5)(2003), pp. 367-371,
- 26.** Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118(15):4041–52.
- 27.** Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood* 2015;125(19):2908–14.
- 28.** Balakumar N, Sendi P, Totapally BR. Epidemiology and Outcomes of Neonatal Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Pediatr*. 2022 Apr 26;10:848004. doi: 10.3389/fped.2022.848004.

- 29.** Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*. 2007 Jul;86(1):58-65. doi: 10.1532/IJH97.07012.
- 30.** Machaczka M, Vaktnäs J, Klimkowska M, Hägglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma*. 2011;52 (4): 613-619.
- 31.** Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med*. 2014 Nov;127(11):1118-1125. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.034. Epub 2014 May 14.
- 32.** La Rosée P First prospective clinical trial in adult HLH. *Blood*, 126 (19) (2015), pp. 2169-2171,
- 33.** Sano H, Kobayashi R, Tanaka J, Hashino S, Ota S, Torimoto Y et al. Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma-associated haemophagocytic syndromes: a multicentre study. *Br J Haematol*. 2014 Jun;165(6):786-92. doi: 10.1111/bjh.12823. Epub 2014 Mar 10.
- 34.** Delavigne K, Bérard E, Bertoli S, Corre J, Duchayne E, Demur C et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Haematologica*. 2014 Mar;99(3):474-80. doi: 10.3324/haematol.2013.097394. Epub 2013 Oct 18.
- 35.** Stephan F, Thioliere B, Verdy E, Tulliez M. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis* 1997;25(5):1159–64.
- 36.** Beutel G, Wiesner O, Eder M, Hafer C, Schneider AS, Kielstein JT et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. *Crit Care*. 2011;15(2):R80. doi: 10.1186/cc10073. Epub 2011 Mar 2. PMID: 21366922;
- 37.** Yıldız H, Van Den Neste E, Defour P. J, Danse E Yombi JC. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review [published online January 14, 2020 QJM. doi:10.1093/qjmed/hcaa01134
- 38.** Henter JI, Elinder G, Söder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. (1991b) Dec 1;78(11):2918-22.
- 39.** Aricò M, Janka G, Fischer A, Henter J I, Blanche S, Elinder G et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia*. 1996 Feb;10(2):197-203.
- 40.** Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science*. 1999 Dec 3;286(5446):1957-9. doi: 10.1126/science.286.5446.1957

- 41.** Molleran Lee S, Villanueva J, Sumegi J, Zhang K, Kogawa K et al. Characterisation of diverse PRF1 mutations leading to decreased natural killer cell activity in North American families with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Med Genet.* 2004 Feb;41(2):137-44. doi: 10.1136/jmg.2003.011528.
- 42.** Mancebo E, Allende LM, Guzmán M, Paz-Artal E, Gil J, Urrea-Moreno R et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in an adult patient homozygous for A91V in the perforin gene, with tuberculosis infection. *Haematologica.* 2006 Sep;91(9):1257-60.
- 43.** Lee WI, Chen SH, Hung IJ, Yang CP, Jaing TH, Chen CJ et al. Clinical aspects, immunologic assessment, and genetic analysis in Taiwanese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Jan;28(1):30-4. doi: 10.1097/INF.0b013e3181813592.
- 44.** Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med.* 2012;63:233–246.
- 45.** Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, Certain S, Bacq D, Dumont C et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell.* 2003 Nov 14;115(4):461-73. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00855-9.
- 46.** Voskoboinik, I., Smyth, M. & Trapani, J. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 6, 940–952 (2006).
- 47.** zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, Koch F, Grieve S, Pagel J et al. 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 Oct;85(4):482-92. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.09.005.
- 48.** Côte M, Ménager MM, Burgess A, Mahlaoui N, Picard C, Schaffner C et al. Munc18-2 deficiency causes familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patient NK cells. *J Clin Invest.* 2009 Dec;119(12):3765-73. doi: 10.1172/JCI40732. Epub 2009 Nov 2.
- 49.** Rosado FGN, Kim AS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Clin Pathol.* 2013; 139 (6): 713– 727. doi:10.1309/AJCP4ZDKJ4ICOUAT.
- 50.** Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities. *Br J Haematol.* 2016 Jul;174(2):203-17. doi: 10.1111/bjh.14147.
- 51.** Cetica V., Sieni E., Pende D., Danesino C., De Fusco C., Locatelli F. Et al. (2016) Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: report on 500 patients from the Italian registry. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137, 188– 196.
- 52.** Sieni E., Cetica V., Hackmann Y., Coniglio M.L., Da Ros M., Ciambotti B et al. (2014) Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: when rare diseases shed light on immune system functioning. *Frontiers in Immunology*, 5, 1– 19.

- 53.** de Saint Basile G., Sepulveda F.E., Maschalidi S. & Fischer A. (2015) Cytotoxic granule secretion by lymphocytes and its link to immune homeostasis. *F1000Research*, 4, 930– 938.
- 54.** Janka G.E. & Lehmborg K. (2014) Hemophagocytic syndromes - An update. *Blood Reviews*, 28, 135– 142
- 55.** Nakamura L., Bertling A., Brodde M.F., Zur Stadt U., Schulz A.S., Ammann S. Et al. (2015) First characterization of platelet secretion defect in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 (FHL-3). *Blood*, 125, 412– 4
- 56.** D'Orlando O., Zhao F., Kasper B., Orinska Z., Müller J., Hermans-Borgmeyer, I. Et al. (2013) Syntaxin 11 is required for NK and CD8+ T-cell cytotoxicity and neutrophil degranulation. *European Journal of Immunology*, 43, 194– 208.
- 57.** Tang B.L. (2015) A unique SNARE machinery for exocytosis of cytotoxic granules and platelets granules. *Molecular Membrane Biology*, 32, 1464– 5203.
- 58.** Zhang S., Ma D., Wang X., Celkan T., Nordenskjöld M., Henter J.I. et al. (2008b) Syntaxin-11 is expressed in primary human monocytes/macrophages and acts as a negative regulator of macrophage engulfment of apoptotic cells and IgG-opsonized target cells. *British Journal of Haematology*, 142, 469– 479.
- 59.** Hackmann Y., Graham S.C., Ehl S., Honing S., Lehmborg K., Arico M. Et al. (2013) Syntaxin binding mechanism and disease-causing mutations in Munc18-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, E4482– E4491
- 60.** Pagel J., Beutel K., Lehmborg K., Koch F., Maul-Pavicic A., Rohlf A.-K. Et al. (2012) Distinct mutations in STXBP2 are associated with variable clinical presentations in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5). *Blood*, 119, 6016– 24.
- 61.** Kostova, E.B., Beuger, B.M., Veldhuis, M., van der Werff ten Bosch, J., Kühnle, I., van den Akker, E. Et al. (2015) Intrinsic defects in erythroid cells from familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 patients identify a role for STXBP2/Munc18-2 in erythropoiesis and phospholipid scrambling. *Experimental Hematology*, 43, 1072– 1076.
- 62.** Ohadi M, Lalloz MR, Sham P, Zhao J, Dearlove AM, Shiach C et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet*. 1999 Jan;64(1):165-71. doi: 10.1086/302187.
- 63.** Dotta, L., Parolini, S., Prandini, A., Tabellini, G., Antolini, M., Kingsmore, S.F. & Badolato, R. (2013) Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculo-cutaneous albinism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8, 168– 177.
- 64.** Usmani, G.N., Woda, B.a. & Newburger, P.E. (2013) Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *British Journal of Haematology*, 161, 609– 622.

- 65.**Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet.* 2000 Jun;25(2):173-6. doi: 10.1038/76024.
- 66.**Ajitkumar A, Yarrarapu SNS, Ramphul K. Chediak-Higashi Syndrome. 2023 Feb 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
- 67.**Yoshiyama M, Kounami S, Nakayama K, Okutani T, Aoyagi N, Yoshikawa N. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 gene polymorphisms in Japanese children with infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Haematol.* 2010;123(3):186–190.
- 68.**Enders, A., Zieger, B., Schwarz, K., Yoshimi, A., Speckmann, C., Knoepfle E.-M. Et al. (2006) Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. *Blood*, 108, 81– 7.
- 69.**Jessen B, Bode SF, Ammann S, Chakravorty S, Davies G, Diestelhorst J et al. The risk of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type 2. *Blood.* 2013 Apr 11;121(15):2943-51. doi: 10.1182/blood-2012-10-463166. Epub 2013 Feb 12.
- 70.** Tangye SG. XLP: clinical features and molecular etiology due to mutations in SH2D1A encoding SAP. *J Clin Immunol.* 2014 Oct;34(7):772-9. doi: 10.1007/s10875-014-0083-7. Epub 2014 Aug 2).
- 71.** Palendira U, Low C, Chan A, Hislop AD, Ho E, Phan TG. Et al. Molecular pathogenesis of EBV susceptibility in XLP as revealed by analysis of female carriers with heterozygous expression of SAP. *PLoS Biol.* 2011 Nov;9(11):e1001187. doi: 10.1371/journal.pbio.1001187. Epub 2011 Nov 1)
- 72.**Mudde ACA, Booth C, Marsh RA. Evolution of Our Understanding of XIAP Deficiency. *Front Pediatr.* 2021 Jun 17;9:660520. doi: 10.3389/fped.2021.660520)
- 73.**Zhang, K., Jordan, M.B., Marsh, R.A., Johnson, J.A., Kissell, D., Meller J. Et al. (2011) Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood*, 118, 5794– 5798.
- 74.**Zhang, K., Chandrakasan, S., Chapman, H., Valencia, C.A., Husami, A., Kissell D., et al.(2014a) Synergistic defects of different molecules in the cytotoxic pathway lead to clinical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 124, 1331– 4.
- 75.**Jessen, B., Maul-Pavicic, A., Ufheil, H., Vraetz, T., Enders, A., Lehmborg, K. et al.(2011) Subtle differences in CTL cytotoxicity determine susceptibility to hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice and humans with Chediak-Higashi syndrome. *Blood*, 118, 4620– 9.
- 76.** Jessen, B., Kögl, T., Sepulveda, F.E., de Saint Basile, G., Aichele, P. & Ehl, S. (2013b) Graded defects in cytotoxicity determine severity of hemophagocytic lymphohistiocytosis in humans and mice. *Frontiers in Immunology*, 4, e448.
- 77.**Horne, A., Ramme, K.G., Rudd, E., Zheng, C., Wali, Y., Al-Lamki, Z. Et al. (2008) Characterization of PRF1, STX11 and UNC13D genotype-phenotype correlations in

familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *British Journal of Haematology*, 143, 75–83.

**78.** Sepulveda FE, Debeurme F, Ménasché G, Kurowska M, Côte M, Pachlopnik Schmid J. et al. Distinct severity of HLH in both human and murine mutants with complete loss of cytotoxic effector PRF1, RAB27A, and STX11. *Blood*. 2013 Jan 24;121(4):595-603. doi: 10.1182/blood-2012-07-440339. Epub 2012 Nov 16.

**79.** George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014 Jun 12;5:69-86. doi: 10.2147/JBM.S46255.

**80.** Schneider EM, Lorenz I, Walther P, Janka-Schaub GE. Natural killer deficiency: a minor or major factor in the manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis? *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:680–3.

**81.** Emminger W, Zlabinger GJ, Fritsch G, Urbanek R. CD14(dim)/CD16(bright) monocytes in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Immunol* 2001;31:1716–9.

**82.** Goldberg J, Nezelof C. Lymphohistiocytosis: a multi-factorial syndrome of macrophagic activation clinico-pathological study of 38 cases. *Hematol Oncol* 1986;4:275–89.

**83.** Fleming MD, Pinkus JL, Fournier MV, Alexander SW, Tam C, Loda M. Et al. Coincident expression of the chemokine receptors CCR6 and CCR7 by pathologic Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2003 Apr 1;101(7):2473-5. doi: 10.1182/blood.V101.7.2473. Erratum in: *Blood*. 2003 Nov 15;102(10):3477.

**84.** Kereveur A, McIlroy D, Samri A, Ksenhendler E, Clauvel JP, Autran B. Up-regulation of adhesion and MHC molecules on splenic monocyte/macrophages in adult haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 1999;104:871–7.

**85.** Fischer A., Virelizier J., Arenzana-Seisdedos F., Perez N., Nezelof, C. & Griscelli, C. (1985) Treatment of four patients with erythrophagocytic lymphohistiocytosis by a combination of epipodophyllotoxin, steroids, intrathecal methotrexate and cranial irradiation. *Pediatrics*, 76, 263±270  
Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases: a perspective. *Nat Immunol*. 2004;5:23–30.

**86.** Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:178–183.

**87.** Schneider EM, Lorenz I, Muller-Rosenberger M, Steinbach G, Kron M, Janka-Schaub GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytotoxicity but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis. *Blood*. 2002;100(8):2891–2898.

**88.** Marcenaro S, Gallo F, Martini S, Santoro A, Griffiths GM, Aricó M. Et al. Analysis of natural killer-cell function in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL): defective CD107a surface expression heralds Munc13-4 defect and discriminates between genetic subtypes of the disease. *Blood*. 2006 Oct 1;108(7):2316-23. doi: 10.1182/blood-2006-04-015693. Epub 2006 Jun 15.

- 89.**Feldmann J, Le Deist F, Fischer A, de Saint Basile G. [Munc13-4 is essential for cytolytic granule fusion]. *Med Sci (Paris)* 2004;20:144-6.
- 90.**Baetz K, Isaaz S, Griffiths GM. Loss of cytotoxic T lymphocyte function in Chediak-Higashi syndrome arises from a secretory defect that prevents lytic granule exocytosis. *J Immunol* 1995;154:6122-31.
- 91.**Henter JI, Elinder G, Söder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* (1991b) Dec 1;78(11):2918-22.
- 92.**Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1993; 15 (1): 92- 98. doi:10.1097/00043426-199302000-00012.
- 93.**Selleri C, Sato T, Anderson S, Young NS, Maciejewski JP. Interferon- $\gamma$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  suppress both early and late stages of hematopoiesis and induce programmed cell death. *J Cell Physiol.* 1995; 165 (3): 538- 546. doi:10.1002/jcp.1041650312.
- 94.**Kuriyama T, Takenaka K, Kohno K, et al Engulfment of hematopoietic stem cells caused by down-regulation of CD47 is critical in the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2012; 120 (19): 4058- 4067. doi:10.1182/blood-2012-02-408864.
- 95.**Hansmann M.L., Rontogianni D., Janka-Schaub G., Wacker H.H., Hinkeldey K. & Radzun, H.J. (1989) Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis macrophages showing immunohistochemical properties of activated macrophages and T-accessory cells. *Pediatric Hematology and Oncology*, 6, 237±246.
- 96.**Burgio, G.R., Aricoj, M., Marconi, M., Lanfranchi, A., Caselli, D. & Ugazio, A.G. (1990) Spontaneous NBT reduction by monocytes as a marker of disease activity in children with histiocytosis. *British Journal of Haematology*, 74, 46 ±50.
- 97.**Perez N., Virelizier, Arenzana-Seisdedos J., Fischer F., A. & Griscelli C., (1984) Impaired natural killer activity in lymphohistiocytosis syndrome. *Journal of Pediatrics*, 104, 569±573.
- 98.**Aricò M, Nespoli L, Maccario R, Montagna D, Bonetti F, Caselli D. & Burgio G.R. (1988) Natural cytotoxicity impairment in Familial Haemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Archives of Childhood Diseases*, 63, 292±296.
- 99.**Behrens EM, Canna SW, Slade K, Rao S, Kreiger PA, Paessler M, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *J Clin Invest.* 2011 Jun;121(6):2264-77. doi: 10.1172/JCI43157. Epub 2011 May 16. PMID: 21576823;
- 100.**Strippoli, R., Carvello, F., Scianaro, R., De Pasquale, L., Vivarelli, M., Petrini, S., et al. Amplification of the response to Toll-like receptor ligands by prolonged exposure to interleukin-6 in mice: implication for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (5): 1680- 1688. doi:10.1002/art.33496.



- 101.** Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol. Cell.* 2002;10:417–426. doi: 10.1016/S1097-2765(02)00599-3,
- 102.** Kanneganti T.D. Intracellular innate immune receptors: Life inside the cell. *Immunol. Rev.* 2020;297:5–12. doi: 10.1111/imr.12912].
- 103.** Ding J., Wang K., Liu W., She Y., Sun Q., Shi J., et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family. *Nature.* 2016;535:111–116. doi: 10.1038/nature18590,
- 104.** Liu X., Zhang Z., Ruan J., Pan Y., Magupalli V.G., Wu H., et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature.* 2016;535:153–158. doi: 10.1038/nature18629,
- 105.** Place D.E., Kanneganti T.D. Cell death-mediated cytokine release and its therapeutic implications. *J. Exp. Med.* 2019;216:1474–1486. doi: 10.1084/jem.20181892].
- 106.** Sundaram B, Kanneganti TD. Advances in Understanding Activation and Function of the NLRC4 Inflammasome. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 21;22(3):1048. doi: 10.3390/ijms22031048.
- 107.** Man S.M., Kanneganti T.D. Regulation of inflammasome activation. *Immunol. Rev.* 2015;265:6–21. doi: 10.1111/imr.12296,
- 108.** Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: Mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16:407–420. doi: 10.1038/nri.2016.58].
- 109.** Poyet JL, Srinivasula SM, Tnani M, Razmara M, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES. Identification of Ipaf, a human caspase-1-activating protein related to Apaf-1. *J Biol Chem.* 2001;276:28309–13.
- 110.** Gutierrez O, Pipaon C, Fernandez-Luna JL. Ipaf is upregulated by tumor necrosis factor-alpha in human leukemia cells. *FEBS Lett.* 2004;568:79–82.
- 111.** Sadasivam S, Gupta S, Radha V, Batta K, Kundu TK, Swarup G. Caspase-1 activator Ipaf is a p53-inducible gene involved in apoptosis. *Oncogene.* 2005;24:627–36.
- 112.** Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, Brooks SR, Marrero B, Liu Y et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet.* 2014 Oct;46(10):1140-6. doi: 10.1038/ng.3089. Epub 2014 Sep 14.
- 113.** Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, Stiegler AL, Loring E, Choi M. Et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet.* 2014 Oct;46(10):1135-1139. doi: 10.1038/ng.3066. Epub 2014 Sep 14.
- 114.** Duncan JA, Canna SW. The NLRC4 Inflammasome. *Immunol Rev.* 2018 Jan;281(1):115-123. doi: 10.1111/imr.12607.
- 115.** Li H., Pohler U., Strehlow I., Hertig S., Baccharini M., Emmen-dorffer A. Et al. (1994) Macrophage precursor cells produce perforin and perform Yac-1lytic

activity in response to stimulation with interleukin-2 *Journal of Leukocyte Biology*, 56, 117±123.

**116.** Berthou C., Marolleau J.P., Lafaurie C., Soulie, A., Dal Cortivo, L., Bourge, J.F. et al. (1995) Granzyme B and perforin lytic proteins are expressed in CD34 peripheral blood progenitor cells mobilized by chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*, 86, 3500±3506. Gasque.

**117.** Jones P., Singhrao J., S.K. & Morgan B., (1998) Identification of an astrocyte cell population from human brain that expresses perforin, a cytotoxic protein implicated in immune defense. *Journal of Experimental Medicine*, 187, 451±460.

**118.** Motyka B, Korbitt G, Pinkoski MJ, Heibin JA, Caputo A, Hobman M et al. Mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor is a death receptor for granzyme B during cytotoxic T cell-induced apoptosis. *Cell*. 2000 Oct 27;103(3):491-500. doi: 10.1016/s0092-8674(00)00140-9.

**119.** Pham CT, Ley TJ. Dipeptidyl peptidase I is required for the processing and activation of granzymes A and B in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jul 20;96(15):8627-32. doi: 10.1073/pnas.96.15.8627

**120.** Davis JE, Smyth MJ, Trapani JA. Granzyme A and B-deficient killer lymphocytes are defective in eliciting DNA fragmentation but retain potent in vivo anti-tumor capacity. *Eur J Immunol*. 2001 Jan;31(1):39-47. doi: 10.1002/1521-4141(200101)31:1<39::aid-immu39>3.0.co;2-1.

**121.** Osińska I, Popko K, Demkow U. Perforin: an important player in immune response. *Cent Eur J Immunol*. 2014;39(1):109-15. doi: 10.5114/ceji.2014.42135. Epub 2014 Apr 17.

**122.** Shresta S, Pham CT, Thomas DA, Graubert TA, Ley TJ . How do cytotoxic lymphocytes kill their targets? *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 581–587.

**123.** Julie A. Spicer, Kristiina M. Huttunen, Jiney Jose, Ivo Dimitrov, Hedieh Akhlaghi et al. Small Molecule Inhibitors of Lymphocyte Perforin as Focused Immunosuppressants for Infection and Autoimmunity *Journal of Medicinal Chemistry* 2022 65 (21), 14305-14325. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c01338)

**124.** Le Saux, G.; Schwartzman, M. Advanced Materials and Devices for the Regulation and Study of NK Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 646.)

**125.** Griffiths GM . Endocytosing the death sentence. *J Cell Biol* 2003; 160: 155–156.

**126.** Cullen, S., Martin, S. Mechanisms of granule-dependent killing. *Cell Death Differ* 15, 251–262 (2008).

**127.** Voskoboinik, I., Whisstock, J. & Trapani, J. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol* 15, 388–400 (2015).

**128.** Voskoboinik I, Smyth MJ, Trapani JA. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol*, 6 (12) (2006), pp. 940-952, de Saint Basile G, Ménasché G, Fischer A. Molecular mechanisms of biogenesis and exocytosis of cytotoxic granules. *Nat Rev Immunol*, 10 (8) (2010), pp. 568-579.

- 129.**Ivanova ME, Lukoyanova N, Malhotra S, Topf M, Trapani JA, Voskoboinik I et al. The pore conformation of lymphocyte perforin. *Sci Adv.* 2022 Feb 11;8(6):eabk3147. doi: 10.1126/sciadv.abk3147. Epub 2022 Feb 11
- 130.**Grom AA, Villanueva J, Lee S, Goldmuntz EA, Passo MH, Filipovich A. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr.* 2003 Mar;142(3):292-6. doi: 10.1067/mpd.2003.110,
- 131.**Sullivan KE, Delaat CA, Douglas SD, Filipovich AH. Defective natural killer cell function in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and in first degree relatives. *Pediatr Res.* 1998 Oct;44(4):465-8. doi: 10.1203/00006450-199810000-00001. PMID: 9773832
- 132.**Vastert SJ, van Wijk R, D'Urbano LE, de Vooght KM, de Jager W, Ravelli A. Et al. Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Mar;49(3):441-9. doi: 10.1093/rheumatology/kep418. Epub 2009.
- 133.**Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, Gilmour KC, Ufheil H, Vraetz T. Et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood.* 2012 Mar 22;119(12):2754-63. doi: 10.1182/blood-2011-08-374199. Epub 2012 Jan 31.
- 134.**Tuomela K, Ambrose AR, Davis DM. Escaping Death: How Cancer Cells and Infected Cells Resist Cell-Mediated Cytotoxicity. *Front Immunol.* 2022 Mar 23;13:867098. doi: 10.3389/fimmu.2022.867098.
- 135.**Atteritano, M., David, A., Bagnato, G., Beninati, C., Frisina, A., Iaria, C. & Cascio, A. (2012) Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16, 1414– 24.
- 136.**Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014;383(9927):1503–1516.
- 137.**Kasahara, Y., Yachie, A., Takei, K., Kanegane, C., Okada, K., Ohta, K., et al. (2001) Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Blood*, 98, 1882– 1888.
- 138.**Teramura, T., Tabata, Y., Yagi, T., Morimoto, A., Hibi, S. & Imashuku, S. (2002) Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus genome copy number in patients with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leukemia and Lymphoma*, 43, 173– 179.
- 139.**Rouphael, N.G., Talati, N.J., Vaughan, C., Cunningham, K., Moreira, R. & Gould, C. (2007) Infections associated with haemophagocytic syndrome. *The Lancet. Infectious diseases*, 7, 814– 822.
- 140.**Lehmsberg, K., Nichols, K.E., Henter, J.-I., Girschikofsky, M., Greenwood, T., Jordan, M. Et al. Study Group on Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Subtypes of the Histiocyte Society (2015a) Consensus recommendations for the diagnosis and

management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica*, 100, 997– 1004.

**141.** Lehmborg, K., Sprekels, B., Nichols, K.E., Woessmann, W., Müller, I., Suttorp, M. Et al. (2015b) Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. *British Journal of Haematology*, 170, 539– 549.

**142.** Löfstedt, A., Chiang, S.C.C., Onelöv, E., Bryceson, Y.T., Meeths, M. & Henter, J.-I. (2015) Cancer risk in relatives of patients with a primary disorder of lymphocyte cytotoxicity: a retrospective cohort study. *The Lancet. Haematology*, 2, e536– 42.

**143.** Zhang K, Biroshak J, Glass DN, Thompson SD, Finkel T, Passo MH et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis is associated with MUNC13-4 polymorphisms. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep;58(9):2892-6. doi: 10.1002/art.23734

**144.** Grom, A., Villanueva, J., Lee, S., Goldmuntz, E., Passo, M. & Filipovich, A.H. (2003) Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Journal of Pediatrics*, 29, 2– 296.

**145.** Ramanan, A.V. & Schneider, R. (2003) Macrophage activation syndrome—what's in a name!. *The Journal of Rheumatology*, 30, 2513– 6.

**146.** Grom AA. Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophageactivation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum.* 2004;50:689–698. doi: 10.1002/art.20198

**147.** Avau, A., Put, K., Wouters, C.H. & Matthys, P. (2015) Cytokine balance and cytokine-driven natural killer cell dysfunction in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 26, 35– 45.

**148.** Canna, S.W. & Goldbach-Mansky, R. (2015) New monogenetic autoinflammatory diseases—a clinical overview. *Seminars in Immunopathology*, 37, 387– 394.

**149.** Cifaldi, L., Prencipe, G., Caiello, I., Bracaglia, C., Locatelli, F., De Benedetti, F. & Strippoli, R. (2015) Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, 67, 3037– 46.

**150.** Chuang, H.-C., Lay, J.-D., Hsieh, W.-C., Wang, H.-C., Chang, Y., Chuang, S.-E. & Su, I.-J. (2005) Epstein-Barr virus LMP1 inhibits the expression of SAP gene and upregulates Th1 cytokines in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *Blood*, 106, 3090– 6.

**151.** Hsieh, S. & Chang, S. (2006) Cutting edge: insufficient perforin expression in CD8+ T cells in response to hemagglutinin from avian influenza (H5N1) virus. *The Journal of Immunology*, 176, 4530– 4533.

- 152.** Mao, H., Tu, W., Qin, G., Law, H.K.W., Sia, S.F., Chan, P.-L., et al. (2009) Influenza virus directly infects human natural killer cells and induces cell apoptosis. *Journal of Virology*, 83, 9215–22.
- 153.** Jenkins, M.R., Rudd-Schmidt, J.A., Lopez, J.A., Ramsbottom, K.M., Mannering, S.I., Andrews, D.M., et al. (2015) Failed CTL/NK cell killing and cytokine hypersecretion are directly linked through prolonged synapse time. *Journal of Experimental Medicine*, 212, 307–317.
- 154.** Ohyagi, H., Onai, N., Sato, T., Yotsumoto, S., Liu, J., Akiba, H., et al. (2013) Monocyte-derived dendritic cells perform hemophagocytosis to fine-tune excessive immune responses. *Immunity*, 39, 584–98.
- 155.** Prencipe G, Bracaglia C, Caiello I, Pascarella A, Francalanci P, Pardeo M, et al. The interferon-gamma pathway is selectively up-regulated in the liver of patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *PLoS One*. 2019 Dec 17;14(12):e0226043. doi: 10.1371/journal.pone.0226043.
- 156.** Canna, S.W., Wrobel, J., Chu, N., Kreiger, P.A., Paessler, M. & Behrens, E.M. (2013) Interferon- $\gamma$  mediates anemia but is dispensable for fulminant toll-like receptor 9-induced macrophage activation syndrome and hemophagocytosis in mice. *Arthritis and Rheumatism*, 65, 1764–75.
- 157.** Canna SW, Cron RQ. 2020. Highways to hell: mechanism based management of cytokine storm syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 146:949–592, Fajgenbaum DC, June CH. 2020. Cytokine storm. *N. Engl. J. Med.* 383:2255–73)
- 158.** Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020 Apr 16;135(16):1332-1343. doi: 10.1182/blood.2019000936.
- 159.** Warmoth T, Ramesh M, Iwuji K, Pixley JS. Macrophage Activation Syndrome in Adults: A Retrospective Case Series. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2021 Jan-Dec;9:23247096211026406. doi: 10.1177/23247096211026406.
- 160.** Ravelli A, Davì S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Oct;29(5):927-41. doi: 10.1016/j.hoc.2015.06.010. Epub 2015 Aug 25.
- 161.** Risma K, Jordan MB. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: updates and evolving concepts. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24:9-15. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834ec9c1.
- 162.** Canna SW, Behrens EM. Making sense of the cytokine storm: a conceptual framework for understanding, diagnosing, and treating hemophagocytic syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59:329-344. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.002.
- 163.** Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131.
- 164.** Sawhney S, Woo P, Murray K. Macrophage activation syndrome: A potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*. 2001;85:421–426. doi: 10.1136/adc.85.5.421.

- 165.**Szyper-Kravitz A, Martine M. The hemophagocytic syndrome/macrophage activation syndrome: A final common pathway of a cytokine storm. *Isr Med Assoc J.* 2009;11:633–634.
- 166.**Grom AA, Alexei A. Macrophage activation syndrome, a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Rheumatologist.* 2012;4:22–30.
- 167.**Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Rheumatology.* 2019;58:5–17. doi: 10.1093/rheumatology/key006.
- 168.**Miettunen PV, Narendran A, Jayanthan A, Behrens EM, Cron RQ. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin 1-inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 :417–419. 10.1093/rheumatology/keq218.
- 169.**Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, Davis AT, Hassan NE, Ndika AN. Et al. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children\*. *Pediatr Crit Care Med.* 2014 Jun;15(5):401-8. doi: 10.1097/PCC.000000000000078.
- 170.**Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr.* 1996 Nov;129(5):750-4. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70160-9.
- 171.**Grom AA, Passo M. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1996;129:630–32.
- 172.**Parodi A, Davi S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, et al. Lupus Working Group of the Paediatric Rheumatology European Society. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3388-99. doi: 10.1002/art.2488
- 173.**Latino GA, Manlhiot C, Yeung RS, Chahal N, McCrindle BW. Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010 Oct;32(7):527-31. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181dccb4.
- 174.**Simonini G, Pagnini I, Innocenti L, Calabri GB, De Martino M, Cimaz R. Macrophage activation syndrome/Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Kawasaki disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Sep;55(3):592. doi: 10.1002/pbc.22630.
- 175.**Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailer L, Andre MH. Et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct 15;49(5):633-9. doi: 10.1002/art.11368.

- 176.**Lin CI, Yu HH, Lee JH, Wang LC, Lin YT, Yang YH, et al. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2012 Aug;31(8):1223-30. doi: 10.1007/s10067-012-1998-0. Epub 2012 May 22.
- 177.**Moradinejad MH, Ziaee V. The incidence of macrophage a Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Childhood*. 2001;85:421–26.
- 178.** Blesing J, Prada A, Siegel DM, Villanueva J, Olson J, Ilowite NT. Et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Mar;56(3):965-71. doi: 10.1002/art.22416.
- 179.**Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34:1133–38.
- 180.**Gavand PE, Serio I, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Carvelli J, Dossier A. Et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun Rev*. 2017 Jul;16(7):743-749. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.010. Epub 2017 May 5.
- 181.**Borgia RE, Gerstein M, Levy DM, Silverman ED, Hiraki LT. Features, treatment, and outcomes of macrophage activation syndrome in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(4):616–24. 10.1002/art.40417.
- 182.**Wang Y, Huang W, Hu L, Cen X, Li L, Wang J, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2015 Nov 5;126(19):2186-92. doi: 10.1182/blood-2015-05-644914. Epub 2015 Aug 19.
- 183.**Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep;66(9):2613-20. doi: 10.1002/art.38690.
- 184.**Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:561-566. doi: 10.1097/01.bor.0000381996.69261.71
- 185.**Ruscitti P, Rago C, Breda L, Cipriani P, Liakouli V, Berardicurti O, et al. Macrophage activation syndrome in Still's disease: analysis of clinical characteristics and survival in paediatric and adult patients. *Clin Rheumatol*. 2017 Dec;36(12):2839-2845. doi: 10.1007/s10067-017-3830-3. Epub 2017 Sep 15.
- 186.**Dall'Ara F, Cavazzana I, Frassi M, Taraborelli M, Fredi M, Franceschini F, et al. Macrophage activation syndrome in adult systemic lupus erythematosus: report of

seven adult cases from a single Italian rheumatology center. *Reumatismo*. 2018 Jul 6;70(2):100-105. doi: 10.4081/reumatismo.2018.

**187.**Cho J, Jong SC, Ng SB. A woman with fever and lymphadenopathy. *JAMA*. 2018;319:2552-2553. doi: 10.1001/jama.2018.6469.

**188.**Karthik R. Infectious causes of macrophage activation syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2007;55:877-878.

**189.**Girard-Guyonvarc'h C, Palomo J, Martin P, Rodriguez E, Troccaz S, Palmer G, et al. Unopposed IL-18 signaling leads to severe TLR9-induced macrophage activation syndrome in mice. *Blood*. 2018 Mar 29;131(13):1430-1441. doi: 10.1182/blood-2017-06-789552. Epub 2018 Jan 2.

**190.**Villanueva J, Lee S, Giannini EH, Graham TB, Passo MH, Filipovich A. Et al. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:30–37. doi: 10.1186/ar1453.

**191.**Odegaard JI, Chawla A. Alternative macrophage activation and metabolism. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:275–297. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130138

**192.**Schulert GS, Cron RQ. The genetics of macrophage activation syndrome. *Genes Immun*. 2020 May;21(3):169-181. doi: 10.1038/s41435-020-0098-4. Epub 2020 Apr 15

**193.**Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol*. 2013;162:376–382. doi: 10.1111/bjh.12386. EBV-HLH Rituximab Study Group.

**194.**Cascio A, Pernice LM, Barberi G, Delfino D, Biondo C, Beninati C, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16:1324–133730-34.

**195.**Kuppe C, Westphal S, Bücher E, Moeller MJ, Heintz B, Schneider ME, et al. Macrophage activation syndrome in a patient with pulmonary inflammatory myofibroblastic tumour. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2012;8(6) doi: 10.1186/1710-1492-8-6.

**196.**Chatenoud L, Ferran C, Bach JF. The anti-CD3-induced syndrome: a consequence of massive in vivo cell activation. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991;174:121-134).

**197.**Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jul;72(7):1059-1063. doi: 10.1002/art.41285. Epub 2020 May 10.

**198.**Cron RQ, Goyal G, Chatham WW. Cytokine Storm Syndrome. *Annu Rev Med*. 2023 Jan 27;74:321-337. doi: 10.1146/annurev-med-042921-112837. Epub 2022 Oct 13.



- 199.**Cron RQ, Caricchio R, Chatham WW. Calming the cytokine storm in COVID-19. *Nat Med.* 2021 Oct;27(10):1674-1675. doi: 10.1038/s41591-021-01500-9.
- 200.**Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Apr;25(4):625-638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758. Epub 2018 Dec 25.
- 201.**Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2013 Apr 18;368(16):1509-1518. doi: 10.1056/NEJMoa1215134. Epub 2013 Mar 25. Erratum in: *N Engl J Med.* 2016 Mar 10;374(10):998.
- 202.**Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014;124(2):188-195. *Blood.* 2016 Sep 15;128(11):1533. doi: 10.1182/blood-2016-07-730689. Erratum for: *Blood.* 2014 Jul 10;124(2):188-95.
- 203.**Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Feb;48(2):124-31. doi: 10.1002/pbc.21039
- 204.**Minoia F, Bovis F, Davì S, Horne A, Fischbach M, Frosch M, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization, the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Histiocyte Society. Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Oct;78(10):1357-1362. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215211. Epub 2019 Jul 11
- 205.**Gerstein M, Borgia RE, Dominguez D, Feldman BM, Liao F, Levy DM, et al. Predicting Macrophage Activation Syndrome in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Patients at Diagnosis. *J Rheumatol.* 2021 Sep;48(9):1450-1457. doi: 10.3899/jrheum.200292. Epub 2020 Dec 1.
- 206.**Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 May 1;130(5):2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244.
- 207.**Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet.* 2020 Jan 30).
- 208.**Santaniello M, Matucci-Cerinic C, Natoli V, Trinciante C, Ridella F, Ravelli A. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): Distinct from Kawasaki disease or part of the same spectrum? *Pediatr Allergy Immunol.* 2022 Jan;33 Suppl 27(Suppl 27):102-104. doi: 10.1111/pai.13645).

- 209.**McElroy AK, Erickson BR, Flietstra TD, Rollin PE, Nichol ST, Towner JS, et al. Ebola hemorrhagic Fever: novel biomarker correlates of clinical outcome. *J Infect Dis.* 2014 Aug 15;210(4):558-66. doi: 10.1093/infdis/jiu088. Epub 2014 Feb 12, Cron RQ, Behrens EM, Shakoory B, Ramanan AV, Chatham WW. Does Viral Hemorrhagic Fever Represent Reactive Hemophagocytic Syndrome? *J Rheumatol.* 2015 Jul;42(7):1078-80. doi: 10.3899/jrheum.150108
- 210.**Cron RQ, Behrens EM, Shakoory B, Ramanan AV, Chatham WW. Does Viral Hemorrhagic Fever Represent Reactive Hemophagocytic Syndrome? *J Rheumatol.* 2015 Jul;42(7):1078-80. doi: 10.3899/jrheum.150108.
211. Otrock ZK, Gonzalez MD, Eby CS. Ehrlichia-Induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Case Series and Review of Literature. *Blood Cells Mol Dis.* 2015 Oct;55(3):191-3. doi: 10.1016/j.bcmd.2015.06.009. Epub 2015 Jun 23)
- 212.**Jørgensen SE, Christiansen M, Høst C, Glerup M, Mahler B, Lausten MM, et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis and recurrent macrophage activation syndrome due to a CASP1 variant causing inflammasome hyperactivation. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Oct 1;59(10):3099-3105. doi: 10.1093/rheumatology/keaa242
- 213.**Ruscitti P, Ursini F, Berardicurti O, Masedu F, Bozzalla Cassione E, Naldi S, et al. Cytokine profile, ferritin and multi-visceral involvement characterize macrophage activation syndrome during adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Dec 23;62(1):321-329. doi: 10.1093/rheumatology/keac247
- 214.**Shiga T, Nozaki Y, Tomita D, Kishimoto K, Hirooka Y, Kinoshita K, et al. Usefulness of Interleukin-18 as a Diagnostic Biomarker to Differentiate Adult-Onset Still's Disease With/Without Macrophage Activation Syndrome From Other Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *Front Immunol.* 2021 Oct 8;12:750114. doi: 10.3389/fimmu.2021.750114
- 215.**Wafa A, Hicham H, Naoufal R, Hajar K, Rachid R, Souad B, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: a study of 20 Moroccan adult patients. *Clin Rheumatol.* 2022 Jul;41(7):2021-2033. doi: 10.1007/s10067-022-06055-9. Epub 2022 Feb 18
- 216.**Sato S, Uejima Y, Arakawa Y, Furuichi M, Suganuma E, Fujinaga S, et al. Clinical features of macrophage activation syndrome as the onset manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Adv Pract.* 2019 May 14;3(1):rkz013. doi: 10.1093/rap/rkz013.
- 217.**Booth C, Gilmour KC, Veys P, Gennery AR, Slatter MA, Chapel H, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood.* 2011 Jan 6;117(1):53-62. doi: 10.1182/blood-2010-06-284935. Epub 2010 Oct 6. Erratum in: *Blood.* 2011 Nov 3;118(18):5060. Pachlopnick-Schmid, Jana [corrected to Pachlopnick Schmid, Jana].

- 218.**Li F, Li P, Zhang R, Yang G, Ji D, Huang X, et al. Identification of clinical features of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS): an analysis of 69 patients with hemophagocytic syndrome from a single-center in central region of China. *Med Oncol*. 2014 Apr;31(4):902. doi: 10.1007/s12032-014-0902-y. Epub 2014 Mar 8.
- 219.** Gayden T, Sepulveda FE, Khuong-Quang DA, Pratt J, Valera ET, Garrigue A, et al. Germline HAVCR2 mutations altering TIM-3 characterize subcutaneous panniculitis-like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome. *Nat Genet*. 2018 Dec;50(12):1650-1657. doi: 10.1038/s41588-018-0251-4. Epub 2018 Oct 29. Erratum in: *Nat Genet*. 2018 Nov 14
- 220.**Clementi R, Locatelli F, Dupré L, Garaventa A, Emmi L, Bregni M, et al. A proportion of patients with lymphoma may harbor mutations of the perforin gene. *Blood*. 2005 Jun 1;105(11):4424-8. doi: 10.1182/blood-2004-04-1477. Epub 2005 Feb 22, Gadoury-Levesque V, Dong L, Su R, Chen J, Zhang K, Risma KA, Marsh RA, Sun M. Frequency and spectrum of disease-causing variants in 1892 patients with suspected genetic HLH disorders. *Blood Adv*. 2020 Jun 23;4(12):2578-2594. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001605.
- 221.**Gadoury-Levesque V, Dong L, Su R, Chen J, Zhang K, Risma KA, et al. Frequency and spectrum of disease-causing variants in 1892 patients with suspected genetic HLH disorders. *Blood Adv*. 2020 Jun 23;4(12):2578-2594. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001605.
- 222.**Henderson L.A., Cron R.Q. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs*. 2020 February ; 22(1): 29–44. doi:10.1007/s40272-019-00367-1 Liu C, Gao J, Liu J. Management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnancy: Case series study and literature review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022 Mar;48(3):610-620. doi: 10.1111/jog.15133. Epub 2022 Jan 29
- 223.**Liu C, Gao J, Liu J. Management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnancy: Case series study and literature review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022 Mar;48(3):610-620. doi: 10.1111/jog.15133. Epub 2022 Jan 29.
- 224.** Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jul;72(7):1059-1063. doi: 10.1002/art.41285. Epub 2020 May 10. PMID: 32293098;
- 225.**Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021 Aug 10;326(6):499-518. doi: 10.1001/jama.2021.11330WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group;).
- 226.**Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced

Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist*. 2018 Aug;23(8):943-947. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0028. Epub 2018 Apr 5.

**227.** Diorio C, Shaw PA, Pequignot E, et al. Diagnostic biomarkers to differentiate sepsis from cytokine release syndrome in critically ill children. *Blood Adv* 2020;4:5174-5183.

**228.** Keenan C, Nichols KE, Albeituni S. Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 2021 Feb 16;12:614704. doi: 10.3389/fimmu.2021.614704.

**229.** Kim YR, Kim DY. Current status of the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood Res*. 2021 Apr 30;56(S1):S17-S25. doi: 10.5045/br.2021.2020323.

**230.** Chen JH, Fleming MD, Pinkus GS, et al. Pathology of the liver in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:852–67. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181dbbb17.

**231.** Félix FH, Leal LK, Fontenele JB. Cloak and dagger: the case for adult onset still disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Rheumatol Int*. 2009;29:973–4. doi: 10.1007/s00296-008-0825-z.

**232.** Henter J.I., Elinder G., Ost A. & the FHL Study Group of the Histiocyte Society (1991c) Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Seminars in Oncology*, 18, 29– 33. Henter ve diğerleri, 1991c.

**233.** Aricò M., Bettinelli A., Maccario R., Clementi R., Bossi G., Danesino C. (1999a) Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with deletion of 22q11.2. *American Journal of Medical Genetics*, 87, 329– 330. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(19991203)87:4<329::aid-ajmg9>3.3.co;2-d.

**234.** Henter J.I. & Elinder G. (1992) Cerebromeningeal haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet*, 339, 104– 107.

**235.** Allen M., De Fusco C., Vilmer E., Clementi R., Conter V., Danesino C., Janka, G., Aricò M. (2001) Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? *Haematologica*, 86, 499– 503.

**236.** Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991;18(1):29–33.

**237.** Ho C, Yao X, Tian L, Li FY, Podoltsev N, Xu ML. Marrow assessment for hemophagocytic lymphohistiocytosis demonstrates poor correlation with disease probability. *Am J Clin Pathol* 2014;141(1):62–71.228.

**238.** Arca M, Fardet L, Galicier L, Rivière S, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, Coppo P. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol*. 2015 Jan;168(1):63-8. doi: 10.1111/bjh.13102. Epub 2014 Aug 26.

- 239.** Wang Z., Wang Y., Wang J., Feng C., Tian L., Wu L., Early diagnostic value of low percentage of glycosylated ferritin in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol*, 90 (4) (2009), pp. 501-505.
- 240.** Fardet L., Coppo P., Kettaneh A., Dehoux M., Cabane J., Lambotte O. Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum*, 58 (5) (2008), pp. 1521-1527.
- 241.** Mazodier K, Marin V, Novick D, Farnarier C, Robitail S, Schleinitz N, Veit V, Paul P, Rubinstein M, Dinarello CA, Harlé JR, Kaplanski G. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood*. 2005 Nov 15;106(10):3483-9. doi: 10.1182/blood-2005-05-1980. Epub 2005 Jul 14.
- 242.** Chen W, Zhang S, Zhang W, Yang X, Xu J, Qiu H, et al. Elevated serum adenosine deaminase levels in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Lab Hematol*. 2015 Aug;37(4):544-50. doi: 10.1111/ijlh.12334. Epub 2015 Mar 12.
- 243.** Ohno T, Ueda Y, Nagai K, Takahashi T, Konaka Y, Takamatsu T, et al. The serum cytokine profiles of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a comparative analysis of B-cell and T-cell/natural killer cell lymphomas. *Int J Hematol*. 2003 Apr;77(3):286-94. doi: 10.1007/BF02983788.
- 244.** Li F, Yang Y, Jin F, Dehoedt C, Rao J, Zhou Y, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: a retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in China. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Feb 15;10:20. doi: 10.1186/s13023-015-0224-y.
- 245.** Yoon SE, Eun Y, Huh K, Chung CR, Yoo IY, Cho J, et al. A comprehensive analysis of adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a prospective cohort study. *Ann Hematol*. 2020 Sep;99(9):2095-2104. doi: 10.1007/s00277-020-04083-6. Epub 2020 May 21.
- 246.** Rehman T., deBoisblanc B.P., Persistent fever in the ICU, *Chest* 145 (1) (2014).158–165, McGregor A.C., Moore D.A., Infectious causes of fever of unknown origin, *Clin. Med. Lond. (Lond)* 15 (3) (2015) 285–287.
- 247.** Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, et al. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Support Care Cancer*. 2006 Jul;14(7):763-9. doi: 10.1007/s00520-005-0898-0. Epub 2006 Mar 10.
- 248.** Mulders-Manders C.M., Simon A., Bleeker-Rovers C.P., Rheumatologic diseases as the cause of fever of unknown origin, *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 30 (5)(2016) 789–801.
- 249.** Goyette R.E., Key N.S., Ely E.W. Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 25 (6) (2004), pp. 645-659.
- 250.** Hepburn A.L., Narat S., Mason J.C. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 49 (12) (2010), pp. 2243-2254.

- 251.** Gayathri B.N, Rao K.S. Pancytopenia: a clinico hematological study. *J. Lab. Physicians*, 3 (1) (2011), pp.15-20.
- 252.** Naymagon L. Can we truly diagnose adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)? A critical review of current paradigms. *Pathology - Research and Practice*. 218, February 2021, 153321.
- 253.** Bakhtiari K., Meijers J.C., de Jonge E., Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit. Care Med.*, 32 (12) (2004), pp. 2416-2421.
- 254.** Feingold KR, Shigenaga JK, Kazemi MR, McDonald CM, Patzek SM, Cross AS, et al. Mechanisms of triglyceride accumulation in activated macrophages. *J Leukoc Biol*. 2012 Oct;92(4):829-39. doi: 10.1189/jlb.1111537. Epub 2012 Jun 29.
- 255.** Chandar V., Gidvani C.H, Gupta A.K., Wilson C.G., Sharma Y.V. Lipid profile in normal healthy children. *Med. J. Armed Forces India*, 50 (2) (1994), pp. 101-104.
- 256.** Saboo SS, Krajewski KM, O'Regan KN, Giardino A, Brown JR, Ramaiya N, Jagannathan JP. Spleen in haematological malignancies: spectrum of imaging findings. *Br J Radiol*. 2012 Jan;85(1009):81-92. doi: 10.1259/bjr/31542964. Epub 2011 Nov 17.
- 257.** Fishman D., Isenberg D.A. Splenic involvement in rheumatic diseases. *Semin. Arthritis Rheum.*, 27 (3) (1997), pp. 141-155, Owlia M.B., Newman K, Akhtari M. Felty's syndrome, insights and updates. *Open Rheumatol. J.*, 8 (2014), pp. 129-136.
- 258.** O'Reilly R.A. Splenomegaly in 2,505 patients at a large university medical center from 1913 to 1995. 1963 to 1995: 449 patients. *West. J. Med.*, 169 (2) (1998), pp. 88-97.
- 259.** Valdés-Ferrer SI, Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Lu B, Dancho ME, Ochani M, et al. HMGB1 mediates splenomegaly and expansion of splenic CD11b+ Ly-6C(high) inflammatory monocytes in murine sepsis survivors. *J Intern Med*. 2013 Oct;274(4):381-90. doi: 10.1111/joim.12104. Epub 2013 Aug 12. Erratum in: *J Intern Med*. 2014 Mar;41(3):266. Erratum in: *J Intern Med*. 2020 May;287(5):584.
- 260.** Curovic Rotbain E., Lund Hansen D., Schaffalitzky de Muckadell O., Wibrand F., Meldgaard Lund A., et al Splenomegaly - Diagnostic validity, work-up, and underlying causes. *PLoS One*, 12 (11) (2017), p. e0186674.
- 261.** Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, Leichtmann-Bardoogo Y, Zhang DL, Crooks DR, et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. *Blood*. 2010 Sep 2;116(9):1574-84. doi: 10.1182/blood-2009-11-253815. Epub 2010 May 14.
- 262.** Truman-Rosentsvit M, Berenbaum D, Spektor L, Cohen LA, Belizowsky-Moshe S, Lifshitz L, et al. Ferritin is secreted via 2 distinct nonclassical vesicular pathways. *Blood*. 2018 Jan 18;131(3):342-352. doi: 10.1182/blood-2017-02-768580. Epub 2017 Oct 26.

- 263.**Lachmann G, Knaak C, Vorderwülbecke G, La Rosée P, Balzer F, Schenk T et al. Hyperferritinemia in Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2020 Apr;48(4):459-465. doi: 10.1097/CCM.0000000000004131.
- 264.**Esumi N, Ikushima S, Todo S, Imashuku S. Hyperferritinemia in malignant histiocytosis, virus-associated hemophagocytic syndrome and familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. A survey of pediatric cases. *Acta Paediatr Scand.* 1989;78:268–70.
- 265.**Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(6):1227–1235.
- 266.**Lin M, Park S, Hayden A, Giustini D, Trinkaus M, Pudek M, Mattman A, Schneider M, Chen LYC. Clinical utility of soluble interleukin-2 receptor in hemophagocytic syndromes: a systematic scoping review. *Ann Hematol.* 2017 Aug;96(8):1241-1251. doi: 10.1007/s00277-017-2993-y. Epub 2017 May 12.
- 267.** Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118(15):4041–52.
- 268.** Tsuji T, Hirano T, Yamasaki H, Tsuji M, Tsuda H. A high sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol*, 93 (5) (2014), pp. 821-826.
- 269.**Egeler R.M., Shapiro R., Loechelt B., Filipovich A. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 18 (4) (1996), pp. 340-345.
- 270.**Carvelli J, Piperoglou C, Farnarier C, Vely F, Mazodier K, Audonnet S,et al. Functional and genetic testing in adults with HLH reveals an inflammatory profile rather than a cytotoxicity defect. *Blood.* 2020 Jul 30;136(5):542-552. doi: 10.1182/blood.2019003664.
- 271.** Strauss R., Neureiter D., Westenburger B., Wehler M., Kirchner T., Hahn E.G. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients--a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit. Care Med.*, 32 (6) (2004), pp. 1316-1321
- 272.** Suster S., Hilsenbeck S., Rywlin A.M. Reactive histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in hematopoietic organs: a reevaluation of the benign hemophagocytic proliferations. *Hum. Pathol.*, 19 (6) (1988), pp. 705-71269.
- 273.** La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019 Jun 6;133(23):2465-2477. doi: 10.1182/blood.2018894618. Epub 2019 Apr 16.
- 274.**Grangé S, Buchonnet G, Besnier E, Artaud-Macari E, Beduneau G, Carpentier D, et al. The Use of Ferritin to Identify Critically Ill Patients With Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Crit Care Med.* 2016 Nov;44(11):e1045-e1053. doi: 10.1097/CCM.0000000000001878.

- 275.** Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, et al. Performances of the H-score for diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients. *Am J Clin Pathol.* 2016;145:862–870. doi: 10.1093/ajcp/aqw076.
- 276.** Rosado FG, Gopal P. Laboratory features and pathology of the cytokine storm syndrome. In: Behrens EM, editor. *Cronand RQ.* Switzerland: Springer Nature; 2019. pp. 43–60.
- 277.** Lehmborg K, Pink I, Eulenburg C, Beutel K, Maul-Pavicic A, Janka G. Differentiating macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr.* 2013;162:1245–1251. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.081.
- 278.** Minoia F, Bovis F, Davì S, Insalaco A, Lehmborg K, Sheno S, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the Histiocyte Society. Development and Initial Validation of the Macrophage Activation Syndrome/Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Score, a Diagnostic Tool that Differentiates Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome. *J Pediatr.* 2017 Oct;189:72-78.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.005. Epub 2017 Aug 12.
- 279.** Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies. *Annu Rev Med.* 2015;66:145-59. doi: 10.1146/annurev-med-061813-012806.
- 280.** Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2005 May;146(5):598-604. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.016.
- 281.** Davi S, Consolaro A, Guseinova D, Pistorio A, Ruperto N, Martini A, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:764–768. doi: 10.3899/jrheum.100996. MAS Study Group.
- 282.** Davi S, Minoia F, Pistorio A, Horne A, Consolaro A, Rosina S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the Histiocyte Society. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Oct;66(10):2871-80. doi: 10.1002/art.38769.
- 283.** Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League



Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):481-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208982.

**284.** Halyabar O, Chang MH, Schoettler ML, Schwartz MA, Barış EH, Benson LA, et al. Sitokin fırtınasının ortasında sakin olun: hemofagositik lenfohistiyositoz ve makrofaj aktivasyon sendromunun tanı ve tedavisine işbirlikçi bir yaklaşım . *Pediatr Rheumatol Online J* . 2019; 17 ( 1 ):7 10.1186/s12969-019-0309-6.

**285.** Minoia F, Davì S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Nov;66(11):3160-9. doi: 10.1002/art.38802.

**286.** Lenert A, Yao Q. Macrophage activation syndrome complicating adult onset Still's disease: A single center case series and comparison with literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(6):711-716.

**287.** Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature [published online ahead of print 16 April 2018]. *Clin Rheumatol*. doi:10.1007/s10067-018-4095-1.

**288.** Grom A.A., Horne A.C, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 May; 12(5): 259–268. doi: 10.1038/nrrheum.2015.179.

**289.** Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, Cron RQ, Hashad S, KonÉ-Paut I, et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Mar;70(3):409-419. doi: 10.1002/acr.23277. Epub 2018 Jan 30.

**290.** Bennett TD, Fluchel M, Hersh AO, Hayward KN, Hersh AL, Brogan TV, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Dec;64(12):4135-42. doi: 10.1002/art.34661. PMID: 22886474;

**291.** Brisse E, Wouters CH, Andrei G, Matthys P. Virüsler hemofagositik lenfohistiyositozun patogenezinin nasıl katkıda bulunur ? *Ön İmmünol* . 2017; 8 :1102 10.3389/fimmu.2017.01102.

**292.** Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*. 2002 Oct 1;100(7):2367-73. doi: 10.1182/blood-2002-01-0172.

- 293.** Bergsten E, Horne A, Aricó M, Astigarraga I, Egeler RM, Filipovich AH, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017 Dec 21;130(25):2728-2738. doi: 10.1182/blood-2017-06-788349. Epub 2017 Sep 21.
- 294.** Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, Hines M, Horne A, Ishii E, et al. Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep-Oct;6(5):1508-1517. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.031. Epub 2018 Jul 4.
- 295.** Stephan JL, Kone-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology*. 2001;40(11):1285-92.
- 296.** Emmenegger U, Frey U, Reimers A, Fux C, Semela D, Cottagnoud P, et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol*. 2001 Sep;68(1):4-10. doi: 10.1002/ajh.1141.
- 297.** Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA*. 1994 Jun 15;271(23):1836-43.
- 298.** Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):747-54. doi: 10.1136/ard.2010.134254. Epub 2010 Dec 20.
- 299.** Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeft A, Rabinovich CE, van Rossum Ma, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):545-55. doi: 10.1002/art.30128.
- 300.** DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, et al. Juvenile Idiopathic Arthritis Disease-specific Research Committee of Childhood Arthritis Rheumatology and Research Alliance. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jul;64(7):1001-10. doi: 10.1002/acr.21625.
- 301.** Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, van Royen-Kerkhof A, El Idrissi A, Leek AP, et al. Treatment to Target Using Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist as First-Line Monotherapy in New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Five-Year Follow-Up Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul;71(7):1163-1173. doi: 10.1002/art.40865. Epub 2019 May 25.
- 302.** Néel A, Wahbi A, Tessoulin B, Boileau J, Carpentier D, Decaux O, et al. Diagnostic and management of life-threatening Adult-Onset Still Disease: a French

nationwide multicenter study and systematic literature review. *Crit Care*. 2018 Apr 11;22(1):88. doi: 10.1186/s13054-018-2012-2.

**303.**Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):275-81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.

**304.**Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2396-406. doi: 10.1056/NEJMoa1205099

**305.**Ilowite NT, Prather K, Likhnygina Y, Schanberg LE, Elder M, Milojevic D, et al. Sandborg C IThe RANdomized Placebo Phase Study Of Riloncept in the Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep;66(9):2570-9. doi: 10.1002/art.38699.

**306.**Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Rate and clinical presentation of macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with canakinumab. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):218-228.

**307.**Shimizu M, Takei S, Mori M, Yachie A. Pathogenic roles and diagnostic utility of interleukin-18 in autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2022 Sep 22;13:951535. doi: 10.3389/fimmu.2022.951535. eCollection 2022.

**308.**Garonzi C, Chinello M, Cesaro S. Emapalumab for adult and pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 May;14(5):527-534. doi: 10.1080/17512433.2021.1901576.

**309.**De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2385-95. doi: 10.1056/NEJMoa1112802.

**310.**Yokota S, Itoh Y, Morio T, Sumitomo N, Daimaru K, Minota S. Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. *J Rheumatol*. 2015 Apr;42(4):712-22. doi: 10.3899/jrheum.140288. Epub 2015 Feb 15.

**311.**Si S, Teachey DT. Spotlight on Tocilizumab in the Treatment of CAR-T-Cell-Induced Cytokine Release Syndrome: Clinical Evidence to Date. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Aug 4;16:705-714. doi: 10.2147/TCRM.S223468. ).

**312.**Schram AM, Campigotto F, Mullally A, Fogerty A, Massarotti E, Neuberger D, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood*. 2015 Mar 5;125(10):1548-52. doi: 10.1182/blood-2014-10-602607. Epub 2015 Jan 8.

- 313.** Wormsbecker A.J., Sweet D.D., Mann S.L, Wang S.Y., Pudek M.R., Chen L.Y. Conditions associated with extreme hyperferritinaemia (> 3000 mug/L) in adults. *Intern Med J*, 45 (8) (2015), pp. 828-833.
- 314.** Gupta A., Weitzman S., Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 50 (2) (2008), pp. 192-194.
- 315.** Chen RL, Lin KH, Lin DT, Su IJ, Huang LM, Lee PI, Hseih KH, Lin KS, Lee CY. Immunomodulation treatment for childhood virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 1995 Feb;89(2):282-90. doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb03302.x.
- 316.** Akima, M. & Sumi, M. (1984) Neuropathology of familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Human Pathology*, 15, 161±168. Akima ve Sumi, 1984.
- 317.** Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Nov;47(11):1686-91. doi: 10.1093/rheumatology/ken342. Epub 2008 Sep 9.
- 318.** Ravelli A, Viola S, De Benedetti F, Magni-Manzoni S, Tzialla C, Martini A. Dramatic efficacy of cyclosporine A in macrophage activation syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. (2001) 19:108.
- 319.** Rao A, Luo C, Hogan PG. Transcription factors of the NFAT family: regulation and function. *Ann Rev Immunol*. 1997;15:707–747.
- 320.** Wallace CA, Sherry DD. Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997 Oct;40(10):1852-5. doi: 10.1002/art.1780401019.
- 321.** Henter JI, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH, et al. Webb D.HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*. 1997 May;28(5):342-7. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199705)28:5<342::aid-mpo3>3.0.co;2-h.
- 322.** Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev*. (2007) 21:245–53. doi: 10.1016/j.blre.2007.05.001
- 323.** Trottestam H, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Histiocyte Society. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4577-84. doi: 10.1182/blood-2011-06-356261. Epub 2011 Sep 6.
- 324.** Marsh RA, Jordan MB, Talano JA, Nichols KE, Kumar A, Naqvi A, et al. Histiocyte Society Salvage Therapy Working Group. Salvage therapy for refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis: A review of the published experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Apr;64(4). doi: 10.1002/pbc.26308. Epub 2016 Oct 27.
- 325.** Marsh RA, Allen CE, McClain KL, Weinstein JL, Kanter J, Skiles J, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab.

Pediatr Blood Cancer. 2013 Jan;60(1):101-9. doi: 10.1002/pbc.24188. Epub 2012 Apr 22.

**326.**Ambruso, D.R., Hays, T., Zwartjes, W.J., Tubergen, D.G. & Favara, B.E. (1980) Successful treatment of lymphohistiocytic reticulosis with phagocytosis with epipodophyllotoxin VP 16±213. *Cancer*,45, 2516±2520.

**327.**Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol*. 2001 May 15;19(10):2665-73. doi: 10.1200/JCO.2001.19.10.2665.

**328.**Imashuku S, Kuriyama K, Sakai R, Nakao Y, Masuda S, Yasuda N, et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: a report from the HLH study center. *Med Pediatr Oncol*. 2003 Aug;41(2):103-9. doi: 10.1002/mpo.10314.

**329.**Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, Kumar S, Wolanskyj AP. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc*. 2014 Apr;89(4):484-92. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.12.012. Epub 2014 Feb 26.

**330.**Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, et al. COMFORT-I investigators. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol*. 2017 Feb 22;10(1):55. doi: 10.1186/s13045-017-0417-z.

**331.**Morozova EV, Barabanshikova MV, Moiseev IS, Shakirova AI, Barhatov IM, Ushal IE, et al. A Prospective Pilot Study of Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with Post-Transplantation Cyclophosphamide and Ruxolitinib in Patients with Myelofibrosis. *Acta Haematol*. 2021;144(2):158-165. doi: 10.1159/000506758. Epub 2020 Apr 23.

**332.**Zhao Y, Shi J, Luo Y, Gao F, Tan Y, Lai X, et al. Calcineurin Inhibitors Replacement by Ruxolitinib as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis for Patients after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 May;26(5):e128-e133. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.01.012. Epub 2020 Jan 23.

**333.**Forbes LR, Vogel TP, Cooper MA, Castro-Wagner J, Schussler E, Weinacht KG, et al. Jakinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) or STAT3 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Nov;142(5):1665-1669. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.020. Epub 2018 Aug 6.

**334.**Wang J, Wang Y, Wu L, Wang X, Jin Z, Gao Z, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 2020 May;105(5):e210-e212. doi: 10.3324/haematol.2019.222471. Epub 2019 Sep 12.

**335.**Koliou MG, Soteriades ES, Ephros M, Mazeris A, Antoniou M, Elia A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with Epstein Barr virus and

Leishmania donovani coinfection in a child from Cyprus. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Sep;30(9):704-7. doi: 10.1097/MPH.0b013e31816916f6.

**336.** Martín A, Marques L, Soler-Palacín P, Caragol I, Hernandez M, Figueras C, et al. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic syndrome in patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Aug;28(8):753-4. doi: 10.1097/INF.0b013e31819c6f3a.

**337.** Cancado GG, Freitas GG, Faria FH, de Macedo AV, Nobre V. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis in late adulthood. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88(3):575–577.

**338.** Miyahara M, Sano M, Shibata K, Matsuzaki M, Ibaraki K, Shimamoto Y, et al. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinicopathological characteristics. *Ann Hematol*. 2000;79:378–388.

**339.** Shin HJ, Chung JS, Lee JJ, Sohn SK, Choi YJ, Kim YK, et al. Treatment outcomes with CHOP chemotherapy in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Korean Med Sci*. 2008 Jun;23(3):439-44. doi: 10.3346/jkms.2008.23.3.439.

**340.** Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;44:259–272.

**341.** Su IJ, Wang CH, Cheng AL, Chen RL. Hemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated T-lymphoproliferative disorders: disease spectrum, pathogenesis, and management. *Leuk Lymphoma*. 1995;19:401–406.

**342.** Chen JS, Tzeng CC, Tsao CJ, Su WC, Chen TY, Jung YC, et al. Clonal karyotype abnormalities in EBV-associated hemophagocytic syndrome. *Haematologica*. 1997;82:572–576.

**343.** Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. American College of Rheumatology. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):2499-512. doi: 10.1002/art.38092.

**344.** Wohlfarth P, Agis H, Gualdoni GA, Weber J, Staudinger T, Schellongowski P, et al. Interleukin 1 Receptor Antagonist Anakinra, Intravenous Immunoglobulin, and Corticosteroids in the Management of Critically Ill Adult Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Intensive Care Med*. 2019 Sep;34(9):723-731. doi: 10.1177/0885066617711386. Epub 2017 Jun 20.

**345.** Granowitz EV, Clark BD, Mancilla J, Dinarello CA. Interleukin-1 receptor antagonist competitively inhibits the binding of interleukin-1 to the type II interleukin-1 receptor. *J Biol Chem*. 1991;266(22):14147–50.

- 346.**Behrens EM, Kreiger PA, Cherian S, Cron RQ. Interleukin 1 receptor antagonist to treat cytophagic histiocytic panniculitis with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Rheumatol*. 2006 Oct;33(10):2081-4.
- 347.**Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(11):615–20.
- 348.**Durand M, Troyanov Y, Laflamme P, Gregoire G. Macrophage activation syndrome treated with anakinra. *J Rheumatol*. 2010;37(4):879–80.
- 349.**Bruck N, Suttorp M, Kabus M, Heubner G, Gahr M, Pessler F. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(1):23–27.
- 350.**Loh NK, Lucas M, Fernandez S, Prentice D. Successful treatment of macrophage activation syndrome complicating adult Still disease with anakinra. *Intern Med J*. 2012;42(12):1358–62.
- 351.** Kahn PJ, Cron RQ. Higher-dose Anakinra is effective in a case of medically refractory macrophage activation syndrome. *J Rheumatol*. 2013 May;40(5):743-4. doi: 10.3899/jrheum.121098
- 352.**Tayer-Shifman OE, Ben-Chetrit E. Refractory macrophage activation syndrome in a patient with SLE and APLA syndrome - Successful use of PET- CT and Anakinra in its diagnosis and treatment. *Mod Rheumatol*. 2013 Oct 21; Epub ahead of print.
- 353.**Simon DW, Aneja R, Carcillo JA, Halstead ES. Plasma exchange, methylprednisolone, IV immune globulin, and now anakinra support continued PICU equipoise in management of hyperferritinemia-associated sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome/secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(5):486–8.
- 354.**Shafferman A, Birmingham JD, Cron RQ. High dose anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014 Jul 11;12:26.
- 355.**Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB, Haines H, Mannion ML, Stoll ML, Beukelman T, Atkinson TP, Cron RQ. Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Feb;72(2):326-334. doi: 10.1002/art.41103. Epub 2019 Dec 26.
- 356.**DiNardo CD, Tsai DE. Treatment advances in posttransplant lymphoproliferative disease. *Curr Opin Hematol*. 2010;17:368–374.
- 357.**Maloney DG. Anti-CD20 antibody therapy for B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2012;366:2008–2016.
- 358.**Fischer, A., Cerf-Bensussan, N., Blanche, S., Le Deist, F., Bremard-Oury,C., Leverger, G., et al. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocyticlymphohistiocytosis. *Journal of Pediatrics*. 1986;108:267–270.

- 359.** Todo S., Fujiwara F., Ikushima S., Yoshihara T., Kataoka Y., Sakurai-Shimada Y., et al. Allogeneic bone marrow transplantation for familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis with high dose VP16-containing conditioning regimen. *Leukemia and Lymphoma*. 1990;1:361–364.
- 360.** Blanche S., Caniglia M., Girault D., Landman J., Griscelli C. & Fischer, A. Treatment of hemophagocytic lymphohistio-cytosis with chemotherapy and bone marrow transplantation: a single-center study of 22 cases. *Blood*. 1991;78:51–54.
- 361.** Nespoli L., Locatelli F., Bonetti F., Porta F., Zecca M., Gibardi A., et al. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis treated with allo-geneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 1991;7:139–142.
- 362.** Jabado N., de Graeff-Meeder E.R., Cavazzana-Calvo M., Haddad E., Le Deist F., Benkerrou M., et al. Treatment of familial hemophagocytic lympho-histiocytosis with bone marrow transplantation from HLA genetically nonidentical donors. *Blood*. 1997;90:4743–4748.
- 363.** Imashuku S., Hibi S., Todo S., Sako M., Inoue M., Kawa K., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with hemophagocytic syndrome (HPS) in Japan. *Bone Marrow Transplantation*. 1999b;23:569–572.
- 364.** Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Histocyte Society. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*. 2002 Oct 1;100(7):2367-73. doi: 10.1182/blood-2002-01-0172.
- 365.** Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, et al. Histocyte Society. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2005 Jun;129(5):622-30. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05501.x.
- 366.** Setiadi A, Zoref-Lorenz A, Lee CY, Jordan MB, Chen LYC. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet Haematol*. 2022 Mar;9(3):e217-e227. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00366-5. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35101205.
- 367.** Henter J.I., Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatrics*. 1997;130:358–65.
- 368.** Haddad E, Sulis M-L, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1997;89:794–800.
- 369.** Karlsson T. Secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: Experience from the Uppsala University Hospital *Ups J Med Sci*. 2015;120(4):257-62. doi: 10.3109/03009734.2015.1064500.
- 370.** Tong H, Ren Y, Liu H, Xiao F, Mai W, Meng H, et al. Clinical characteristics of T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome: comparison of T-cell



lymphoma with and without hemophagocytic syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2008 Jan;49(1):81-7. doi: 10.1080/10428190701713630.

**371.**Raschke RA, Garcia-Orr R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a potentially underrecognized association with systemic inflammatory response syndrome, severe sepsis, and septic shock in adults. *Chest*. 2011;140(4):933–938.

**372.**Strout MP, Seropian S, Berliner N. Alemtuzumab as a bridge to allogeneic SCT in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(7):415–420.

**373.**Marsh RA, Allen CE, McClain KL, Weinstein JL, Kanter J, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jan;60(1):101-9. doi: 10.1002/pbc.24188. Epub 2012 Apr 22.

**374.**Henzan T, Nagafuji K, Tsukamoto H, Miyamoto T, Gondo H, Imashuku S, et al. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2006 Jan;81(1):59-61. doi: 10.1002/ajh.20462.

**375.** Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun*. 2012 Jun;13(4):289-98. doi: 10.1038/gene.2012.3. Epub 2012 Mar 15Ravelli

**376.**Locatelli F, Jordan MB, Allen C, Cesaro S, Rizzari C, Rao A, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1811-1822. doi: 10.1056/NEJMoa1911326

**377.** Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Mar;18(3):133-145. doi: 10.1038/s41584-021-00726-8. Epub 2022 Jan 5

**378.**Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Epub 2020 Dec 11.

**379.** Stockmann H, Thelen P, Stroben F, Pigorsch M, Keller T, Krannich A, et al. CytoSorb Rescue for COVID-19 Patients With Vasoplegic Shock and Multiple Organ Failure: A Prospective, Open-Label, Randomized Controlled Pilot Study. *Crit Care Med*. 2022 Jun 1;50(6):964-976. doi: 10.1097/CCM.0000000000005493. Epub 2022 Feb 9)

**380.** Olin RL, Nichols KE, Naghashpour M, Wasik M, Shelly B, Stadtmauer EA, et al. Successful use of the anti-CD25 antibody daclizumab in an adult patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2008 Sep;83(9):747-9. doi: 10.1002/ajh.21236.

**381.**Wang H, Gu J, Liang X, Mao X, Wang Z, Huang W. Low dose ruxolitinib plus HLH-94 protocol: A potential choice for secondary HLH. *Semin Hematol*. 2020 Jan;57(1):26-30. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.07.006. Epub 2019 Feb 27.

**382.** Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Histiocyte Society. Blood*. 1999 Mar 15;93(6):1869-74.

**383**Bruck N, Suttorp M, Kabus M, Heubner G, Gahr M, Pessler F. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(1):23–27.

**384.** Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy. *Blood*. 2013;121(26):5154-5157. *Blood*. 2016 Sep 8;128(10):1441. doi: 10.1182/blood-2016-07-730671.

## 8.EKLER

## EK-1. Turnitin Orjinallik Raporu Ekran Görüntüsü

PEDİYATRİK VE ERİŞKİN  
HEMOFAGOSİTİK  
SENDROMLARIN TANI VE  
TEDAVİ UYGULAMALARININ  
GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

*Yazar Güner Koyuncu*

---

**Gönderim Tarihi:** 15-Eyl-2023 03:11PM (UTC+0300)

**Gönderim Numarası:** 2166855463

**Dosya adı:** ENDROMLARIN\_TANI\_VE\_TEDAV\_UYGULAMALARININ\_G\_ZDEN\_GE\_R\_LMES.docx (3.25M)

**Kelime sayısı:** 21351

**Karakter sayısı:** 152076

---

## PEDİYATRİK VE ERİŞKİN HEMOFAGOSİTİK SENDROMLARIN TANI VE TEDAVİ UYGULAMALARININ GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

### ORJİNALLİK RAPORU

%**4**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

|          |   |             |
|----------|---|-------------|
| <b>1</b> | <a href="http://www.ahmetnayir.com">www.ahmetnayir.com</a><br>İnternet Kaynağı  | % <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a><br>İnternet Kaynağı  | <% <b>1</b> |
| <b>3</b> | Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi<br>Öğrenci Ödevi   | <% <b>1</b> |
| <b>4</b> | <a href="http://tip.kocaeli.edu.tr">tip.kocaeli.edu.tr</a><br>İnternet Kaynağı  | <% <b>1</b> |
| <b>5</b> | Mehmet Soy, Pamir Atagündüz, Işık Atagündüz, Gülsan Türköz Sucak.<br>"Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic",<br>Rheumatology International, 2020<br>Yayın | <% <b>1</b> |
| <b>6</b> | <a href="http://ghskitap.asyod.org">ghskitap.asyod.org</a><br>İnternet Kaynağı  | <% <b>1</b> |
| <b>7</b> | <a href="http://tr.wikidep.com">tr.wikidep.com</a><br>İnternet Kaynağı  | <% <b>1</b> |

17 [meridian.allenpress.com](http://meridian.allenpress.com) <% 1  
İnternet Kaynağı

18 [www.mdpi.com](http://www.mdpi.com) <% 1  
İnternet Kaynağı

19 SAVAŞÇI, Ümit and AVCI, İsmail Yaşar. "Kan ve Kan Bileşenleri ile Bulaşan Enfeksiyon Etkenleri ve Nükleik Asit Amplifikasyon Test (NAT) Yönteminin Önemi", Logos Yayıncılık, 2016.  
Yayın

20 [acikerisim.erbakan.edu.tr](http://acikerisim.erbakan.edu.tr) <% 1  
İnternet Kaynağı

21 [link.springer.com](http://link.springer.com) <% 1  
İnternet Kaynağı

22 [utsakcongress.com](http://utsakcongress.com) <% 1  
İnternet Kaynağı

23 BARUT, Kenan, YÜCEL, Gözde, SİNOPLU, Ada Bulut, ŞAHİN, Sezgin, ADROVİÇ, Amra and KASAPÇOPUR, Özgür. "Sistemik juvenil idiyopatik artrit ikincil gelişen makrofaj aktivasyon sendromu olguları: tek merkezin bir yıllık deneyim sonuçları", TUBITAK, 2015.  
Yayın

24 [nek.istanbul.edu.tr:4444](http://nek.istanbul.edu.tr:4444) <% 1  
İnternet Kaynağı

[tur.acousticbiotech.com](http://tur.acousticbiotech.com)

|    |  |      |
|----|--|------|
| 25 | <a href="#">www.researchgate.net</a>   | <% 1 |
| 26 | <a href="http://www.hindawi.com">www.hindawi.com</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 27 | <a href="http://www.hurriyet.com.tr">www.hurriyet.com.tr</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 28 | <a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 29 | KILIÇ, Mehtap and ÖZTÜRK, Fadıl. "İlaç alerjileri", Galenos Yayıncılık, 2009.<br>Yayın   | <% 1 |
| 30 | Yue Rong, Weixing Tong. " Tracking Methyl - Butyl Ether in Groundwater: Four Years Later ", Environmental Forensics, 2005<br>Yayın | <% 1 |
| 31 | <a href="http://acikders.ankara.edu.tr">acikders.ankara.edu.tr</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 32 | <a href="http://acikerisim.deu.edu.tr">acikerisim.deu.edu.tr</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 33 | <a href="http://openaccess.bezmialem.edu.tr">openaccess.bezmialem.edu.tr</a><br>İnternet Kaynağı                                   | <% 1 |
| 34 | <a href="http://www.cumhuriyet.com.tr">www.cumhuriyet.com.tr</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 35 | <a href="http://www.readkong.com">www.readkong.com</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |

## EK-2 Turnitin Orjinallik Raporu Dijital Makbuz Ekran Görüntüsü



### Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

|                    |   |
|--------------------|---|
| Gönderen:          | Güner Koyuncu   |
| Ödev başlığı:      | TEZTIP  |
| Gönderi Başlığı:   | PEDİYATRİK VE ERİŞKİN HEMOFAGOSİTİK SENDROMLARIN T... |
| Dosya adı:         | ENDROMLARIN_TANI_VE_TEDAV_UYGULAMALARININ_G_ZDE...    |
| Dosya boyutu:      | 3.25M   |
| Sayfa sayısı:      | 89  |
| Kelime sayısı:     | 21,351  |
| Karakter sayısı:   | 152,076   |
| Gönderim Tarihi:   | 15-Eyl-2023 03:11ÖS (UTC+0300)                        |
| Gönderim Numarası: | 2166855463  |

#### PEDİYATRİK VE ERİŞKİN HEMOFAGOSİTİK SENDROMLARIN TANI VE TEDAVİ UYGULAMALARININ GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

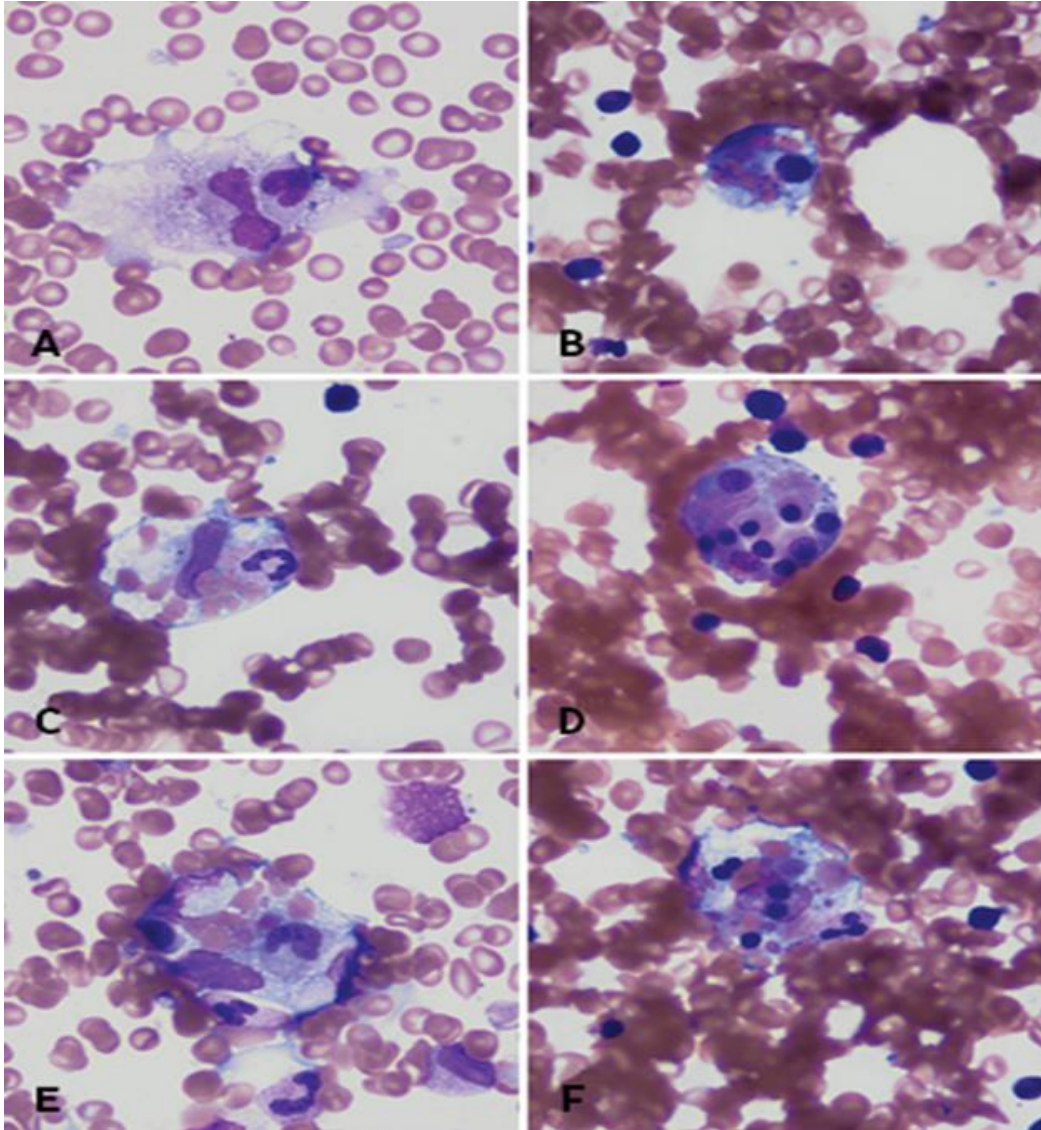
Güner KOYUNCU

E. BİRİS

Hemofagositik sendromlar (HS) ya da hemofagositik sindromlar (HS), hemisistemik inflamasyonla karakterize bir dizi klinik tabloyu tanımlayan ve çabuk ölgeleyle sonuçlanabilen nadir hastalardır. Çok çeşitli nedenlere, enfeksiyon ve otoimmün süreçlere bağlı olarak gelişebilirler. Bu hastalıkların tanısı, klinik bulguların yanı sıra laboratuvar bulgularına dayanır. Tanı ve tedavi için multidisipliner yaklaşım gerektirir. Bu makalede, pediatrik ve erişkin HS'lerin tanısı ve tedavisi üzerine güncel bulguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, HS'lerin patofiziolojisi, klinik özellikleri, tanı yöntemleri ve tedavi seçenekleri hakkında güncel bilgiler sunulmuştur. Bu makale, pediatrik ve erişkin HS'lerin tanısı ve tedavisi için güncel bulguların değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

© Güner Koyuncu, E. Biris. Tüm hakları saklıdır. Bu makale, Turnitin tarafından oluşturulmuştur ve Turnitin'in telif hakkıyla korunduğu bir dokümanı temsil etmektedir. Bu makale, Turnitin'in telif hakkıyla korunduğu bir dokümanı temsil etmektedir. Bu makale, Turnitin'in telif hakkıyla korunduğu bir dokümanı temsil etmektedir.

EK-3 Resim 1





## 9.ÖZGEÇMİŞ