

HEMOFAGOSİTİK SENDROM: BİR OTOPSİ OLGUSU

Hemophagocytic syndrome: An autopsy case

Ferah KARAYEL,* Çiğdem SÜNER,* Özhan YILMAZER,** Gürsel ÇETİN***

Karayel F, Süner Ç, Yılmaz Ö, Çetin G. Hemofagositik sendrom: Bir otopsi olgusu. *Adli Tıp Bülteni*, 2003; 8 (2): 58-61.

ÖZET

Hemofagositik sendrom (HPS), ateş, sitopeni, hepatosplenomegali, anormal karaciğer fonksiyon testleri, hipertrigliseridemi ve hipofibrinojenemi gibi klinik bulgularla karşımıza çıkabilen ve sıklıkla ölümcül olan bir tablodur. Çalışmada amacımız, çocuk otopsisinde sık karşılaştığımız bu sendromu sunmak, benzer klinik bulgulara sahip otopsislerde ayırıcı tanı için bu sendromu da alarak, kemik iliği, dalak, lenf düğümü gibi organ örneklemelerinin yapılması gerekliliğini vurgulamaktır.

Olgu, Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesinde otopsi yapılan 4 aylık erkek bebektir. Harici travmatik bulgu saptanmayan olgunun otopsisinde, makroskopik olarak beyinde küçük çaplı subaraknoidal kanamalar, kalpte 0,5 cm çapında atrial septal defekt, her iki akciğerde alacalı, atelektatik görünüm saptandı. Karaciğer 380 gr ağırlığında, sarı renk değişimi göstermekte, dalak ise 320 gr ağırlığında olup, yoğun konjesyon dışında makroskopik özellik göstermemektedir. Diğer organlarda makroskopik patolojik özellik görülmedi. Organlara ait histopatolojik incelemede, myokard, akciğer, beyin, beyincik, lenf düğümü ve kemik iliğinde histiyosit üstünlüğü gösteren mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmektedir. Özellikle kemik iliğinde bazı histiyosit sitoplazmalarında eritrosit, seyrek polimorf nüveli lökosit ve lenfosit fagositozu (emperipolezis) saptanmıştır. Beyin ve beyincikte bu infiltrasyon granülom benzeri yapılar oluşturmuştur. Akciğerde ise, bu infiltrasyona alveolit, alveol epitel zararı ve hyalen membran oluşumları eşlik etmekteydi. Ancak primer viral inklüzyona rastlanamadı. Karaciğer, böbrek ve dalak otoliz nedeniyle ayrıntılı olarak değerlendirilemedi. Klinik ve mikroskopik bulgular eşliğinde tanı 'Hemofagositik sendrom' olarak düşünüldü.

Toksikolojik incelemede herhangi bir özellik göstermeyen olgunun ölüm nedeni viral bir enfeksiyon sonrasında gelişmiş olabileceği düşünülen hemofagositik sendrom olarak değerlendirildi. Sonuç olarak, farklı merkezlerde tedavi edilen ancak kesin tanısı konulamadan kaybedilen ve ender rastlanan bu tür olgularda sistemik otopsinin bilim ve adalet açısından değerinin birkez daha vurgulanması gerektiği inancındayız.

Anahtar kelimeler: Kemik iliği, hemofagositik sendrom, otopsi

SUMMARY

Hemophagocytic Syndrome (HPS) is frequently fatal condition accompanied with fever, cytopenia, hepatosplenomegaly, abnormal liver function tests, hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia. The goal of this study is to present HPS which we encountered very often in pediatric autopsies and emphasize the necessity of collecting tissue specimens from bone marrow, spleen and lymph nodes by including this syndrome in differentiating autopsy diagnosis from situations with similar symptoms.

This case was a four month old male child who was autopsied in The State Institute of Forensic Medicine, Istanbul. The child was presented without external trauma findings, small sized subarachnoidal hemorrhages in brain, 0.5 cm in diameter atrial septal defect in the heart, and dappled atelectatic feature in both lungs were observed in gross examination. While liver was 380 gr in weight and showed colour changes to yellow, spleen was 320 gr in weight and showed no evidence of gross changing but severe congestion. No evidence of gross pathologic manifestations was found in other organs.

* Uzm. Dr. Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul.

** Dr. Adli Tıp Kurumu Başkanlığı İstanbul

*** Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Adli Tıp AD.

The histopathological examination of the organs showed mononuclear inflammatory cell infiltration with histiocytic dominance in myocardium, lungs, brain, cerebellum, lymph nodes and bone marrow. Particularly in bone marrow specimens, there was phagocytosis of erythrocyte, polymorphonuclear leukocyte and lymphocyte in cytoplasm of some histiocytes. The infiltration showed granulomatous structures in brain and cerebellum. In lung specimens, that infiltration was accompanied with alveolitis, alveolar epithelial damage and hyaline membrane materials, but there was no viral inclusion. Liver, kidneys and spleen were not evaluated in detail because of autolysis. In the evidence of clinical and microscopical findings, the diagnosis was 'Hemophagocytic Syndrome'. Hemophagocytic Syndrome which could be secondary to a viral infection was considered the cause of death in this case showed no toxicological findings.

In conclusion, we intended to emphasize again the scientific and ethical value of autopsy in similar rare cases which was treated but died without diagnose in several centers.

Key Words: Bone marrow, hemophagocytic syndrome, autopsy

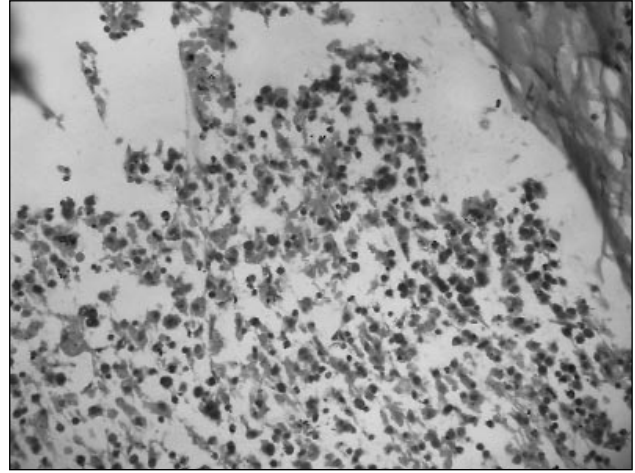
GİRİŞ VE AMAÇ

Hemofagositik Sendrom (HPS), ateş, sitopeni, hepatosplenomegali, anormal karaciğer fonksiyon testleri, hipertrigliseridemi ve hipofibrinojenemi gibi klinik bulgularla karşımıza çıkabilen ve sıklıkla ölümcül olan bir tablodur (1). Risdall ve arkadaşları 1979 yılında sık viral enfeksiyon geçiren bir grup immünsüpresif olguda HPS'ü tanımlamışlardır (2). HPS gelişimini tetikleyen viral enfeksiyonlar arasında CMV, EBV, adenovirus, parvovirus B-19 sayılabileceği gibi, non-viral enfeksiyonların (bakteri, fungus ve parazitler), SLE gibi otoimmün hastalıkların, non-hodgkin lenfoma, akut lösemi ve bazı ilaçların da bu sendromla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Hastalığın klinik ve patolojik bulguları enfeksiyona immün yanıt olarak gelişmektedir (1).

Çalışmada amacımız, pediatrik otopsilerde sık karşılaşmadığımız bu sendromu sunmak, benzer klinik bulgulara sahip otopsilerde ayırıcı tanı içine bu sendromu da alarak, kemik iliği, dalak, lenf düğümü gibi organ örneklemelerinin ayrıntılı biçimde yapılması gerekliliğini vurgulamaktır.

OLGU SUNUMU

Olgu, Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesinde otopsi yapılan 4 aylık erkek bebektir. Olguya ait hastane evrakında, yaklaşık iki aydır aralıklarla devam eden

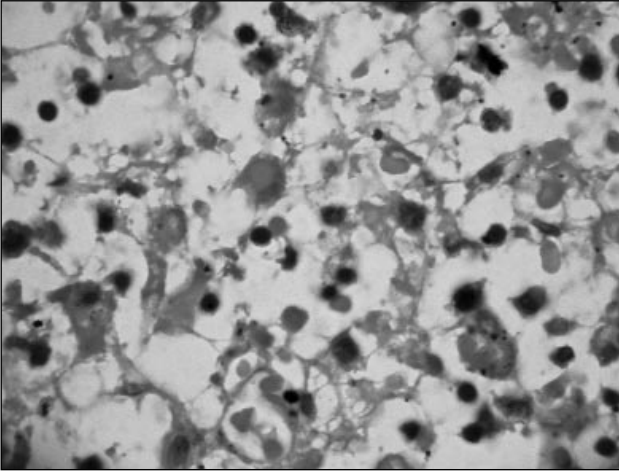


Resim 1. Kemik iliğinde histiyosit üstünlüğü gösteren mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (HE x200)

ateş, peteşial döküntüler, ikter, fizik muayenede hepatosplenomegali ve servikal, aksiller lenfadenopati, laboratuvar bulgularında da pansitopeni saptandığı, yapılan kemik iliği biyopsisinde, kemik iliğinde CD 68 pozitifliği içeren histiyositik hücre infiltrasyonu, megakaryosit sayısında artış, kesintisiz ancak azalmış myelopoez ve eozinofil artışı saptandığı, hastaya depo hastalığı düşünülerek karaciğer biyopsisi önerildiği, ancak genel durumu kötü olan hastada, pıhtılaşma faktörlerinin de yetersizliği nedeniyle biyopsi yapılamadığı, farklı antibiyotik kombinasyonlarıyla ateşi kontrol altına alınmaya çalışıldığı, farklı zamanlarda yapılan kan transfüzyonları ve medikal tedavilere rağmen kesin tanı konulamadan hastanın kaybedildiği kayıtlıdır.

Harici travmatik bulgu saptanmayan olgunun otopsinde, makroskopik olarak beyinde küçük çaplı subaraknoidal kanamalar, kalpte 0,5 cm çapında atrial septal defekt, her iki akciğerde alacalı, ateletatik görünüm saptandı. Karaciğer 380 gr ağırlığında, sarı renk değişimi göstermekte, dalak ise 320 gr ağırlığında olup, yoğun konjesyon dışında makroskopik özellik göstermemekteydi. Diğer organlarda hiperemi dışında makroskopik patolojik özellik görülmedi.

Organlara ait histopatolojik incelemede, myokard, akciğer, beyin, beyincik, lenf düğümü ve kemik iliğinde histiyosit üstünlüğü gösteren mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmekteydi (Resim 1). Özellikle kemik iliğinde bazı histiyosit sitoplazmalarında eritrosit, seyrek polimorf nüveli lökosit ve lenfosit fagositozu (emperipolesis) saptanmıştı (Resim 2). Beyin ve beyincikte bu infiltrasyon granülom benzeri yapılar oluşturmuştu (Resim 3).



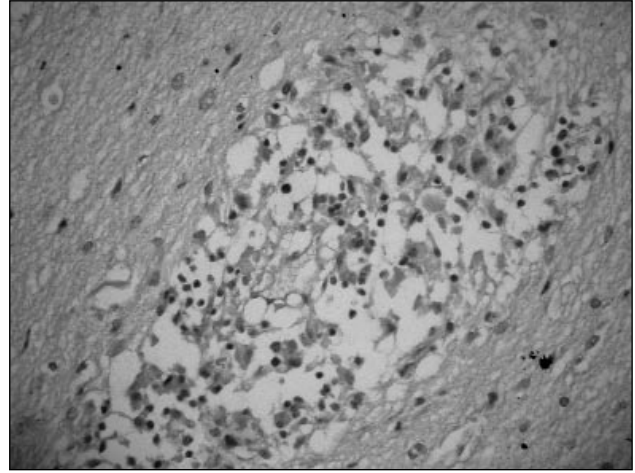
Resim 2. Kemik iliğinde eritrosit fagositozu (HE x1000).

Akciğerde ise, histiyositik infiltrasyona alveolit, alveol epitel zararı ve hyalen membran oluşumları eşlik etmekteydi. Ancak primer viral inklüzyona rastlanamadı. Karaciğer, böbrek ve dalak otoliz nedeniyle ayrıntılı olarak değerlendirilemedi. Mikroskopik ve klinik bulgular eşliğinde patolojik tanı 'Hemofagositik sendrom' idi.

Sonuç olarak, olgunun ölüm nedeni viral bir enfeksiyon sonrasında gelişmiş olabileceği düşünülen hemofagositik sendrom olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Hemofagositik sendrom, histiyositik proliferasyonla karakterize olan non-neoplastik histiyositik reaktif bir süreçtir (1). Literatürde, makrofaj birikimleriyle karakterize olan patolojik durumlar 'Hemofagositik Lenfositosis' (HLH) başlığı altında toplanmaktadır. Hemofagositik Lenfositosis'un iki farklı formu tanımlanmıştır. Bunlardan biri, Primer Hemofagositik Lenfositosis ya da Familial Hemofagositik Lenfositosis (HLH) adı verilen, otozomal resesif geçiş gösteren, kemik iliği transplantasyonu yapılmadığı takdirde de çok kısa sürede ölüme yol açan formudur (1,3). HLH, ilk olarak Farquhar ve Claireaux tarafından familyal bir hastalık olarak tanımlanmıştır (3). Bu olguların iki ay civarında kaybedildiği bildirilmektedir. Diğer formu ise, sekonder HLH ya da 'İnfeksiyonla ilişkili Hemofagositik Sendrom' adı verilen, özellikle EBV gibi viral enfeksiyonlar sonrasında gelişebilen yüksek mortaliteye sahip ve her yaş grubunda görülebilen formudur. Sekonder HLH immünolojik stres ve aktivasyona bağımlı olarak malignitelerle de ilişkili gözükmektedir (3). Bu nedenle bazı kaynaklarda ' maligniteyle ilişkili hemofagositik



Resim 3. Beyinde granülom benzeri yapılar oluşturmuş histiyosit üstünlüklü mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (HE x400).

sendrom' olarak da adlandırılır. Hemofagositik sendromun bu iki formu arasında tanıda kesin ayırım yapmak her zaman mümkün olmamaktadır (1,3). Olgumuzda da Hemofagositik sendrom'un gelişmesine yol açan etyolojik faktörler konusunda net yoruma gidilememekle birlikte süt çocuğu döneminde oluşu viral enfeksiyonları ve genetik faktörleri akla getirmektedir.

HPS'un klinik kriterleri Henter ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, en belirleyici bulguların ateş, organomegali, sitopeni, hipertrigliseridemi ve hemofagositozun mikroskobiyile saptanması olduğu belirtilmiştir (3). Olguların %70'i 1 yaşın altında olup, en sık tutulum olgumuzda olduğu gibi kemik iliği, dalak, karaciğer, akciğer, kalp ve lenf düğümleri ve santral sinir sisteminde saptanmaktadır. Kemik iliğinde %3'ün üzerinde histiyosit saptanması patolojik tanıda yardımcıdır (7). Young ve arkadaşlarının çalışmasında mortalitenin %20-42 oranında olduğu bildirilmektedir (7).

İmmünolojik çalışmalarda, HPS'li olgularda hücrel immün sistemin kontrolsüz aktivasyonu söz konusu olup, kanda sitokin seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır ki, bunlar arasında makrofaj aktivasyonuna yol açan interferon gamma, IL-2,6 ve TNF-alfa sayılabilir. Bu süreçte ilk basamak T lenfositlerin aktivasyonudur. Sitokin seviyelerinin yüksekliği hemodinamik kollaps ve akciğerde alveol epitel zararına da yol açabilmektedir (4). Özellikle interferon gamma makrofaj aktivasyonu ve doku hasarına yol açması bakımından oldukça önemlidir. Olgumuzda da akciğerde alveol epitel zararını yansıtan bulgular saptanmıştır. Hereditör ya da edinsel im-

mün yetmezlik tabloları HPS gelişme riskini artırıcı faktörlerin en önemlilerindedir (4).

Hemofagositik sendromun periferik T hücreli ve B hücreli lenfoma ve B hücreli kronik lenfositik lösemiye özellikle terminal dönemde eşlik edebildiği de gösterilmiştir. Bu olgularda malign hücreler tarafından makrofajları aktive eden sitokinlerin üretimi histiyositik proliferasyonun mekanizmasını açıklamaktadır (2,5).

Klinik benzerlikler nedeniyle selim hemofagositik sendrom ve malign histiyositozun ayırımı zor olabilir. Mikroskopik değerlendirmede proliferere olan histiyositlerin benign sitolojik özellik göstermeleri malign histiyositik süreçlerle ayırımı sağlar. Olgumuzda da görüldüğü gibi benign özellikli histiyositik hücrelerin sitoplazmaları geniş olup, dağınık ve ince kromatinli, belirsiz nükleolü çekirdekleri vardır. Benign hücresel özelliklerin yanısıra infiltre ettikleri organ yapılarının da korunması ve mitoz saptanmaması maligniteyle ayırımında önemlidir. Malign histiyositlerde, nükleus sitoplazma oranı artmış olup, nükleol belirgin, sitoplazma koyu bazofilik boyanmış, mitoz artmıştır. Patolojik değerlendirmede sitolojik özelliklerin ayrıntılı biçimde incelenmesi şarttır (1,2,6).

Bazı HPS olgularında kemik iliğinde yıkım ve nekroz alanları görülebilir. Ancak olgumuzda benzer bulguya rastlanmamıştır (2).

Hemofagositik sendromun selim klinik özellikler göstererek kendini sınırlayan bir lenf düğümü hastalığı olan Kikuchi hastalığına da eşlik edebildiği bildirilmektedir. Literatürde bu tablonun eşlik ettiği 8 olgu bildirilmiş olup, bu olgularda klinik gidişin daha selim olduğu belirtilmektedir (7).

Karaciğerde, CMV ve EBV ile ilişkili olarak virusa bağımlı hemofagositik sendrom görülebilir. Sinüoidal kuppfer hücreleri ve portal alanlardaki histiyositlerde eritrofagositoz saptanabilir. Literatürde 1999 yılında yayınlanmış bir olguda kronik aktif hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonuna bağlı gelişmiş hemofagositik sendrom tanımlanmıştır (8).

Literatür bilgileri ışığında da görüldüğü gibi, HPS olgularında viral enfeksiyonlara yönelik araştırmalar dışındaki immünsüpresyon ve non-hodgkin lenfomaya yönelik araştırmalar yapılmalıdır (1).

HPS'un tedavisinde immünoterapi, siklosporin A, metotreksat ve steroid tedavileri denenmiş ancak net tedavi protokolleri elde edilememiştir (3).

Sonuç olarak, farklı merkezlerde tedavi edilen ancak kesin tanısı konulamadan kaybedilen ve oldukça ender karşılaşılan bu tür olgularda sistemik otopsinin bilim ve adalet açısından değerinin birkez daha vurgulanması gerektiği inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Rosai J (ed). Bone marrow. Chapter 23. In Ackerman's Surgical Pathology, vol II. seventh ed. The C.V.Mosby Company,1429-1430,1989.
2. Sternberg S (ed). Lymph Nodes. Chapter 17. In Diagnostic Surgical Pathology,vol I. third ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 709-779,1999.
3. Henter JL. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Hematology/Oncology Clinics of North America, vol. 1998; (12):pp 417-33.
4. Fujivara F, Hibi S, Imashuku.Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. Am J Pediatr Hematol Oncol, 1993;15(1):92-98.
5. Ravi R, Morice W, Phylky R. Hemophagocytosis in a patient with chronic lymphocytic leukomia and histoplasmosis. Mayo Clin Proc 2002; 77:287-290.
6. Risdall RJ, McKenna RW, Nespit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer 1979;44:993-1002.
7. Young K, Lee YJ, Nam S. Hemophagocytic Syndrome Associated with Kikuchi's Disease.J Korean Med Sci, 2003;18:592-4.
8. Faurschou M, Nielsen OJ, Hansen PB et al. Fatal Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome Associated with Co-existent Chronic Active Hepatitis B and Acute HCV. Am J Hematol, 1999;61(2):135-138.

İletişim adresi

Ferah KARAYEL

Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi

Kocamustafapaşa/ İSTANBUL

TEL: (0212) 587 70 00 / 235