

Çocuklarda enfeksiyon ilişkili hemofagositik sendrom: 15 vakanın geriye dönük analizi

Infection associated hemophagocytic syndrome in children: a retrospective analysis of 15 cases

Meltem Polat*, Fatma Burcu Belen**

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Denizli

**Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, Gaziantep

Özet

Amaç: Hemofagositik sendrom (HFS) aşırı immün aktivasyona bağlı hızlı ilerleyen ve hayatı tehdit eden bir sendromdur. HFS ile ilişkili klinik tablo ve laboratuvar anormalliklerinin erken tanınması ve tedaviye hemen başlanması hayat kurtarıcı olabilmektedir. Bu çalışmada enfeksiyon ilişkili hemofagositik sendrom (EİHFS) tanısıyla izlediğimiz çocuk hastalarda; altta yatan enfeksiyöz etkenlerin, klinik, laboratuvar bulguların ve tedavi sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Aralık 2012 ile Ocak 2016 arasında EİHFS tanısı konan çocuk hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya yaşları ortanca 6 yaş (2-16 yaş) olan toplam 15 hasta (8 erkek, 7 kız) dahil edildi. HFS'yi tetikleyen en sık enfeksiyöz etken olarak *Brusella* (8 hasta, %53) saptandı. Diğer altta yatan enfeksiyöz etkenler; 3 hastada *Leishmania*, 1 hastada *Salmonella* Typhi, 1 hastada *Mycobacterium tuberculosis*, 1 hastada parvovirüs B19 ve 1 hastada influenza A (H3N2) idi. Ateş, bi/pansitopeni, hiperferritinemi ve serum transaminaz düzeylerinde yükseklik tüm hastalarda (%100), splenomegali 12 hastada (%80) mevcuttu. Tüm hastaların kemik iliği aspirasyon incelemesinde hemofagositoz görüldü. Tüm hastalara altta yatan enfeksiyonuna yönelik antimikrobiyal tedavi; uzamış ateş ve klinik durumunda giderek kötüleşme olan 8 hastaya intravenöz immünglobülin (İVİG), 2 hastaya İVİG+steroid tedavileri verildi. Olguların %93'ünde (14 hasta) iyileşme kaydedildi. İnfluenza A (H3N2) pnömonisi olan sadece 1 hastada (%6) ölüm görüldü.

Sonuç: Hekimler, enfeksiyon nedeniyle izlenen hastalarda uzamış ateş, splenomegali ve sitopeninin varlığında HFS gelişimi konusunda farkındalığa sahip olmalıdır.

Pam Tıp Derg 2018;11(1):57-63

Anahtar sözcükler: Ateş, çocuk, enfeksiyon ilişkili hemofagositik sendrom, sitopeni, splenomegali

Abstract

Purpose: Haemophagocytic syndrome (HPS) is a rapidly progressive, life-threatening syndrome of excessive immune activation. Early recognition of the clinical presentation and laboratory abnormalities associated with HPS and prompt initiation of treatment can be life saving. The aim of this study was to investigate the infectious etiologies, clinical and laboratory characteristics, and treatment outcomes of pediatric patients with infection associated hemophagocytic syndrome (IAHPS).

Materials and methods: This is a retrospective record review of pediatric patients diagnosed to have IAHFS between December 2012 and January 2016.

Results: A total of 15 pediatric patients with IAHPS (8 boys / 7 girls; median age: 6 years, range 2-16 years) were enrolled in this study. *Brucella* (8 patients, 53%) was the most frequent infectious trigger of HFS. Other infectious triggers were *Leishmania* (3 patients), *Salmonella* Typhi (1 patient), *Mycobacterium tuberculosis* (1 patient), parvovirus B19 (1 patient), and influenza A (H3N2) (1 patient). Fever, bi/pansitopenia, hyperferritinemia, and elevated transaminases were present in all patients (100%), and splenomegaly in 12 patients (80%). All of the patients underwent bone marrow aspirations that confirmed hemophagocytosis. All patients received antimicrobial treatment for the underlying infections; 8 patients received intravenous immunoglobulin (IVIG) and 2 patients received IVIG+steroids due to persistent fever and progressively worsening clinical conditions. Recovery was noted in 14 (93%) patients. Mortality was only seen in 1 patient (6%) with influenza A (H3N2) pneumonia.

Meltem Polat

Yazışma Adresi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Denizli.

e-mail: meltemtemizhan@gmail.com

Gönderilme tarihi: 23.10.2017

Kabul tarihi: 07.11.2017

Conclusion: Physicians should be aware of the occurrence of HFS in patients with prolonged fever, splenomegaly, and cytopenias in the setting of an infectious process.

Pam Med J 2018;11(1):57-63

Key words: Fever, child, infection associated hemophagocytic syndrome, cytopenia, splenomegaly

Giriş

Hemofagositik sendrom (HFS), hemofagositik lenfositosis (HLH) olarak ta adlandırılır, T-lenfositlerin ve makrofajların kontrol edilemeyen aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofagositoz ile karakterize ölümcül seyrebilen bir klinik sendromdur. Sendromun tipik klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları; ateş, splenomegali, sitopeni, hipertrigliseridemi veya hipofibrinojemi, hiperferritinemi, çözünebilir interlökin-2 reseptör (CD25) düzeyinde artış, doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma veya hiç olmaması ile birlikte kemik iliği, dalak veya lenf nodlarında hemofagositozun saptanmasıdır. Hemofagositik sendrom primer ve sekonder HFS olmak üzere iki farklı gruba ayrılır. Primer HFS genetik nedenlerle ilişkili iken sekonder HFS immün sistemin güçlü bir şekilde uyarılmasına neden olan enfeksiyonlar, malignite, otoimmün/otoinflamatuvar hastalıklar ve immünsüpresyon yaratan durumlar ile ilişkili olabilir [1, 2].

"Enfeksiyon ilişkili hemofagositik sendrom" (EİHFS) birçok virüs, bakteri, mantar ve parazit enfeksiyonunununa bağlı olarak gelişebilir ve kendiliğinden düzelebilmekle birlikte tanı konulup tedavi edilmediğinde yüksek mortalite ile ilişkili olabilir [3, 4]. Bu nedenle HFS ilişkili klinik belirti ve bulguların farkındalığı, özellikle erken dönemde enfeksiyon hastalıkları ile kolayca karışabilen bu sendromun erken tanısı ve tedavisi için son derece önemlidir [4, 5]. Bu çalışmada EİHFS tanıyla izlediğimiz çocuk hastalarda; altta yatan enfeksiyöz etkenlerin, klinik, laboratuvar bulguların ve tedavi sonuçlarının geriye dönük olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada; Aralık 2012 ile Ocak 2016 tarihleri arasında Çocuk Hematoloji ve Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları kliniklerimizde izlenen

EİHFS tanılı çocuk hastaların (<18 yaş) kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmanın etik kurul onayı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (onay no:489) alındı. Olguların tanıları HLH-2004 tanı kriterleri esas alınarak konuldu (Tablo 1) [6]. Primer HFS'li olgular ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı gelişen sekonder HFS'li olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların demografik bulguları (yaş, cinsiyet), başvuru semptom ve klinik bulguları (ateş, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati, döküntü, enfeksiyon odağı vb.), laboratuvar tetkikleri [tam kan sayımı, ferritin, fibrinojen, aspartat aminotransaminaz (AST), alanin aminotransaminaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), total/direkt bilirubin, albümin, sodyum, trigliserid düzeyleri, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), enfeksiyon serolojileri, kültürleri ve diğer mikrobiyolojik tetkikleri], kemik iliği aspirasyon değerlendirmeleri, aldığı tedaviler ve sonuçları kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences 20.0 (SPSS Armonk, NY, ABD) paket programı yardımı ile yapıldı. Sayısal veriler ortanca (minimum - maksimum), kategorik veriler ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi.

Bulgular

Çalışmaya yaşları ortanca 6 yaş (2-16 yaş) olan toplam 15 EİHFS tanılı hasta (8 erkek/7 kız) dahil edildi; bunlardan 8 olguda (%53) bruselloz, 3 olguda (%20) leishmaniazis, 1 olguda (%7) tifo, 1 olguda (%7) miliyer tüberküloz, 1 olguda (%7) parvovirüs B19 enfeksiyonu ve 1 olguda (%7) influenza A (H3N2) pnömonisi saptandı. Olgular klinik, laboratuvar ve kemik iliği bulguları ile HFS tanı kriterlerini karşılıyordu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar bulguları, HLH tanı kriterleri ve tedavi sonuçları

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6	Olgu 7	Olgu 8
Cinsiyet (Kız/Erkek)	Erkek	Erkek	Kız	Kız	Erkek	Erkek	Kız	Erkek
Yaş (yıl)	7	4	5	9	11	16	13	12
PT/ aPTT (10-15/ 22-34 sn)	13/28	14/32	23/51	16/39	16/40	-	-	14/37
AST / ALT (5-35/ 5-45 IU/L)	78/90	56/78	153/92	430/340	600/740	130/189	78/120	890/670
LDH (100-190 IU/L)	800	780	1277	580	1390	1120	460	1450
HLH tanı kriterleri*								
1. Ateş	✓ (8 gün)	✓ (11 gün)	✓ (10 gün)	✓ (9 gün)	✓ (22 gün)	✓ (21 gün)	✓ (25 gün)	✓ (16 gün)
2. Splenomegali	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3. Sitopeni (en az 2 hücre serisi)								
Hemoglobin <9 g/dL	✓6	✓7.8	✓8	✓8.9	✓7.4	×9.2	✓8.7	✓7.9
Trombosit sayısı <100.000/mm ³	✓87.000	✓96.000	✓21.000	✓98.000	✓43.000	✓34.000	✓53.000	✓89.000
Absolü nötrofil sayısı <1000/mm ³	×1600	×1200	✓760	×1300	✓690	✓840	×1290	✓780
4. Hipertiglisideremi ve/veya hipofibrinogenemi								
Açlık trigliseridi ≥265 mg/dL	×185	×145	✓475	✓295	✓310	✓275	×180	×210
Fibrinojen ≤150 mg/dL	✓140	✓148	✓52	✓140	✓90	×160	✓120	×170
5. Ferritin ≥500 µg/L	✓7060	✓1080	✓6880	✓8060	✓10.600	✓16850	✓5400	✓12.000
6. CD25 ≥2400 U/ml	-	-	-	-	-	-	-	-
7. Doğal öldürücü hücre aktivitesinin azalması veya hiç olmaması	-	-	-	-	-	-	-	-
8. Kemik iliği, dalak veya lenf nodlarında hemofagositoz	✓ (Kemik iliği)	✓ (Kemik iliği)	✓ (Kemik iliği)	✓ (Kemik iliği)	✓ (Kemik iliği)	✓ (Kemik iliği)	✓ (Kemik iliği)	✓ (Kemik iliği)
Alta yatan enfeksiyöz hastalık	Bruselloz	Bruselloz	Bruselloz	Bruselloz	Bruselloz	Bruselloz	Bruselloz	Bruselloz
Tedavi	TMP-SMX+ Rifampisin	TMP-SMX+ Rifampisin	IVIG+TMP- SMX+ Rifampisin	IVIG+ Rifampisin + Doksisisiklin	IVIG+ Rifampisin + Doksisisiklin	IVIG+ Rifampisin + Doksisisiklin	IVIG+ Rifampisin + Doksisisiklin	IVIG+ Rifampisin + Doksisisiklin
Sonuç	Düzelme	Düzelme	Düzelme	Düzelme	Düzelme	Düzelme	Düzelme	Düzelme

* Tanı için 8 klinik ve laboratuvar tanı kriterinden en az 5'inin olması gereklidir, ✓: var, ×: yok, -: bakılmadı

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, HLH: hemofagositik lenfositosis, IVIG: intravenöz immünglobulin, LDH: laktat dehidrogenaz, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, TMP-SMX: trimetoprim- sulfametoksazol

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar bulguları, HLH tanı kriterleri ve tedavi sonuçları

	Olgu 9	Olgu 10	Olgu 11	Olgu 12	Olgu 13	Olgu 14	Olgu 15
Cinsiyet (Kız/Erkek)	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Kız
Yaş (yıl)	4	2	3	6	4	10	2
PT/ aPTT (10-15/ 22-34 sn)	-	-	14/38	22/45	20/42	14/35	45/76
AST / ALT (5-35/ 5-45 IU/L)	66/78	84/97	88/110	340/378	240 /280	76/115	689/714
LDH (100-190 IU/L)	890	900	1080	780	870	820	680
HLH tanı kriterleri*							
1. Ateş	✓ (18 gün)	✓ (12 gün)	✓ (11 gün)	✓ 13 (gün)	✓ (14 gün)	✓ (5 gün)	✓ 8 (gün)
2. Splenomegali	✓	✓	✓	*	✓	✓	✓
3. Sitopeni (en az 2 hücre serisi)							
Hemoglobin <9 g/dL	✓6.4	✓7.3	✓6.9	✓7.7	✓6.1	✓6.2	✓7.4
Trombosit sayısı <100.000/mm ³	✓23.000	✓56.800	✓48.000	✓34.000	✓38.000	✓66.000	✓31.000
Absolü nötrofil sayısı <1000/mm ³	✓450	✓760	✓670	✓890	✓500	✓540	✓450
4. Hipertriglisideremi ve/veya hipofibrinogenemi					✓		
Açlık trigliseridi ≥265 mg/dl	* 145	*178	✓290	✓310	✓345	✓465	*160
Fibrinojen ≤150 mg/dL	✓90	✓125	✓130	✓88	✓100	✓112	✓60
5. Ferritin ≥500 µg/L	✓680	✓890	✓1200	✓890	✓32.000	✓6520	✓23.000
6. CD25 ≥2400 U/ml	-	-	-	-	-	-	-
7. Doğal öldürücü hücre aktivitesinin azalması veya hiç olmaması	-	-	-	-	-	-	-
8. Kemik iliği, dalak veya lenf nodlarında hemofagositoz	✓(Kemik iliği)	✓(Kemik iliği)	✓(Kemik iliği)	✓(Kemik iliği)	✓(Kemik iliği)	✓(Kemik iliği)	✓(Kemik iliği)
Altta yatan enfeksiyöz hastalık	Leishmaniazis	Leishmaniazis	Leishmaniazis	Tifo	Miliyer Tüberküloz	Parvovirüs enfeksiyonu	influenza A pnömonisi
Tedavi	Lipozomal amfoterisin B	Lipozomal amfoterisin B	Lipozomal amfoterisin B	Seftriakson+ IVIG	Antitübürküloz tedavi+IVIG+ Prednizolon	IVIG	IVIG+ Deksametazon +Oseltamivir
Sonuç	Düzelme	Düzelme	Düzelme	Düzelme	Düzelme	Düzelme	Ölüm

Klinik bulgular

HFS'nin tipik klinik bulguları olan ateş tüm hastalarda (n=15, %100), splenomegali 12 hastada (%80), hepatosplenomegali 10 hastada (%66) mevcuttu (Tablo 1). Hastaların HFS tanısı öncesi ortanca ateş süresi 12 (5-25 gün) gündü. Diğer klinik bulgulardan 5 hastada (%33) lenfadenopati, bruselloz ve parvovirüs B19 enfeksiyonu olan 2 hastada (%13) makülopapüler döküntü, miliyer tüberküloz ve influenza A (H3N2) pnömonisi olan 2 hastada (%13) plevral efüzyon vardı. İnfluenza A pnömonisi olan 1 hastada (%7) takipte akut solunum sıkıntısı sendromu gelişti.

Laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları olarak; pansitopeni 10 hastada (%66), bisitopeni 5 hastada (%33), hiperferritinemi tüm hastalarda (%100), LDH yüksekliği tüm hastalarda (%100), AST ve ALT yüksekliği tüm hastalarda (%100), hipofibrinojenemi 13 hastada (%86), hipertrigliseridemi 8 hastada (%53), hiponatremi (serum Na<135 mEq/L) 8 hastada (%53), hiperbilirubinemi (total bilirubin>1 mg/dL) 5 hastada (%33), hipoalbuminemi (<3,5 g/dL) 5 hastada (%33) ve direk bilirubinemi (>0,5 mg/dL) 4 hastada (%26) mevcuttu.

Bruselloz tanılı hastaların hepsinde (8 hasta, %100) standart tüp aglütinasyon (STA) testi 1/1280 titrede pozitif; 2 hastanın (%25) kan kültüründe, 5 hastanın (%63) kemik iliği kültüründe *Brucella melitensis* üremesi vardı. Leishmaniazis olan 3 hastanın kemik iliği incelemelerinde *Leishmania* amastigotları görüldü, sadece 1 hastada *Leishmania* indirekt fluoresan antikor testi (IFAT) 1/1024 titrede pozitif. Tifo tanılı hastanın kan ve dışkı kültüründe *S. typhi* üremesi vardı. Parvovirüs enfeksiyonu tanısı konulan hastanın serum parvovirüs B19 IgM ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) test sonuçları pozitif. İnfluenza pnömonisi olan hastanın endotrakeal aspirat örneğinin PZR incelemesinde influenza A (H3N2) pozitif bulundu. Miliyer tüberkülozu olan hastanın öyküsünde tüberkülozlu hasta ile temas, akciğer grafisinde miliyer görünüm ve plevral efüzyon mevcuttu. Kemik iliği ve açlık mide suyu örneği kültürlerinde *Mycobacterium tuberculosis* üremesi vardı.

Kemik iliği aspirasyon bulguları

Hastaların 14'ünde (%93) tanı anında yapılan ilk kemik iliği aspirasyonunda hemofagositoz bulguları mevcuttu. Leishmaniazis tanılı 1 hastanın (%7) kemik iliği aspirasyonunda başlangıçta hemofagositoz yoktu, tekrarlanan aspirasyonda hemofagositoz görüldü.

Tedavi sonuçları

Olguların tümüne altta yatan enfeksiyonlarına yönelik tedavi verildi (Tablo 1). Brusellozu olan hastalar yaşlarına uygun olarak [<8 yaş: oral trimetoprim- sulfametoksazol (10 mg/kg/gün)+rifampisin (15 mg/kg/gün), ≥8 yaş: oral doksisisiklin (2-4 mg/kg/gün)+rifampisin (15 mg/kg/gün)] 6 haftalık antibiyotik tedavileri aldı. İki hasta (%25) antibiyotik tedavisi ile düzelirken, 6 hastaya (%75) dirençli ateşi olması ve klinik bulgularda düzelme olmaması nedeniyle intravenöz immunglobulin (İVİG) 1g/kg/gün dozunda 2 ardışık gün verildi. Leishmaniazis olan hastalara lipozomal amfoterisin B (3 mg/kg/gün dozunda 0., 1., 2., 3., 4., 5., 14. ve 21. günlerde tek doz intravenöz) tedavisi verildi. Tifo tanısı konulan hasta 14 gün seftriakson (100 mg/kg/gün) ve İVİG (1g/kg/gün dozunda 1 kez) aldı. Miliyer tüberkülozu olan hasta dördü antitüberküloz tedavi (izoniyazid+rifampisin+pirazinamid+etambutol) ve prednizolon (2 mg/kg/gün, 4 hafta) ile birlikte klinik bulgularında HFS nedeniyle ilerleyici kötüleşme olması nedeniyle İVİG (1g/kg/gün dozunda 2 ardışık gün) tedavilerini aldı. İnfluenza A pnömonisi olan hastaya oseltamivir (2x30 mg po) ve IVIG (1g/kg/gün dozunda 2 ardışık gün)+deksametazon (HLH-2004 tedavi protokolüne göre)[6] verildi. Olguların 14'ünde (%93) iyileşme sağlanırken, influenza A (H3N2) pnömonisi olan 1 hastada (%6) ölüm görüldü (Tablo 1).

Tartışma

Hemofagositik sendrom tek bir hastalığı değil farklı durumların aynı tipte inflamatuvar yanıt fenotipini oluşturduğu bir klinik sendromu temsil eder [5]. Erken tanı konulup tedavi edilmediğinde mortalitesi yüksek seyretmektedir. Primer HFS her yaşta görülebilmekle birlikte özellikle erken bebeklik döneminde görülmektedir. Daha önce tanımlanmış bir genetik kusur saptanamıyorsa dahi hastanın yaşı küçükse, anne-baba arasında akrabalık varsa ve ailede benzer hastalık öyküsü varsa primer HFS akla gelmelidir. Sekonder HFS ise her yaşta

görülebilmesine karşın genellikle süt çocukluğu veya çocukluk çağında daha fazla görülür [1, 2]. HFS'li hastalarda enfeksiyon saptanması primer veya sekonder HFS ayırımı için yeterli değildir. Her iki form da enfeksiyonla başlayabilir. Bununla birlikte birçok hastada enfeksiyonun tedavisi sonucunda HFS tablosunun düzelmesi, HFS'nin altta yatan enfeksiyona sekonder olduğunu düşündürmektedir [1, 2, 5, 7]. Literatürde çocuklarda EİHFS ile ilgili bildirilmiş vaka sunumları bulunmasına rağmen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

EİHFS ilk önce immünsüpresif olan hastalarda tanımlanmış fakat zamanla sağlıklı kişilerde de ortaya çıkabileceği görülmüştür. HFS'yi tetikleyen enfeksiyöz ajanlardan herpes virüsler, özellikle de Epstein-Barr virüsü (EBV), önde gelen tetikleyicilerdir. Virüsler dışında bakteri, mantar ve parazitlere bağlı da HFS gelişebilmektedir [4,7]. Bizim çalışmamızda görüldüğü olduğu gibi *Brucella*, *M. tuberculosis*, *Salmonella Typhi* ve *Leishmania* sp. gibi retikuloendotelial sistemi tutan intrasellüler patojenler sıklıkla HFS'yi tetikleyebilmektedir [1,4,8]. Bizim olgularımızın hepsi altta yatan bir hastalık ya da immünsüpresyonu olmayan sağlıklı çocuklardı ve *Brucella* başta olmak üzere en sık bakteriyel enfeksiyonlara sekonder HFS görüldü. Ülkemizde çocuklarda sekonder HFS'ye neden olan enfeksiyöz etkenleri araştıran 18 vakalık bir çalışmada bakteriyel etkenlerin olguların %44.5'inden sorumlu olduğu ve en sık görülen etkenin sitomegalovirüs olduğu bulunmuştur [9]. Yurt dışından bildirilen bir diğer pediatrik çalışmada ilk sırada EBV yer almaktadır [10]. Sonuç olarak HFS'de altta yatan enfeksiyöz etkenleri araştırmak için yapılacak testlerin seçiminde; hastaların öykü, klinik bulguları ve immün durumlarının yanı sıra lokal epidemiyolojik faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalar hayvan teması, endemik bölgede yaşama veya seyahat öyküsüne göre bruselloz ve leishmaniazis gibi enfeksiyonlar açısından da taranmalıdır [3, 4, 11].

HFS'nin tipik klinik bulguları olan uzamış ateş ve sitopeni bizim olgularımızın tümünde (%100), splenomegali %80'inde mevcuttu. Uzamış ateş, sitopeni ve organomegali gibi klinik bulguların bruselloz ve leishmaniazis gibi enfeksiyon hastalıklarında da görülmesi HFS tanısını geciktirebilmektedir [12,13]. Bu nedenle

enfeksiyon nedeniyle izlenen hastalarda uzamış ateş, organomegali, sitopeninin varlığı ve klinik durumda hızla kötüye gidiş hekime HFS olasılığını da akla getirmelidir [4, 8].

HFS tedavisinde hipersitokineminin baskılanması, aktive ve enfekte olmuş hücrelerin ortadan kaldırılması amaçlanır. Bu amaçla immünsüpresif veya immünmodülatör ajanlar ve sitotoksik ilaçlar kullanılmaktadır [1,2]. Uygulanacak tedavi altta yatan nedene ve semptomların ağırlık derecesine göre değişmektedir [4]. EİHFS kendiliğinden düzelebilmekle birlikte yüksek mortalite ile ilişkili olabilir. EİHFS tespit edildiğinde öncelikle uygun ilaçlarla enfeksiyonun tedavisi önerilmektedir. Leishmaniazis ilişkili HFS'de lipozomal amfoterisin B ile tedavi yeterli olmaktadır. Ancak diğer enfeksiyon etkenlerine bağlı HFS'nin tedavisinde tek başına etkene yönelik tedavi hastalığın kontrol altına alınmasında her zaman yeterli olmayabilir. Bu durumlarda ve ağır vakalarda immünsüpresif veya immünomodülatör ajanlarla tedavi önerilmektedir [1, 2, 4, 7]. Bizim çalışmamızda olguların hepsine altta yatan enfeksiyonlarına yönelik tedavi başlandı. Ancak ateşi devam eden ve HFS'nin diğer klinik bulgularında düzelme olmayan 8 hastaya İVİG, 2 hastaya İVİG + steroid verildi. Bakteriyel enfeksiyonlara bağlı HFS'de virüslere bağlı olan HFS'ye göre daha yüksek düzelme oranları bildirilmiştir [7]. Bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak, bakteriyel EİHFS olan olguların tümü düzelerken, mortalite influenza A pnömonisi olan ve akut solunum sıkıntısı sendromu gelişen sadece bir olguda görüldü.

Sonuç olarak uzun süreli ateş, sitopeni ve hepatosplenomegali saptanan hastalarda HFS de ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmeli ve kemik iliği aspirasyonu yapılarak hemofagositoz araştırılmalıdır. HFS'de altta yatan enfeksiyöz etkenleri araştırmak için yapılacak testlerin seçiminde; hastaların öykü ve klinik bulgularının yanı sıra lokal epidemiyolojik faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. EİHFS'de altta yatan enfeksiyonun tedavi edilmesiyle HFS bulguları düzelebilmekle birlikte, klinik bulguları HFS nedeniyle ilerleyen olgularda IVIG ve steroid tedavileri kullanılabilir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Lehmborg K, Ehl S. Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2013;160:275-287.
2. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes-an update. *Blood Rev* 2014;28:135-142.
3. Domachowske JB. Infectious triggers of hemophagocytic syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1067-1068.
4. Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7:814-822.
5. Freeman HR, Ramanan AV. Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child* 2011;96:688-693.
6. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-131.
7. Janka G, Elinder G, Imashuku S, et al. Schneider M, Henter JI. Infection and malignancy associated hemophagocytic syndromes: secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435-444.
8. Douka E, Economidou F, Nanas S. Infections associated with the hemophagocytic syndrome. *Hospital Chronicles* 2012;7:16-24.
9. Gürgey A, Seçmeer G, Tavil B, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1116-1117.
10. Chen CJ, Huang YC, Jaing TH, et al. Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:157-163.
11. Cascio A, Pernice LM, Barberi G, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:1324-1337.
12. Bode SF, Bogdan C, Beutel K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in imported pediatric visceral leishmaniasis in a nonendemic area. *J Pediatr* 2014;165:147-153.
13. Yaman Y, Gözmen S, Özkaya AK, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with brucellosis: report of three cases. *J Infect Dev Ctries* 2015;9:1172-1176.