

Hemofagositik lenfohistiyositoz ve romatolojik hastalıklar

Hemophagocytic lymphohistiocytosis and rheumatic diseases

Bahar Artım Esen, Murat İnanç, Lale Öcal

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Hemofagositik lenfohistiyositoz kontrolsüz immün yanıtı açan, hiperinflamasyonla karakterize klinik bir sendromdur. T hücrelerinin hiperaktivasyonu, hipersitokinemi ve kan hücrelerinin monosit ve makrofajlar tarafından hemofagositozu söz konusudur. Alta yatan etyolojiye bağlı olarak primer (genetik) ve sekonder (akkiz) olarak sınıflanmaktadır. Primer hemofagositik lenfohistiyositoz tetikleyici bir neden olmadan de novo olarak ortaya çıkar. Sekonder formlarda ise hemofagositoz enfeksiyon, ilaçlar, malignite, otoimmünite veya metabolik bir nedenle tetiklenir. Romatolojik hastalıklardaki hemofagositik lenfohistiyositoz makrofaj aktivasyon sendromu olarak isimlendirilir; en sık sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artritte görülür. Sitopeni, organ disfonksiyonu ve koagülopati ile karakterizedir. Nadir görülmesi ve zeminde genelde farklı bir hastalığın olması nedeniyle kuşku duyulmadığı sürece tanınması zordur. Tedavide hedef hiperinflamasyonun baskılanması, uyarının ortadan kaldırılmasıdır.

Anahtar sözcükler: Hemofagositik lenfohistiyositoz, makrofaj aktivasyon sendromu, romatolojik hastalıklar

Summary

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a clinical syndrome characterized by hyperinflammation. There is uncontrolled activation and proliferation of T cells and excessive activation of macrophages. It may develop subsequent to a number of recognised genetic mutations (primary) or in association with infection, malignancy, autoinflammation or metabolic conditions (secondary). Macrophage activation syndrome is a form of hemophagocytic lymphohistiocytosis seen in rheumatic diseases, most commonly in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. It is characterized by cytopenia, organ dysfunction and coagulopathy. Recognition of HLH can be challenging because it may mimic the clinical features of the underlying disease or be confused with an infectious complication. A high index of suspicion is necessary to diagnose. The aim of treatment is the control of hyperinflammation and removal of the stimulant.

Key words: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, macrophage activation syndrome, rheumatic diseases

Mononükleer fagositik sistemde yer alan hücreler CD34+ hematopoetik kök hücrelerden kaynaklanırlar. Farklı sitokinlerin etkisiyle granülositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve Langerhans hücreleri oluşur. Histiyositik bozukluklar, mononükleer fagositik sistemdeki bu hücrelerin aşırı birikimi ile ilişkili sorunlar anlamına gelir. Bunlar çocuklar ve erişkinleri etkileyen geniş spektrumlu bir hastalıklar grubudur ve tedavileri zorluklar içermektedir.^[1]

Sınıflama

Histiyositik bozukluklar kaynaklandıkları hücrelere, patolojik ve immünohistokimyasal özelliklerine göre tanımlanırlar. Doğru tanı bu özelliklere ve eşlik eden klinik tabloya göre konur. Bu nedenle tanı kriterleri klinikopatolojik özellikleri içerir.^[1] Histiyositik bozukluklar 1987'de yapılan ilk sınıflamada normal histiyosit alt grupları ile ilişkilerine göre tanımlanmıştır. Bu sınıflama histiyositlerin farklı hastalıklardaki farklı biyolojik davranışla-

İletişim / Correspondence:

Dr. Bahar Artım Esen. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul.
e-posta: bahartimesen@gmail.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.12.011
Karekod / QR code:



rı esas alınarak 1997'de yeniden yapılmıştır (Tablo 1).^[2] Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) makrofaj ve monositlerle ilişkili değişken biyolojik davranışlı bozukluklar grubu içerisinde yer almaktadır.

Farquhar ve Claireaux, 1952 yılında lenf düğümlerinde, kemik iliğinde, karaciğerde ve dalakta kan hücrelerinin histiyositik fagositozu ile karakterize iki familial hemofagositik retikülozis olgusu bildirmişlerdir.^[3] Bu günümüzde HLH denilen tablonun ilk tanımı olarak kabul edilmektedir.

Hemofagositik lenfohistiyositoz tek başına bir hastalık antitesi değil, kontrolsüz immün yanıtı açan hiperinflamasyonla karakterize klinik bir sendromdur. Bazı genetik mutasyonlarla ilişkili olarak ortaya çıkabileceği gibi infeksiyon, malignite gibi tetikleyici nedenlerle de gelişebilir. Alta yatan etyolojiye bağlı olarak primer (genetik) ve sekonder (akkiz) olarak sınıflanmaktadır (Tablo 2). Primer HLH tetikleyici bir neden olmadan de novo olarak ortaya çıkar. Bu grupta perforin gen mutasyonları gibi birçok genetik mutasyon tanımlanmıştır. Önemli bir alt grubu otozomal resesif geçiş gösteren familial formudur. Sekonder formlarda ise hemofagositoz infeksiyon, ilaçlar, malignite, otoimmünite veya metabolik bir nedenle tetiklenir. Viral etkenlerden özellikle Epstein-Barr virüs (EBV) en sık rastlanılanıdır. Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar, anti-epileptikler, metotreksat, sülfasalazin, altın tuzları, TNF-alfa blokerleri tetikleyici ilaçlar arasında yer almaktadırlar. Son dönemde sekonder formlarda da genetik bileşen olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır.^[4]

Patogenez

Etyolojiden bağımsız olarak T lenfositlerden çok yüksek seviyelerde sitokin salınımı, kan hücrelerinin fagositozuna neden olan makrofaj ve monosit hiperaktivasyonu söz konusudur.^[4] T hücrelerinin hiperaktivasyonu, hiper-sitokinemi ve hemofagositoz bu sendromun patofizyolojisindeki temel sorunlardır.

Normal koşullarda infeksiyon veya immün sistemi uyaran antijenler makrofajları, dendritik hücreleri, doğal katil (NK) hücrelerini ve sitotoksik T hücrelerini aktifleştirirler. Sitokinlerin, kemokinlerin ve direkt hücrel etkileşiminin bir sonucu olarak antijeni/organizmayı ve infekte olan hücreyi ortadan kaldırmaya yönelik inflamatuvar yanıt başlar ve uyarının ortadan kalkmasıyla sona erer. Ancak bu inflamatuvar yanıt kaskadının herhangi bir aşamasındaki bir sorun antijen ya da antijen sunan hücrelerin etkin bir şekilde ortadan kaldırılmasını engelleyip hipersitokinemiye, monosit-makrofaj sistemindeki hücrelerin ve sitotoksik T hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasıyla sonuçlanan sürekli-immün stimülasyona neden olabilir.^[5] T hücreleri ve makrofajlardan kaynaklanan sitokinlerden özellikle TNF- α ,

Tablo 1. Histiyositik bozuklukların sınıflandırması.

<p>Değişken biyolojik davranışlı bozukluklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dendritik hücrelerle ilişkili <ul style="list-style-type: none"> - Langerhans hücreli histiyositoz - Juvenil ksantogranüloma ve ilişkili bozukluklar <ul style="list-style-type: none"> - Erdheim-Chester hastalığı - Juvenil ksantogranüloma fenotipindeki soliter histiyositomlar - Sekonder dendritik hücre bozuklukları • Monosit/makrofajla ilişkili <ul style="list-style-type: none"> - Hemofagositik lenfohistiyositoz - Sekonder hemofagositik sendromlar - Rosai-Dorfman hastalığı - Makrofaj fenotipli soliter histiyositom
<p>Malign bozukluklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dendritik hücrelerle ilişkili <ul style="list-style-type: none"> - Histiyositik sarkom • Monosit/makrofajla ilişkili <ul style="list-style-type: none"> - Lösemiler <ul style="list-style-type: none"> - Monositik lösemiler - Akut myelomonositik lösemi - Kronik myelomonositik lösemi - Ekstramedüller monositik tümörler veya sarkom - Makrofajla ilişkili histiositik sarkom

IL-1, IL-6, IFN- γ , çözünür IL-2 reseptörü (sIL-2R) ve çözünür TNF reseptörleri (sTNFRs) sendromun ortaya çıkmasında önemli rol oynarlar.

Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Yüksek ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, pansitopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, dismine intravasküler koagülasyon, hipofibrinojenemi, hiperferritinemi ve hipertrigliseridemi HLH'nin önemli

Tablo 2. Hemofagositik lenfohistiyositoz sınıflandırması.

<p>Primer/Genetik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Familial (Farquhar hastalığı) <ul style="list-style-type: none"> - Bilinen gen defektleri: FHL1-5 - Bilinmeyen gen defektleri • Sporadik (Immün yetmezliklerle ilişkili) <ul style="list-style-type: none"> - Chediak-Higashi sendromu - Griscelli sendromu tip 2 - X'e bağlı kalıtım gösteren lenfoproliferatif sendrom 1 - X'e bağlı kalıtım gösteren lenfoproliferatif sendrom 2
<p>Sekonder (Akkiz)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infeksiyon • Otoimmun hastalıklar/ Makrofaj aktivasyon sendromu • Malignite • Immüno-supresyon • Metabolik

klirik ve laboratuvar özellikleridir. Yüksek düzeyde trigliserid artmış TNF- α salınımının lipoprotein lipaz aktivitesini azaltmasına bağlıdır. Şiddetli sistemik inflamasyona rağmen karaciğer yetmezliği ve/veya tüketimden kaynaklanan hipofibrinojenemi nedeniyle eritrosit sedimentasyon hızının düşük olması dikkat çekicidir. Klinik tablo birçok yanımla sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) benzerlik gösterir ve genellikle lenfosit ile histiyositlerin organ infiltrasyonu ile ilişkilidir. Hastalık seyrinde multiorgan yetmezliği görülebilir.^[6] HLH'nin nadir görülmesi ve zeminde genelde farklı bir hastalığın olması nedeniyle kuşku duyulmadığı sürece tanınması zordur. HLH'a özgü olmayan silik klinik ve laboratuvar bulgular ölümcül aşamaya gelene kadar tanıyı geciktirebilir.^[7] Hemofagositik lenfositiazozda renal, kardiyak, pulmoner tutulum nadir olmakla birlikte ağır seyreden olgularda görülebilir. Santral sinir sistemi tutulumu göreceli olarak daha siktir; serebrospinal sıvıda mononükleer pleositoz, meninks infiltrasyonu, subdural efüzyon, retinal hemorajiler ve serebral hipodens veya nekrotik lezyonlar görülebilir.^[8]

Tanı

Hemofagositik lenfositiazoz tanısı için Histiyosit Derneği tarafından 2004 senesinde tanı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 3). Ateş, splenomegali, en az iki hücre serisini etkileyen sitopeni, hipertrigliseridemi veya hipofibrinojenemi ve hemofagositozdan oluşan 5 majör kriter tanı için gereklidir. Tanı için doku örnekleme yapmak önemlidir. Hemofagositoz sıklıkla kemik iliğinde, dalakta ve lenf düğümlerinde gösterilir. Kemik iliği biyopsisinde genellikle hemofagositoz vardır ancak erken dönemlerde ya da örnekleme ile ilgili sorunlara bağlı olarak kemik iliğinde hemofagositoz bulgularının saptanamayabileceği akılda tutulmalıdır.^[9] Bu nedenle erken dönemde alınmış ve tanı koydurucu niteliği olmayan kemik iliği örnekleri HLH tanısını dışlamamalıdır. NK hücrelerinin fonksiyonlarında azalma, yüksek serum ferritin düzeyi ve çözünür CD25'in (sCD25) artmış olması da yardımcı tanı kriterleridir.^[10] sCD25 aktif T, B hücreleri ve makrofajlar tarafından immün bir uyarıcı varlığında salgılanan IL-2 α 'nın hücre dışı bölgesidir. HLH'da T hücre aktivasyonunu yansıtır bir şekilde serum sCD25 seviyeleri çok yüksektir. HLH sırasında yükseldiği gösterilen transkobalamin II, TNF- α , IFN- γ , IL-18, IL-2 reseptörü ve fas ligandı gibi inflamatuvar sitokinler ve ilişkili moleküllerin hiçbiri makrofaj aktivitesinin spesifik bir göstergesi değildir. Yüksek ferritin makrofajlardan aşırı salınımıyla ilişkilidir ve hastalık aktivitesi ile korelasyonu gösterilmiştir. Ancak ferritin makrofajlara özgü değildir, karaciğer hastalıkları, neoplastik bozukluklar ve demir depo hastalıkları

Tablo 3. Hemofagositik lenfositiazoz tanı kriterleri (2004).

Majör kriterler
<ul style="list-style-type: none"> • Ateş • Splenomegali • ≥ 2 hücre serisini etkileyen sitopeni <ul style="list-style-type: none"> – Hb <9 g/dl veya – Trombosit <100 bin/ul veya – Mutlak nötrofil sayısı <1000/ul • Hipertrigliseridemi veya hipofibrinojenemi <ul style="list-style-type: none"> – Trigliserid ≥ 265 mg/dl veya – Fibrinojen ≤ 150 mg/dl • Hemofagositoz <ul style="list-style-type: none"> – Kemik iliği – Dalak – Lenf düğümü – BOS
Alternatif kriterler
<ul style="list-style-type: none"> • NK aktivitesinin yokluğu ya da azalması • Serum ferritin >500 ug/dl • sIL2R (CD25) ≥ 2400 U/ml
Tanı
<ul style="list-style-type: none"> • 5 majör kriter • Alternatif kriterlerden 1.'si ya da 2+3 bir majör kriter yerine geçebilir.

rında da benzer şekilde yüksek ferritin değerleri görülebilir. Makrofajlardaki hemoglobin toplayıcı reseptör olan CD163'ün ekspresyonu özellikle monosit-makrofaj sistemindeki hücrelerle sınırlıdır. Proteininin ekstraselüler kısmı (sCD163) plazmaya salınır. Bu nedenle sCD163'ün henüz tanı kriterleri içinde olmasa da HLH'nin makrofaj aktivasyonunu yansıtan daha özgün bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir.^[10,11]

Akkiz HLH en sık lenfoma ve infeksiyonlarda bildirilmiştir. Otoimmün durumlarda ortaya çıkan akkiz HLH 'makrofaj aktivasyon sendromu' (MAS) olarak isimlendirilir. MAS ilk olarak 1985 yılında Hadchouel ve ark. tarafından tanımlanmış ve 1993 yılında terim olarak kullanılmaya başlanmıştır. Araştırmacılar sistemik başlangıçlı juvenil idyopatik artrit (S-JİA) olan bir grup hastada monosit-makrofaj aktivasyonu olduğunu ve ortaya çıkan klinik tablonun HLH ile çok benzerlik gösterdiğini saptamışlardır.^[12,13] MAS birçok romatolojik hastalığın seyri sırasında bildirilmiş olmakla birlikte S-JİA'den sonra en sık onun sistemik varyantı olan erişkin Still hastalığında (ESH) ve takiben sistemik lupus eritematosus'da (SLE) bildirilmiştir. Romatoid artrit, poliarteritis nodosa, sistemik skleroz gibi romatolojik hastalıkların zemininde gelişen MAS'da tetikleyici neden genellikle infeksiyonken, ESH ve SLE'de hastalık aktivitesi önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle tedavi yaklaşımı infeksiyon ve hastalık aktivitesi göz önünde bulundurularak oluşturulmalıdır.

Prognoz

Makrofaj aktivasyon sendromu, mortalitesi %50'ye kadar bidirilmiş kötü prognozlu bir tablodur. Hastalık aktivitesi ve/veya infeksiyon varlığı tanıyı güçleştirebileceğinden S-JİA zemininde gelişen MAS için prelininer tanı kriterleri oluşturulmuştur.^[14] S-JİA'de gelişen MAS için oluşturulmuş olan prelininer tanı kriterleri çalışmanın retrospektif bir analiz olması ve birçok laboratuvar parametrelerdeki eksiklikten ötürü çok güvenilir bulunmamıştır. Bu nedenle S-JİA'de gelişen MAS için yeni tanı kriterleri geliştirme çabası başlamış, son dönemde bu kriterlerin oluşturulmasındaki ilk basamak olan Delphi araştırması yayımlanmıştır.^[15] Bu araştırma sonuçlarına göre trombosit değerlerinde düşme, ferritin yüksekliği, kemik iliğinde hemofagositoz bulguları, transaminaz yüksekliği, lökopeni, ateş, eritrosit sedimentasyon hızında düşme, hipofibrinojenemi ve hipertrigliseridemi en çok üzerinde birleşilen parametreler olmuştur.

Ateş, MAS'ın önemli bir klinik bulgusudur. S-JİA zemininde MAS gelişmesi durumunda karakter değiştirip sürekli hale gelen ateş önemli bir yönlendirici bulgu olabilir. SLE'de gelişen MAS'da retikuloendotelyal sistem tutulumu kendisini sıklıkla lenfadenomegali, S-JİA'de ise hepatomegali ile gösterir. Ayrıca literatür bilgisi SLE'li MAS'lı olgularda multiorgan yetmezliğinin S-JİA'ya göre daha sık olduğunu göstermektedir.^[12]

S-JİA temelde inflamatuvar karakteri olan bir hastalıktır. Aktif S-JİA ve MAS ayrımını yapmak benzer klinik ve laboratuvar bulgular varlığı nedeniyle güç olabilir. Ateş, hepatosplenomegali, anemi ve transaminaz yüksekliği her iki durumda da görülebilir. Ateş S-JİA'de intermittan iken MAS'da sürekli karakterdedir. Koagülopatinin yanı sıra lökosit ve trombosit değerlerindeki ani düşme MAS gelişimini düşündürecek önemli belirtilerdir. MAS gelişmesi durumunda beklenen lökopeni ve trombositopeni mutlak değil göreceli olabilir. Ferritin değerleri genellikle inflamasyonu yansıtacak şekilde 10 binin üzerindedir.^[16] S-JİA ve MAS'ın klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırması **Tablo 4'**de görülmektedir. sCD25 ve sCD163 gibi biyogöstergeler de S-JİA ve MAS ayrımında yardımcı olabilirler.

Literatürdeki MAS gelişen SLE'lilerin çoğu hastalıkları aktif olan hastalardır. Ancak MAS'ın yine de SLE'nin sessiz döneminde de gelişebileceği akılda tutulmalıdır. SLE'li 28 hastanın sitopenileri sırasında alınmış kemik iliklerinin incelemesinin yapıldığı bir çalışmada 30 örneğin 22'sinde hemofagositoz varlığı tespit edilmiş ve hemofagositoz SLE'nin ciddiyeti, kompleman seviyeleri ve anti-DNA titreleri ile ilişkisiz bulunmuştur.^[17] Bu sonuç MAS'ın SLE'de sanıldığından daha sık olduğu ve hastalık aktivitesi olmadan da gelişebileceği şeklinde yorumlanabilir. Sonuçta SLE'li bir hastada, klinik olarak aktivite ol-

sun veya olmasın açıklanamayan ateş, immün olmayan sitopeni ve karaciğer enzimlerinde anormallik durumunda ayırıcı tanı içinde MAS yer almalıdır. SLE'de görülen MAS'ın daha iyi tanımlanabilmesi için 2009 yılında bir grup pediatrik romatolog tarafından uluslararası, çok merkezli bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada MAS'ı olan ve kemik iliğinde hemofagositozu gösterilen SLE'li hastalar, MAS'ı muhtemel olan ancak ilik bulgusu olmayan SLE'li hastalar ve lupusu aktif ancak MAS'ı olmayan hastalar karşılaştırılmış lenfadenopati, lökopeni ve trombositopeninin kemik iliğinde MAS'ı gösterilmiş SLE'li hastalarda diğer gruplara göre daha sık olduğu gösterilmiştir. Genel olarak ateş dışındaki klinik bulguların özgüllükleri duyarlılıklarından daha yüksek saptanmış, laboratuvar parametrelerinde ise ferritin ve LDH yükseklikleri, hipertrigliseridemi ve hipofibrinojenemi özgüllük ve duyarlılıkları en yüksek parametreler olarak belirlenmişlerdir. Bu sonuçlar doğrultusunda SLE'deki MAS için prelininer tanı kriterleri geliştirilmiştir.^[12] SLE'li MAS'lı olguların uzun dönem takipleri konusundaki veriler yetersizdir. Literatürdeki az sayıda olgudan SLE'li hastalarda gelişen MAS'ın tanınmasının yıllar sürebileceği anlaşılmaktadır. İmmüsupresif tedavi altında olmalarına rağmen uzun yıllar hastalık aktivitesi devam eden bir hasta grubu incelendiğinde bu hastaların aslında MAS ile komplike olmuş vakalar olduğu anlaşılmıştır. Bu da uzun vadede sık alevlenmeleri olan, bu sırada MAS'ı nüks eden ve immüsupresif tedavisi gözden geçirilmesi gereken bir SLE alt grubu tanımı yapılabileceğini düşündürmektedir.^[13]

SLE'li hastalarda hastalık aktivitesi dışında infeksiyonlar da MAS'ın tetikleyen önemli nedenler arasında yer al-

Tablo 4. S-JİA ve MAS'ın klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırması.

Özellik	S-JİA	MAS
Ateş	İntermittan	Devamlı
Döküntü	Makülopapüler (solar)	Peteşiyal / purpurik
Hepatosplenomegali	+	+
Lenfadenopati	+	+
Trombosit	Trombositoz	Trombositopeni
Lökosit	Lökositoz	Lökopeni
ESH	↑	↓
PT/PTT	N	↑
Fibrinojen	↑	↓
Ferritin	↑/N	↑↑
D-Dimer	↑	↑↑
AST/ALT	↑/N	↑
sCD25	↑/N	↑↑
CD163	↑/N	↑↑

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, PT: Protrombin zamanı, PTT: Parsiyal tromboplastin zamanı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz.

maktadır. Viserale leishmaniasis, endemik olduğu bölgelerde SLE hastalarında MAS oluşumunda akla getirilmelidir. Ateş, pansitopeni ve hepatosplenomegali yapan bu parazitik infeksiyon, uygulanacak yoğun immünsupresyon ile hızla ölümcül hale gelebileceğinden tanınması önemlidir.^[18]

Hemofagositik lenfositosisli hastalardaki prognostik faktörlerin belirlendiği bir çalışmada başvuru sırasında düşük hemoglobin ve trombosit değerleri, disemine intravasküler koagülasyon, sarılık, ileri yaş ve yüksek alkalen fosfataz ve ferritin değerleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur.^[19]

Tedavi

MAS tedavisinde temel prensip anormal inflamasyonun kontrol altına alınmasıdır. Tedavinin olmazsa olmazı yüksek doz glukokortikoid tedavisidir. Steroid tedavisinden sonra etkili olduğu düşünülen ilaç siklosporin-A'dır. İntravenöz immünglobulin, siklofosamid, plazma değişimi ve etopozid tedavileri de alternatif olarak görülmektedir. Etopozid HLH'un primer formlarında kullanılan, Histiyosit Derneğinin primer HLH'lu olgular için hazırladığı tedavi algoritması içinde yer almaktadır. Ancak kemik iliğine olan olumsuz etkisi nedeniyle MAS'lı olgularda kullanımı tartışma konusudur. TNF- α inhibitörleri, anti-IL-1 ve anti-IL-6 gibi biyolojik tedavilerin başarısız konusunda yeterli bildirimler yoktur. Olgu sunumlarında bazı hastalarda olumlu bazılarında ise paradoksal olarak MAS'ı tetikledikleri bildirilmektedir. Rituksimabın özellikle EBV ile komplike olmuş vakalarda uygulanabileceği yine vaka düzeyinde belirtilmektedir.^[5]

Sonuç

Sonuç olarak HLH histiyositoz grubu hastalıklar içinde makrofajlarla ilişkili olan grupta yer alır. Tek bir hastalığı değil, zeminde farklı durumların olduğu aynı tip inflamatuvar yanıtta kaynaklanan bir klinik sendromu temsil eder. T hücrelerinin hiperaktivasyonu, hipersitokinemi ve kan hücrelerinin monosit ve makrofajlar tarafından hemofagositozu söz konusudur. Otoimmün hastalıklarda ortaya çıkan HLH MAS adını alır. Nadir görülmesi ve zeminde yatan hastalık bulguları nedeniyle tanı genellikle gecikir. Prognozu kötüdür. Tedavide hedef hiperinflamasyonun baskılanması, uyarının ortadan kaldırılmasıdır.

Kaynaklar

1. Weitzman S, Egeler RM. Histiocytic disorders of children and adults: introduction to the problem, overview, historical perspective and epidemiology. In: Weitzman S, Egeler RM, editors. Histiocytic disorders of children and adults. Basic science, clinical features and therapy. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 1-13.
2. Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/

- Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:157-66.
3. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952;27:519-25.
4. Freeman HR, Ramanan AV. Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child* 2011;96:688-93.
5. Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:137-54.
6. Nahum E, Ben-Ari J, Stain J, Schonfeld T. Hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome: unrecognized cause of multiple organ failure. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1:51-4.
7. Stephan JL, Zeller J, Hubert P, Herbelin C, Dayer JM, Prieur AM. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11: 451-6.
8. Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1997;130:358-65.
9. Shanmuganandan K, Kotwal J. Macrophage activation syndrome II/III. *Indian Journal of Rheumatology* 2009;4:162-7.
10. Henter J-I, Horne AC, Arico' M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
11. Schaer DJ, Schleiffenbaum B, Kurrer M, et al. Soluble hemoglobin-haptoglobin scavenger receptor CD163 as a lineage-specific marker in the reactive hemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol* 2005;74:6-10.
12. Parodi A, Davi S, Pringè AB, et al.; Lupus Working Group of the Paediatric Rheumatology European Society. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60:3388-99.
13. Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, et al. Characteristic and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:169-82.
14. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005;146:598-604
15. Davi S, Consolaro A, Guseinova D, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38:764-8.
16. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:477-81.
17. Morales-Polanco M, Jimenez-Balderas FJ, Yañez P. Storage histiocytes and hemophagocytosis: a common finding in the bone marrow of patients with active systemic lupus erythematosus. *Arch Med Res* 1996;27:57-62.
18. Gagnaire MH, Galambrun C, Stephan JL. Hemophagocytic syndrome: a misleading complication of visceral Leishmaniasis in children- a series of 12 cases. *Pediatrics* 2000;106:E58.
19. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 1997;59:247-53.