

## POSMORTEM TANI ALAN FAMILİYAL ERİTROFAGOSİTİK LENFOHİSTİOSİTOZİS OLGUSU

Sevgi Başkan\*\*\*

Semanur Alatan\*

Nimet Kuyucu\*\*

İlksen Turhanoglu\*\*\*\*

Necdet Kuyucu\*

Hüseyin Güven\*\*\*\*\*

Familiyal Eritrofasositik Lenfohistiozis (FEL) (Generalize Lenfohistiyositik İnfiltrasyon, Familiyal Histiyositik Retikülozis) ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni ile karakterize hızlı seyirli fatal bir hastalıktır. Histolojik olarak belirgin eritrofasositoz ile birlikte çeşitli organlarda histiyositik ve lenfositik infiltrasyon vardır. Hastalık aynı ailede birden fazla kardeşte görülebilir. Geçişin otozomal ressesiv olduğu düşünölmekle birlikte vakaların % 25'i nonfamilyaldır (5,6). Kliniğimize ateş ve solukluk yakınmaları ile getirilen ve kısa sürede kaybedilen, otopsi bulguları ile FEL tanısı alan bir hastayı süt çocukluğu döneminde benzer yakınmalarla başvuran hastalarda düşünölmesine dikkat çekmek amacı ile takdim ediyoruz.

VAKA : Ç.O., Dört aylık erkek bebek. 10 gün önce başlayan ateş, huzursuzluk, solukluk yakınmaları ile başvurdukları doktor tarafından karaciğer ve dalagının büyük olduğu söylenerek kliniğimize gönderildi.

23 yaşında sağlıklı anne ve 26 yaşında sağlıklı babadan doğan bebeğin öz ve soy geçmişinde özellik yoktu ve eş akrabalığı tanımlanmıyordu.

FİZİK İNCELEME : Ağırlık : 6100 gr., Boy : 65 cm., Gelişimi yaşına uygun, Ateş : 39°C, KTA : 160/dk, SS : 56/dk, İleri derecede solukluk, medioklavikuler çizgide kosta kenarını 7.5 cm. geçen karaciğer ve yine medioklavikuler çizgide kosta kenarını 9.5 cm. geçen dalak büyüklüğü vardı.

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Uzmanı

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Uzmanı

\*\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Profesörü

\*\*\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Araştırma Görevlisi

LABORATUVAR BULGULARI : Hb : 8.8 gr/dl, Kırmızı Küre : 3.299.000 mm<sup>3</sup>, Beyaz Küre : 6800 mm<sup>3</sup>, Trombosit : 30.00 mm<sup>3</sup>, Retikülosit : % 3,5, Htk : % 30, Periferik Kan İncelenmesinde : % 20, Stab : % 18, Segment : % 56, Lenfosit : % 8, Monosit : % 2 yuvarlak, mononükleer, geniş sitoplazmalı bazofilik boyanan atipik hücer ve (+) anziopoikilositoz saptandı. Üre, kreatinin, kan elektrolitleri, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, direkt ve indirekt Coombs testleri, hemoglobin elektroforezi normal bulundu. SGOT : 52 İÜ/L (N : 10-60 İÜ/L), SGPT : 74 İÜ/L (N : 10-60 İÜ/L), total protein : 5,8 gr/dl, albümin : 3 gr/dl, total bilirubin : 1.4 mgr/dl, direkt bilirubin 0,3 gr/dl, total lipid : 458 mgr/dl, kolesterol : 140 mgr/dl idi.

Tekrarlanan kan kültürlerinde üreme olmadı. İdrar tetkiki, idrar kültürü ve lomber ponksiyon incelemesi normal bulundu. Salmonella grup aglütinasyonları ve Brucella kompleman fiksasyon testleri, toksoplazma IgM, Rubella IgM ve IgG, CMV IgM, Hepatit B-antijen ve antikor incelemeleri negatifti ve dışkıda virus izole edilemedi.

Akciğer grafisinde parakardiak pnömonik infiltrasyon, karın ultrasonografisinde diffüz hepatosplenomegali saptanan hastanın kemik grafileri normal olarak değerlendirildi. Yatışının ikinci günü yapılan kemik iliği aspirasyon incelemesinde eritroid seri hücrelerinde belirgin artış, myeloid hücrelerin maturasyonunda duraklama saptandı, kemik iliğinde parazit ve depo hücresine rastlanmadı. Hastanın klinikte yattığı süre içinde sürekli yüksek seyreden ateşi antipiretik ve antibiyotiklere cevap vermedi. Yatışının 4. gününde yaygın peteşileri, makulopapüler döküntüleri ve sarılığı gelişen ve genel durumu giderek daha çok bozulan hasta yatışının onaltıncı gününde kaybedildi.

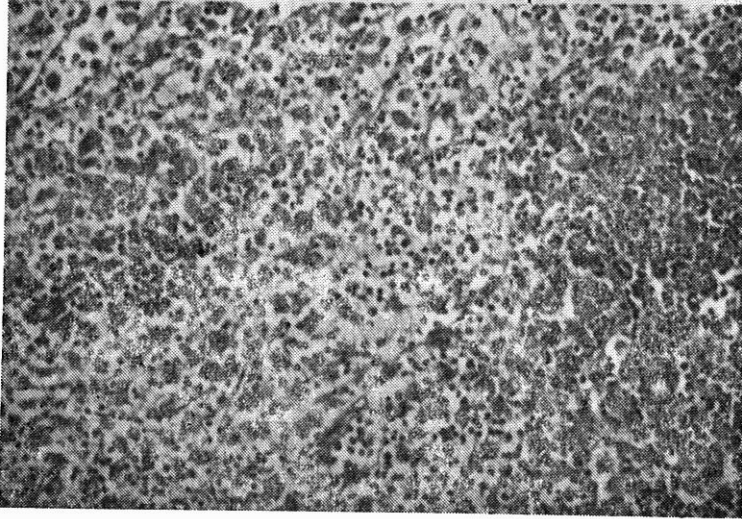
Post Mortem İncelemede; Makroskopik olarak; beyin normal görünümde göğüs boşluğunda; kalp normal görünümde, her iki akciğer kollabe ve beyaz renkte, karın boşluğunda, karaciğer ve dalak ileri derecede büyük, mide, pankreas ve böbrekler normal görünümündeydi.

#### MİKROSKOPİK İNCELEMEDE :

Akciğerlerde, alveolleri dolduran aksude ve lenfositten zengin iltihabi hücrelerle karakterli pnömoni tablosu ve histiositik proliferasyon mevcuttu.

Karaciğerde; portal alanlarda yoğun olmak üzere lenfositik infiltrasyon; safra stazi ve safra konalikül proliferasyonu saptandı. Kupfer hücrelerinde aşırı proliferasyon ve bu hücrelerin bir kısmında belirgin eritrofagositik aktivite gözlemlendi. parankim hücreleri büyük ölçüde normaldi.

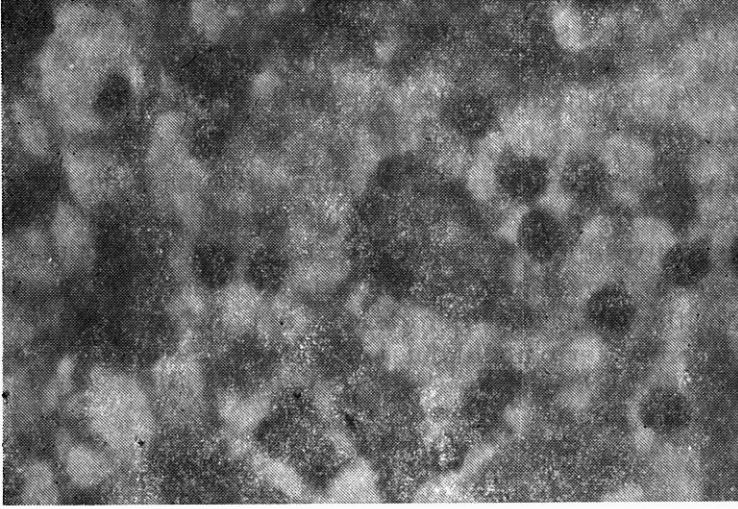
Dalakta; tüm sinüzoidlerin genişlediği, diffüz biçimde fagositik aktivite gösteren histiositler ile dolu olduğu görüldü. Histiositlerin birçoğu sağlam eritrosit içermekte bir kısmında nükleer artıklar ve lipid damlacıkları bulunmaktaydı. Dalak kordonları içinde benzer yapıda büyük lenfositler ve plazmositler gözlemlendi. Bu hücreler genellikle diffüz infiltrasyon gösterip nodül oluşturmaktaydı (Resim I).



Resim 1 : Dalak Dokusunda Sinüzoidleri Dolduran Histiosit Toplulukları ve Artıkalan Lenfoid Elemanlar (HE x 200)

Böbreklerde; İnterstitiumda yer yer dağınık şekilde yer alan lenfositler dışında patoloji gözlenmedi.

Beypinde; Virchow - Robin perivasküler aralığında hafif lenfositik infiltrasyon dışında herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Post mortem kemik iliği aspirasyonu biopsisi eritrosit ve lökosit prekürsörlerinde önemli ölçüde artış olduğunu gösterdi. Arada fagositik aktivite gösteren çok sayıda histiosit mevcuttu (Resim II) ve post mortem karaciğer ve dalak aspirasyonlarında histiositlerdeki eritrofagositöz belirgin bir biçimde gözlemlendi. Otopsi bulgularına göre ölüm nedeni akciğerlerde tanımlanan ağır pnömoniydi.



Resim 2 : Kemik iliği Yaymasında Çok Sayıda Eritrositi Fagosite Etmiş Histiosit ve Diğer Hücresel Elemanlar (Giemza x 1250)

### TARTIŞMA

Familyal eritrofagositik lenfositozis (FEL) ilk kez 1952'de Far-guhar ve Claireaux tarafından hemofagositik retikülozis adı ile iki kardeşte tanımlanmıştır (3). Şimdiye dek Generalize lenfositozitik infiltrasyon, familyal eritrofagositik lenfositozis, familyal hısı-tiyozis gibi değişik isimler altında yüzden çok olgu bildirilmiştir. Ol-gumuzda olduğu gibi erkek çocuklarda daha çok görülmektedir. % 25'inde aile hikayesi ve otozomal ressesiv geçişi destekleyen bulgular vardır (5,6). Olgumuzda aile öyküsünün olmaması nedeni ile non-familyal bir vaka olabileceği düşünülmüştür.

Hastaların prenatal, natal ve erken postnatal yaşamları normal olup, doğum ağırlığı ve kısa bir süre gelişimleri normaldir (5) ve baş-langıç semptomları 2/3 olguda ilk 6 ay içerisinde, % 10 olguda iki ya-şından sonra ortaya çıkmakta, çok az bir kısmında ise ateş ve hepa-tosplenomegali doğumda görülebilmektedir (5). Hastamızda ilk semp-tomlar 3.5 aylıkken başlamış ve bu döneme kadar gelişimi normal olmuştur.

FEL'in başlangıç bulguları nonspesifiktir. Hemen hemen tüm has-talarda ilk semptom olgumuzda olduğu gibi ateştir. Hastaların 1/3'ün-de üst solunum yolları enfeksiyonu, gastroenterit bulguları, solukluk,

iştahsızlık, kusma, iritabilitenin, % 20'sinde konvülsion veya menin-gial iritasyon gibi nörolojik bulguların ateşe eşlik ettikleri bildiril-mektedir (5,7). Hastamızın izlenmesi sırasında nörolojik semptomlar dışında bu bulguların tümü gözlenmiştir.

Hastalığın ilerlemesi ile hepatosplenomegalinin belirgin hale gel-diği ve özellikle dalağın aşırı büyüklüklere ulaşabildiği, sarılık, assit, ödem ve geçici makülopapüler döküntünün sıklıkla tabloya eklendiği bildirilmektedir (5,7). Olgumuzda başlangıçta var olan hepatospleno-megali hastanın izlenmesi sırasında daha belirgin olmuş, yatışının 4. gününde peteşilerle birlikte makülopapüler döküntüler ve sarılık kli-nik tabloya eklenmiştir.

FEL'lu hastaların kan incelenmesinde lenfopeni, normokrom nor-mositer anemi, trombositopeni, (-) Coombs testi ve % 15'inde lökosi-toz bulunmaktadır (5,8). Bizim hastamızda başlangıçta lökopeni daha sonra lökositoz gözlenmiştir.

Hastalığın erken döneminde kemik iliği aspirasyon materyali in-celendiğinde normal bulunabildiği gibi, artmış eritropoezis maturas-yon bozukluğu ile birlikte veya olmaksızın azalmış granülopoezis veya hiposellülarite ve bazanda histiyosit sayısında artma görülebilmekte-dir (5). Hastamıza yaşarken yapılan kemik iliği aspirasyon materyali incelemesinde artmış eritropoezis ve myeloid seri hücrelerinde matu-rasyon bozukluğu, otopsi sırasında yapılan kemik iliği incelenmesin-de de eritroid ve myeloid seri hücrelerinde artış ve fagositer özellik gösteren histiyositler gözlenmiştir.

FEL'lu hastalarda başlangıçta yapılan lumbal ponksiyon incele-mesi normal olabilmekte, ancak tekrarlanan lumbal ponksiyonlarda BOS'ta çoğu lenfosit ve az sayıda histiyosit olmak üzere orta derecede pleositoz ve protein seviyesinde artış saptanmaktadır (1,5). Bizim olgumuzda yapılan ilk LP normal bulunmuş, ancak tekrarı yapılamamıştır.

FEL'lu olguların kan biyokimyasında; karaciğer disfonksiyonu veya sitolizi gösteren transaminazlarda yükselme, hepatik disfonksi-yon nedeni ile azalmış sentez veya artmış katabolizmaya bağlı hipop-roteinemi ve hipofibrinojenemi (% 74), genetik bir defektten kaynak-landığı düşünülen lipoproteinlerde ve lipoprotein elektroforezinde pre ve B lipoproteinlerde artış olduğu bildirilmektedir (5,8). Olgumuz-

da da transaminazlarda yükselme, kan proteinlerinde düşüklük, saptanmış, total lipid seviyesi normal bulunmuş, ancak lipoprotein elektroforezi yapılamamıştır.

FEL en sıklıkla enfeksiyonlara sekonder histiyositozis ve malign histiyozis ile karışmaktadır (5). Tüberküloz, bruceellozis, tifo ve layışmanyozis gibi hastalıklar ve CMV, EBV, adenovirusler özellikle immün suprese hastalarda histiyositik reaksiyonlara sahip olmaktadır (2,5,9,10).

Benzer görünümleri nedeni ile FEL ile virusların neden olduğu hemofagositik sendromlar arasında ayırıcı tanı yapmak özellikle non familyal olgularda son derece güç olmaktadır (5). Bu olgularda bakteriyolojik çalışmalar tanıda yardımcı olmaktadır. Hastamızda bakteriel ve parazitolojik çalışma sonuçlarının negatif olmasına karşın geniş çapta viral çalışmaların yapılamamış olması viruslara bağlı hemofagositik sendrom olasılığını ekarte ettirmektedir. Bununla beraber olgumuzda viral enfeksiyon öyküsü ve kliniğinin olmaması, nedeni ile viruslara bağlı hemofagositik sendrom ilk planda düşünülmemiştir.

Ateş, hepatosplenomegali, seboreikdermatite benzer deri döküntüleri, yaygın lenfadenopatiler ve kemik lezyonları ile karakterize olan Langerhans histiositosis (5) i FEL'den ayırt etmede histopatolojik bulgular yardımcı olmaktadır. Hastamızda seboreik ekzamaya benzer deri döküntülerinin, lenfadenopatilerinin olmaması, eozinofili ve multinükleer dev hücrelerinin olmaması nedeni ile histiositosis - x düşünülmemiştir.

Malign histiyositozis, morfolojik olarak atipik histiyositlerin yaygın proliferasyonu sonucu oluşan sistemik ve progressiv bir hastalık olup, sıklıkla yetişkinlerde görülmektedir. Çocuklarda bildirilen olguların çoğu 5 yaşından büyüktür, ailevi özellik yoktur. Malign histiyositoziste değişmez bir bulgu olarak belirgin lenfadenopati, sıklıkla subkutan nodüller görülmekte ve kemik lezyonu olabilmektedir. Bu hastalarda anemi, lökopeni, trombositopeni FEL'dan daha az sıklıkla görülmektedir (4,5) histopatolojik olarak sitolojik atipi çok belirgin olmaktadır (5). Olgumuzun yaşının küçük olması, lenfadenopati ve subkutan nodüllerin yokluğu, belirgin anemi ve trombositopeninin varlığı ve sitolojik olarak histiyositlerde atipinin olmaması nedeni ile malign histiyositozis düşünülmemiştir.



Sonuç olarak FEL'un etyoloji ve patogenezi halen iyi anlaşılma-  
mıştır. Histiyoitik proliferasyonun natürü reaktif olarak görülmesine  
rağmen hastalığın biyolojik davranışı yüksek derecede agresiv ne-  
oplastik hastalıklara benzetmektedir. Bu nedenle hastalığın tanısını  
hasta yaşarken koymak son derece güçtür ve genellikle otopsi ile ko-  
nılmaktadır (5).

## ÖZET

Ateş, hepatosplenomegali, anemi ve trombositopeni nedeniyle iz-  
lenerek kısa sürede kaybedilen ve otopsi ile FEL tanısı alan 4 aylık  
erkek hasta takdim edildi ve hastalığın klinik ve laboratuvar bulgu-  
ları gözden geçirilerek ayırıcı tanısı tartışıldı.

## SUMMARY

### **Familial Erythrophagocytic Lymphohistiocytosis Diagnosed by Postmortem Examination**

A four - month old boy who had symptoms of fever, hepatosple-  
nomegalie, anemia, and thrombocytopenia is presented. He died in  
a short course and post mortem examination revealed the diagnosis  
of FEL. The symptoms, clinical course, laboratory findings and dif-  
ferantial diagnosis of the disease were reviewed.

## KAYNAKLAR

1. Akima Michio Sumi SM : Neuropathology of familial erithrophagocytic lymphohistiocytosis. Hum. Pathol. 15 : 161-168, 1984.
2. Campo Elias Candom A Miroso MJ cid m c and Romagosa Y : Tuberculosis - Associated Hemaphagocytic Syndrome. Cancer, 58 : 2640, 1986.
3. Farguhar James W Calideaux Alberth E : Familial hemophagocytic reticulosis Arch. Dis. Child. May 3, 1952.
4. Horny HP Inniger R Kaiserling E : Hemophagocytic syndrome differential diagnostic aspect in a case of Well - Differentiated malignant histiocytosis.
5. Janka GE : Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis Eur. J. Pediatr. 140 : 221, 1983.

6. Kieselstein EG Navon P Branski D Abrahamov A and Dollberg L : Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis infancy. Eur. J. Pediatr. 136 : 223, 1981.
7. Lanskowsky P : Pediatric oncology Mc-Graw-Hill Book Company New York p : 310, 1983.
8. Perry Michael C Harrison EG Burgert EO and Gilchirst GS : Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis C ancer 38 : 209, 1976.
9. Reisman Robert P Greco A : Virus - Associated hemophagocytic syndrome due to Epstein - Barr virus. Hum. Pathol. 15 : 290, 1984.
10. Wilson Edward R Malluh A Sagnò S Crist NM : Fatal Epstein - Barr virus associated hemophagocytic syndrome. J. Pediatr. Febr. p : 260, 1981.