

Akciğer infeksiyonuna bağlı gelişen hemofagositik sendrom: Olgu sunumu

Pervin KORKMAZ EKREN¹, Erhan ERGİN², Tuncay GÖKSEL¹, Nazan ÖZSAN³, Mine HEKİMGİL³

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir,

² SB Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir,

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir.

ÖZET

Akciğer infeksiyonuna bağlı gelişen hemofagositik sendrom: Olgu sunumu

Onuz bir yaşında erkek hastada ortaya çıkan pnömoni ve ampiyem uygulanan antibiyoterapi ve drenaj ile iyileşirken, pansitopeni ile karakterize hemofagositik sendrom tablosu gelişti. Buna bağlı gelişen hastane kökenli infeksiyon, uygulanan antibiyotik tedavi ile düzeldi. İnfeksiyon düzeldikten sonra laboratuvar değerleriyle birlikte hemofagositik sendrom tablosu da spontan şifa buldu. İnfeksiyonların seyrinde bu kadar ağır hemofagositik sendrom tablosu nadir gelişen bir durum olması nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hemofagositik sendrom, pnömoni, ampiyem.

SUMMARY

Hemophagocytic syndrome due to lung infection: a case report

Pervin KORKMAZ EKREN¹, Erhan ERGİN², Tuncay GÖKSEL¹, Nazan ÖZSAN³, Mine HEKİMGİL³

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey,

² Clinic of Internal Medicine, Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey,

³ Department of Pathology, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey.

A 31-year-old man with pneumonia and ampiema was treated with antibiotics and drainage. Hemophagocytic syndrome, characterized with pancytopenia was arised during this treatment. Nosocomial infection due to pancytopenia was treated with antibiotics. Hemophagocytic syndrome was recovered spontaneously after the treatment of this nosocomial infection. Such a severe hemophagocytic syndrome due to infection is a rare condition.

Key Words: Hemophagocytic syndrome, pneumonia, ampiema.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Pervin KORKMAZ EKREN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Bornova 35100 İZMİR - TÜRKİY

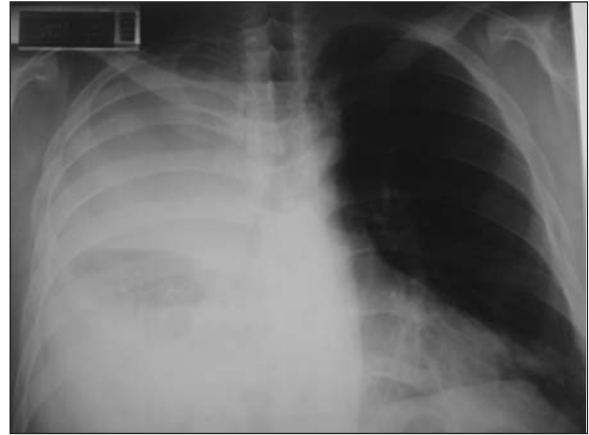
e-mail: pervinkorkmaz@yahoo.com

Hemofagositik sendrom tek bir hastalık değil, altında yatan çeşitli durumlarda ortaya çıkan, benzer inflamatuvar yanıt sonucu oluşan bir sendromdur. Her yaşta görülebilir (1). Ateş, splenomegali, sarılık, kemik iliği ve diğer dokularda hemofagositoz (eritrosit, lökosit ve trombositler ile öncüllerinin makrofajlarca fagositozu) ile karakterli nadir görülen bir hastalıktır (2). Primer ve sekonder olmak üzere iki tipi vardır. Primer otozomal resesif geçişli form diğer adıyla familial hemofagositik sendrom yaklaşık 1/50.000 oranında yenidoğan çocuklarda görülür (3,4). Sekonder form ise değişik viral, bakteriyel, fungal ve paraziter infeksiyonlar; kollajen doku hastalıkları ve malign hastalıklarla birlikte görülmekte ise de en çok Epstein-Barr virüs (EBV) infeksiyonu ile bağlantılıdır (2). Bu yazıda ciddi akciğer infeksiyonuna sekonder gelişen hemofagositik sendrom olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

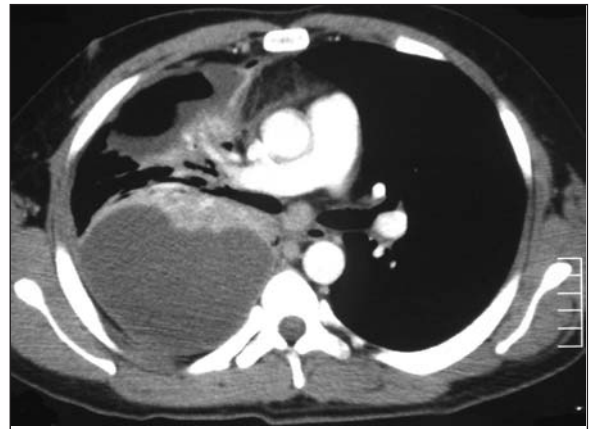
On beş paket/yıl sigara öyküsü olan ancak herhangi bir kronik hastalığı olmayan 31 yaşında erkek hasta; 10 gün önce başlayan, nefes almakla artan, batır tarzda yan ağrısı, ateş yüksekliği ve sarı renkli balgam çıkarma yakınmalarıyla hekime başvurmuştur. Pnömoni tanısı ile hastaya ayakta oral sefuroksim ve klaritromisin içeren antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Yan ağrısı yakınması geçmeyince çekilen toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de sağ hemitoraksta plevral sıvı, multipl mediastinal lenfadenopati ve sağ alt lobda içinde hava bronkogramları içeren konsolide alan izlenen olgu bir devlet hastanesine yatırılmış ve sefuroksim kesilip, tedavisi intravenöz seftriakson ve oral klaritromisin şeklinde tekrar düzenlenmiştir. Üçüncü günde klinik yanıt alınamaması ve çekilen akciğer grafisinde progresyon saptanması nedeniyle olgu hastanemize sevk edildi.

Kliniğimize yatırıldığında 39°C ateş, takipne (solunum sayısı: 28/dakika), perküsyonda sağ hemitoraksta matite ve oskültasyonda sağda solunum sesi şiddetinde azalma saptandı. Laboratuvar incelemesinde lökosit 20.800/mm³, hemoglobin 12.3 g/dL, trombosit 433.000/mm³, sedimentasyon hızı 100 mm/saat, aspartat aminotransferaz (AST) 52 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 54 U/L, oda havasında alınan arteriyel kan gazında PaO₂ 51 mmHg bulundu. Posteroanterior akciğer grafisinde sağ hemitoraksta apeksten kaideye kadar homojen dansite artışı vardı (Resim 1). Pnömoni ve ampiyem tanılarıyla antibiyotik tedavisi piperasilin-tazobaktam ile değiştirilirken olguya hemen bronkoskopi ve plevral ponksiyon yapıldı. Endobronşiyal lezyon izlenmeyen olguda mikrobiyolojik değerlendirmeler için örnekler alındı. Ultrasonografi (USG) eşliğinde yapılan plevral ponksiyon sonucu 25 mL püyden oluşan örnek alınabildi. Sıvının biyokimyasal incelemesinde laktat dehidrogenaz



Resim 1. Posteroanterior akciğer grafisinde sağ hemitoraksta apeksten kaideye kadar homojen dansite artışı.

(LDH) 29.300 U/L, total protein 5 g/dL, glukoz 10 mg/dL, adenozin deaminaz 76.3 U/L olarak saptanırken, örneğin pH'sına teknik yetersizlikten dolayı bakılamadı. Serbest plevral sıvı drene edilememesi nedeniyle çekilen toraks BT'de sağ hemitoraksta lokülasyon gösteren masif plevral sıvı, plevral yüzeyde belirgin kalınlaşma ve yaygın mediastinal lenfadenopatiler görüldü (Resim 2). Göğüs cerrahisi konsültasyonunda septik tablo nedeniyle cerrahi müdahale düşünülmeydi. Sağ hemitoraksa vertebra ile skapula arasına, toraks BT rehberliğinde ve USG eşliğinde ince plevral kateter (plörakan) takıldı. İlerleyen günlerde toplam 1700 mL püy boşaltıldı. Plevral sıvının Gram boyamasında bakteri morfolojisi saptanmadı ve hasta başında sıvıdan kan kültürü besiyerine ekim yapıldı. Alınan bronkoskopik aspirasyon ve plevral sıvı örneklerinde bakteriyolojik, mikolojik, mikobakteriyolojik üreme olmazken, patolojik inceleme sonucunda benign olarak değerlendirildi. Çeşitli dö-



Resim 2. Toraks BT'de sağ hemitoraksta kısmen lokülasyon gösteren masif plevral sıvı, plevral yüzeyde belirgin kalınlaşma ve yaygın mediastinal lenfadenopatiler.

namelerde alınan kan ve balgam örneklerinde bakteriyolojik üreme olmadı. Plevral kateter ile ilk boşaltma sonrası günde ortalama 200 mL plevral sıvı gelmeye devam eden olguda üçüncü günde, ateş kontrol altına alındı. Tedavinin yedinci gününde tekrar ateşinde yükselme ve lökosit değerlerinde düşme başladı. Akciğer grafisinde düzelme görülmekle birlikte tekrarlanan toraks BT'de sağ hemitoraksta alt kısımda minimal loküle sıvı olduğu gözlemlendi ve buradan USG eşliğinde ponksiyon denendi ama örnekleme yapılamadı. Bu nedenle üç gün süreyle mevcut plevral kateter yardımı ile günlük 250.000 ünite intraplevral streptokinaz uygulanarak yapışıklıkların açılması ve küçük lokalize alanların drene olması planlandı ancak minimum plevral sıvı dönüşü izlendi. Hemogram değerleri giderek düşen olgunun lökosit 1000/mm³ (nötrofil: %47, lenfosit: %49), hemoglobini 6.1 g/dL, trombosit 94.000/mm³, uluslararası normalleştirilmiş oranı (INR) 1.5 (0.91-1.09) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 45.4 saniye (22.5-31.3) olarak saptandı. Hastaya eritrosit replasmanı yapıldı; antibiyotik tedavisi imipenem ve vankomisin şeklinde tekrar düzenlendi. Laboratuvar incelemelerinde AST 396 U/L, ALT 95 U/L, gamaglutamil transferaz (GGT) 127 U/L, LDH 4164 U/L, ferritin 5325 ng/mL (30-400), trigliserid 357 mg/dL (< 200) olarak saptandı (Tablo 1). Fizik muayenesinde vücudunda yaygın ödem; gövdesinde daha belirgin olmak üzere tüm vücutta kaşıntılı makülopapüller ve peteşiyal lezyonlar ile splenomegali geliştiği gözlemlendi. İnfeksiyonun tekrar alevlenmesi, laboratuvar değerlerinin bozulmasının nedeni olarak hastane kökenli ya da farklı etyolojide infeksiyon ve buna bağlı sepsise gidiş, altta olası hematolojik malignite ya da bağ doku-

su hastalığında atak düşünüldü. Alınan kan ve balgam örneklerinde üreme saptanmadı ve serolojik testlerde; brusella, EBV, sitomegalovirüs (CMV), insan immün-yetmezlik virüsü (HIV), influenza, parainfluenza, respiratuar sinsityal virüs (RSV) infeksiyonunu düşündürecek bir bulgu gözlenmedi (Tablo 2). Romatolojik belirtileri normal saptanan olgunun kemik iliği biyopsi ve aspirasyonu sonucu hiperselüler kemik iliği ve hemofagositoz; biyopside granülositer seride artış, aspirasyon preparatında granülositer seri hakimiyeti, %5 dolayında küçük lenfosit ve eritrosit fagositozu gösteren makrofaj saptandı (Resim 3,4). Gelişen bu hemofagositoz sendromu tablosunun etyolojisi ve genç sağlıklı bir kişide bu atipik infeksiyon seyrinin açıklaması şu şekilde yapıldı; ilk ağır pnömoni ve ampiyem tablosuna sekonder gelişen hemofagositik sendrom, hastanın immün direncini düşürerek hastane kökenli infeksiyona yakalanmasına neden olmuştur. İmipenem ve vankomisin tedavisi ile ateşi düşen, laboratuvar değerleri düzelen olguda; 21. günde tedavi sonlandırıldı. Toplam 36 gün hastanede kalan olgunun taburculuğundan bir ay sonraki kontrolünde laboratuvar değerleri normal olarak saptanırken, akciğer grafisinde hafif düzeyde plevral kalınlaşma ve çekintiler dışında patoloji gözlenmedi.

TARTIŞMA

Hemofagositik sendrom tanısı Tablo 3'te belirtilen hemofagositik sendrom çalışma grubunun geliştirdiği kriterlere göre koyulmaktadır (5). Ateş ve splenomegali en sık görülen klinik bulgu olup, hepatomegali, sarılık ve ensefalopati, meninjizm ve konvülsiyon gibi santral sinir sistemine ait bulgular da bildirilmiştir (2,6). Lenfa-

Tablo 1. Hastanın laboratuvar değerlerinin seyri.

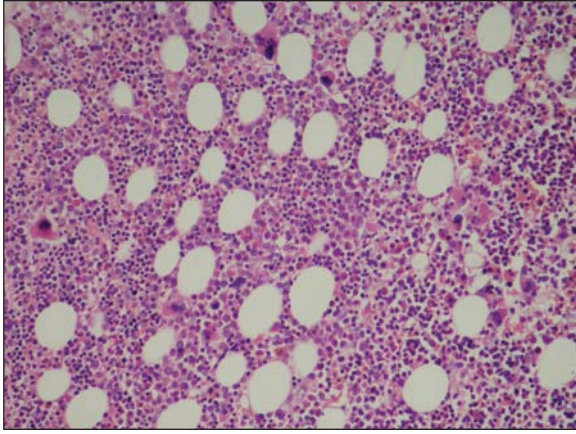
	Başvuru	Hemofagositik sendrom geliştiği dönem	Çıkış
Lökosit (/mm ³)	20.800	1000	7500
Hemoglobin (g/dL)	12.3	6.1	10.5
Trombosit (/mm ³)	433.000	94.000	102.000
AST (U/L)	52	396	16
ALT (U/L)	54	95	12
GGT (U/L)		127	32
LDH (U/L)		4164	706
aPTT saniye	28.7	45.4	27.3
INR	1.08	1.5	1.08
Ferritin (ng/mL)		5325	
Trigliserid (mg/dL)		357	

AST: Aspartat aminotransferaz (< 35), ALT: Alanin aminotransferaz (< 45), GGT: Gamaglutamil transferaz (< 55), LDH: Laktat dehidrogenaz (240-480), INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran (0.91-1.09), aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (22.5-31.3), ferritin (30-400), trigliserid (< 200).

Tablo 2. Değerlendirilen serolojik testler ve sonuçları.

Rose Bengal	Negatif	Anti-HIV 1 + 2 (EIA)	Negatif
EBV VCA IgM	Negatif	Influenza virüs tip A ve antijeni	Negatif
EBV VCA IgG	Pozitif	Influenza virüs tip B	Negatif
Anti-EBV EA	Negatif	RSV	Negatif
Anti-EBNA	Pozitif	Adenovirüs	Negatif
Anti-CMV IgM	Negatif	Parainfluenza tip 1	Negatif
Anti-CMV IgG	Pozitif	Parainfluenza tip 1	Negatif
		Parainfluenza tip 1	Negatif

EBV: Epstein-Barr virüs, VCA: Viral kapsid antijeni, CMV: Sitomegalovirüs, IgM: İmmünglobulin M, IgG: İmmünglobulin G, HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü, RSV: Respiratuar sinsiyal virüs.



Resim 3. Kemik iliğinde granülositer seri, özellikle promiyelosit artışına bağlı hiperselüler görünüm.

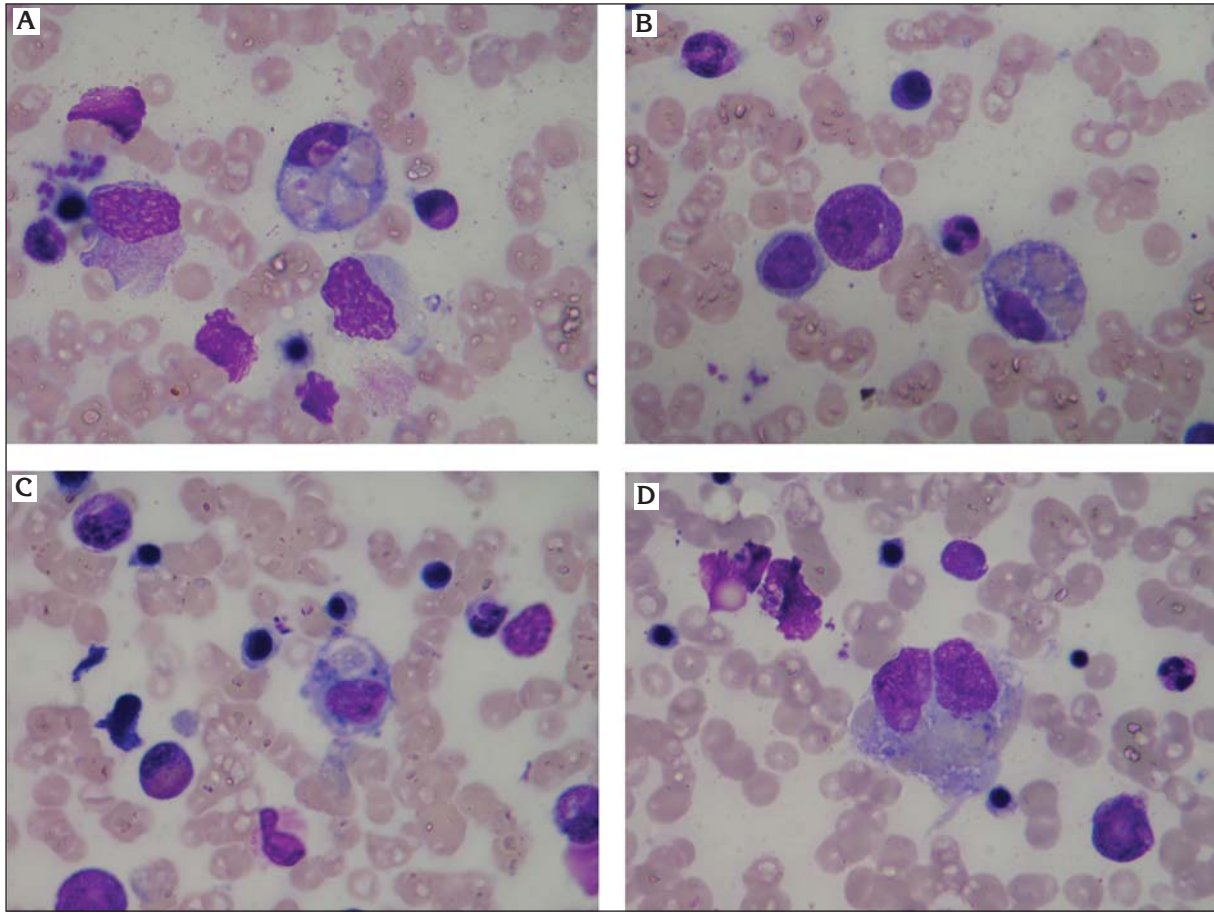
denopati, raş, ikter ve nörolojik semptomlar daha nadirdir (4,7,8). Bizim olgumuzdaki tanı kriterlerini karşılayan klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 2’de gösterilmiştir. Bu bulguların CMV, EBV, akut HIV gibi viral enfeksiyonlarda da bulunabileceği belirtilmişse de bizim hastamızda bu enfeksiyonların olmadığı serolojik testlerle gösterildi. Uzun süreli nötropeni de olmadığı için EBV-DNA istenmedi; yapılan antikor tarama testlerinin yeterli ve güvenilebilir olduğu düşünüldü. Hastalığın laboratuvar bulguları arasında en belirgin olarak hastamızda pansitopeni mevcuttu. Kan biyokimyasındaki LDH yüksekliği, hiperbilirubinemi, hipofibrinojenemi; artmış hemoliz ve dissemine intravasküler koagülasyon ile de birlikte bulunabilmektedir (2). Olgumuzun kemik iliği yaymasında gösterdiğimiz gibi histopatolojik olarak kemik iliği, dalak, lenf nodları, santral sinir sistemi ve deride hemofagositoz (aktif olmuş makrofajların eritrosit, lökosit ve trombositler ile bu hücrelerin öncülerini fagosite etmesi) bu hastalığın karakteristiğidir (2,9).

Tablo 3. HS tanı kriterleri ve olgumuzdaki laboratuvar/klinik bulgular.

HS tanı kriterleri	Olgudaki bulgular
1. Ailesel hastalık/bilinen genetik defekt	Bilinmiyor
2. Klinik ve laboratuvar bulguları (5/8)	
Ateş	+
Splenomegali	+
Sitopeni (iki veya daha fazla hücre grubunda)	
Hb < 9 g/dL	+
PLT < 100.000/mm ³	+
Nötrofil < 1000/mm ³	+
Hipertrigliseremi ve/veya hipofibrinojenemi	+
Ferritin > 500 µg/mL	+
sCD25 ≥ 2400 U/mL	Bakılmadı
NK hücrelerinin aktivitelerinde azalma veya inaktivite	Bakılmadı
Kemik iliği, BOS veya lenf nodunda hemofagositoz	+

HS: Hemofagositik sendrom, Hb: Hemogloblin, PLT: Trombosit, BOS: Beyin omurilik sıvısı.

Hemofagositik sendromdaki semptomların tümü yüksek konsantrasyondaki inflamatuvar sitokinler, aktive lenfosit ve histiyositlerin organ infiltrasyonu ile açıklanabilir (10,11). İnterlökin (IL)-1 ve IL-6 ateşe yol açarken; yüksek düzeydeki tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve interferon-gama (IFN-γ) pansitopeni oluşumunda hemofagositozdan daha fazla etkilidir. TNF-α, lipoprotein lipazı inhibe ederek trigliserid düzeyinin artmasına ne-



Resim 4. Aspirasyon yaymada eritrosit fagositozu gösteren makrofajlar.

den olur. Ferritin sekresyonundan sadece aktive makrofajlar sorumlu değildir, plazminojen aktivasyonu ile oluşan yüksek plazmin seviyesi ve hiperfibrinolizis de ferritin artışına neden olmaktadır. Aktive lenfositler, yüksek konsantrasyondaki çözünmüş interlökin reseptörlerinin kaynağıdır. Hepatosplenomegali, artmış karaciğer enzimleri ve bilirubin, nörolojik semptomlar; aktive olmuş lenfosit ve histiyositlerin organ infiltrasyonu sonucu oluşur (1). Hemofagositik sendrom genellikle hematolojik maligniteler, primer veya sekonder immünyetmezlik, otoimmün hastalıklar; viral, bakteriyel veya parazitik infeksiyonların seyrinde ortaya çıkmaktadır (2,12-15). Goto ve arkadaşları, hemofagositik sendrom tanısı alan bir disemine tüberkülozlu hasta bildirmişlerdir (12). Sepsisli ve trombositopenik hastalar arasında da hastalığın sıklığı araştırılmıştır. Stephan ve arkadaşları, sepsisli ve trombositopenik 20 yoğun bakım hastasının %60'ında kemik iliği aspiratında hemofagositik sendrom göstererek trombositopeni ve disemine intravasküler koagülopatinin artmış olan platelet spesifik immünglobuline bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (15).

Sitokinlerin artışı nedeniyle hiperinflamasyon geliştiğine göre tedavide lenfositler için sitotoksik olan, dendritik hücrelerin farklılaşmasını engelleyen ve sitokin salgılamasını inhibe eden kortikosteroid tedavide kullanılmaktadır. 1980 yılında hemofagositik sendromda tedaviye monosit ve histiyositik hastalıklarda oldukça etkili olan etoposid girmiştir. Fransa'da steroid ve siklosporin tedavisi ile kombine olarak kullanılan antitimosit globulin başarılı sonuçlar vermiştir. Kök hücre nakli de tedavide denenilen diğer bir yöntemdir (1). EBV infeksiyonu dışındaki hemofagositik sendromda genelde destekleyici tedavi verilir ve olguların %60-70'i bu tedavi ile iyileşir. EBV bağlantılı hemofagositik sendrom eğer tedavi edilmezse hemen her zaman ölümlü sonuçlanır (16). Olgumuzda da infeksiyon tedavisine ek olarak destek tedavi uygulanmış ve izleminde kortikosteroid veya sitotoksik ajanların kullanılmasına gerek kalmamıştır. Hastanın ilk yatışında cerrahi tedavi uygulansaydı; bu klinik tablo ortaya çıkmayabilirdi.

Sonuç olarak; bu sunumda pnömoni ve ampiyeme sekonder gelişen hemofagositik sendrom olgusu tartışıl-

maktadır. Enfeksiyonlar sırasında açıklanamayan genel durum bozulması ya da immün direnç düşüklüğü meydana gelmesi durumunda, nadir görülen bir hastalık olan hemofagositik sendrom akla gelmelidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007; 21: 245-53.
2. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 601-8.
3. Henter JL, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 428-35.
4. Henter JL, Aricò M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 417-33.
5. Henter JL, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31.
6. Henter J, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1997; 130: 358-65.
7. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 221-30.
8. Janka G. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur Pediatr* 2006. Epub ahead of print.
9. Ost A, Nilsson-Ardnor S, Henter J. Autopsy findings in 27 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Histopathology* 1998; 32: 310-6.
10. Schneider EM, Lorenz I, Müller-Rosenberger M, Steinbach G, Kron M, Janka-Schaub GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytolysis but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis. *Blood* 2002; 100: 2891-8.
11. Henter JL, Elinder G, Söder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991; 78: 2918-22.
12. Goto S, Aoike I, Shibasaki Y, Morita T, Miyazaki S, Shimizu T, et al. A successfully treated case of disseminated tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: E19.
13. Sekigawa I, Suzuki J, Nawata M, Ikeda K, Koike M, Iida N, et al. Hemophagocytosis in autoimmune disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 333-8.
14. Aouba A, Noguera ME, Clauvel JP, Quint L. Hemophagocytic syndrome associated with *Plasmodium vivax* infection. *Br J Haematol* 2000; 108: 832-3.
15. Stephan F, Thiolliere 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: 1159-64.
16. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JL. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 435-44.