

## Glikojen depo hastalığı ve hemofagositik lenfohistiyositoz birlikteliği: Bir vaka takdimi

Deniz N. Çağdaş<sup>1</sup>, Murat Yurdakök<sup>2</sup>, Turgay Coşkun<sup>2</sup>, Hülya Demir<sup>3</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Profesörü, <sup>3</sup>Pediyatri Doçenti

**SUMMARY:** Çağdaş DN, Yurdakök M, Coşkun T, Demir H. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Glycogen storage disease and hemophagocytosis: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53: 216-219.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a syndrome characterized by fever, hepatosplenomegaly, hypofibrinogenemia, hypertriglyceridemia, and cytopenia, with hemophagocytosis in bone marrow, spleen or lymph nodes. The glycogen storage disease type Ia case we present had the parameters specific for hemophagocytic lymphohistiocytosis, and the bone marrow aspiration revealed histiocytic proliferation and erythrophagocytosis. The association of hemophagocytic lymphohistiocytosis and metabolic diseases has been reported before. Our case and other hemophagocytic lymphohistiocytosis cases associated with metabolic diseases show that the activation of the reticuloendothelial system may be triggered by metabolic decompensation.

**Key words:** hemophagocytosis, histiocytosis, glycogen storage disease, metabolic diseases.

**ÖZET:** Hemofagositik lenfohistiyositoz ateş, hepatosplenomegali, hipofibrinojenemi, hipertrigliseridemi, sitopeni, kemik iliği, dalak veya lenf nodlarında hemofagositoz ile karakterize bir sendromdur. Sunduğumuz glikojen depo hastalığı tip Ia vakasında hemofagositik lenfohistiyositoza özgü bazı parametreler ile kemik iliği aspirasyonunda histiyositik proliferasyon ve eritrofagositoz görülmüştür. Metabolik hastalıklara eşlik eden hemofagositik lenfohistiyositoz vakaları daha önce bildirilmiştir. Bu vaka ve metabolik hastalıklara eşlik eden diğer hemofagositik lenfohistiyositoz vakaları metabolik dekompenzasyona bağlı olarak retikuloendotelial sistemin tetiklenebileceğini göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** hemofagositoz, histiyositoz, glikojen depo hastalığı, metabolik hastalıklar.

Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) mononükleer fagositik sistemin reaktif bir hastalığıdır<sup>1</sup>. Hiperenflamatuvar duruma yol açan birçok durumda ortaya çıkabilmektedir<sup>2</sup>. Genetik ve akkiz HLH olarak iki başlıkta incelenebilir. Genetik HLH, genetik defektlerin sorumlu tutulduğu ailevi (Farquhar hastalığı)<sup>3</sup> ve Chediak-Higashi sendromu gibi immün yetmezlik hastalıkları ile birliktelik gösteren HLH olmak üzere ikiye ayrılır. Akkiz HLH ise enfeksiyöz ajanlar, toksinler, doku zedelenmesi, romatizmal veya tümöral durumlarla birlikte olabilir. HLH ile bazı metabolik bazı hastalıkların birlikteliği daha önce bildirilmiştir<sup>4-6</sup>. Burada HLH bulguları gösteren glikojen depo hastalığı olan bir vaka sunulmaktadır.

### Vaka Takdimi

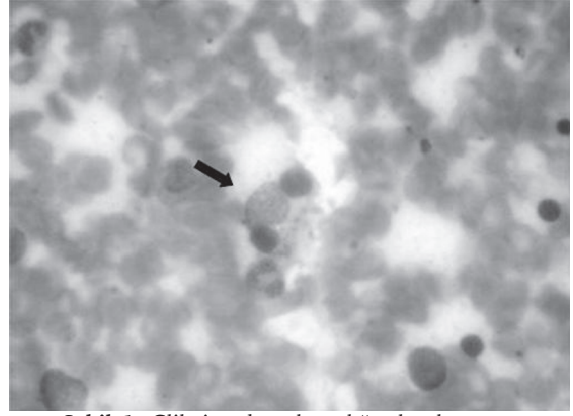
On iki günlük erkek hasta acil polikliniğe halsizlik, zayıf emme ve abdominal distansiyon ile getirildi. Yirmibeş yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden ikinci yaşayan olarak 3200 gr doğduğu, ilk gün başlayan sarılığı için fototerapi tedavisi aldığı öğrenildi. Siyanoz, zayıf emme ve takipne şikayetleri ile başvurduğu bir merkezde bir hafta süre ile akciğer enfeksiyonuna yönelik antibiyotik (sefotaksim ve gentamisin) tedavisi aldığı, izleminde hipoglisemi ve hepatomegali gelişmesi nedeniyle hastanemize gönderildiği öğrenildi. Hastanın anne-babası arasında birinci derece akrabalık vardı. İlk gebelikten olan erkek kardeşinin konvülsiyon geçirme öyküsü olduğu ve altı aylıkken kaybedildiği öğrenildi.

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi normal olan, aktivitesi ve emmesi az olan hastanın abdominal distansiyonu vardı. Karaciğer midklavikular hatta kosta altında yaklaşık 5 cm, dalak ise 1-2 cm palpe ediliyordu. Abdominal ultrasonografide hepatosplenomegali saptanan hastada ultrasonografik olarak karaciğer ve dalakta herhangi bir kitle ya da apse görülmedi.

Tam kan sayımında hemoglobin 8.7 gr/dl, lökosit sayısı 15400/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 210000/mm<sup>3</sup>, periferik kan yaymasında %66 lenfosit, %26 polimorfonükleer lökosit, %8 monosit görüldü, C-reaktif protein 1.01 mg/dl idi. Serum elektrolitleri, total serum protein ve albümin düzeyleri normal düzeylerdeydi; BUN 9 mg/dl, serum glukozu 18 mg/dl, kreatinin 0.4 mg/dl, ürik asit 4.6 mg/dl, SGOT 576 IU/L, SGPT 192 IU/L, total bilirübin 5.7 mg/dl, indirekt bilirübin 3.7, ALP 575 IU/L, GGT 1083 IU/L, LDH 1264 IU/L, trigliserit 1358 mg/dl, total kolesterol 157 mg/dl, VLDL-kolesterol 272 mg/dl, LDL-kolesterol 62 mg/dl, HDL-kolesterol 8 mg/dl, fibrinojen 246 mg/dl (normali 144-430 mg/dl), ferritin 994 ng/ml (normali 12-150). Venöz kan pH 7.39, bikarbonat 20.2 mmol/L olarak bulundu. Kan ve idrarda keton negatif, idrarda redüktan madde pozitif. İdrarın kromatografik incelemesinde az miktarda galaktoz ve laktoz saptandı. Galaktozemi açısından bakılan galaktoz 1-fosfat üridil transferaz enzimi düzeyi (hemoglobin) ve eritrosit üridin-difosfat galaktoz-4-epimeraz enzim düzeyi normaldi. Toksoplazma, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs, rubella, herpes simplex virüs, hepatit A, B, ve C'ye yönelik antikörleri negatifti. Menenjit ve sepsis açısından alınan beyin-omurilik sıvısı, kan, idrar ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı.

Hepatosplenomegaliye ek olarak anemi, hipertrigliseridemi ve LDH yüksekliği olması nedeniyle HLH açısından kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği mikroskopisinde histiyositik proliferasyon ve eritrofagozitoz görüldü (Şekil 1).

Hipoglisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, hipertrigliseridemi olan hastaya glikojen depo hastalığı açısından karaciğer biyopsisi yapıldı. Histopatolojik inceleme glikojen depo hastalığı ile uyumluydu. Karaciğer glikojen içeriği 100 gr karaciğer dokusunda 10 gr (normali 5-7 gr/100 gr doku), glukoz-6 fosfataz



Şekil 1. Glikojen depo hastalığı olan hastanın kemik iliği yaymasında HLH'ya bağlı olarak görülen eritrofagozitoz.

enzim düzeyi 4.67 nmol Pi/hr/mg protein (9-25 nmol Pi/hr/mg) olarak bulundu. Hastanın glukoz 6-fosfataz geni moleküler analizinde glikojen depo hastalığı tip Ia tanısı ile uyumlu olarak homozigot mutasyon (R83C/R83C) saptandı. Tedavi olarak yüksek karbohidrat içerikli sık beslenme ve pişmemiş nişasta (1.6 gr/kg, günde altı öğünde) önerilen hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Kontrolde midklavikular hatta kosta altında yaklaşık 4-5 cm olan hepatomegali bulgusu dışındaki diğer sistem bulguları normaldi. Tam kan sayımında sitopeni görülmedi. Serum glukoz, ürik asit, trigliserit ve LDH düzeyleri normal olarak bulundu. HLH'ye ait laboratuvar bulguları HLH'ye özgün tedavi gerekmeden metabolik hastalığın tedavisi ile düzelmişti. Bu nedenle kemik iliği aspirasyonunun tekrarlanmasına gerek görülmedi. İzlemde HLH'yle uyumlu olabilecek herhangi bir bulgu saptanmadı.

### Tartışma

Glikojen depo hastalığı tip I, glukoz 6 fosfataz aktivitesinde eksiklik nedeniyle ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Genellikle doğumdan sonra ilk birkaç ayda tanı alan hastalığın en önemli bulguları hipoglisemi, hepatomegalidir, büyüme geriliği, metabolik asidoz, hiperlipidemi ve hiperürisemidir. Hipoglisemi, hepatosplenomegali ve hipertrigliseridemi bulguları ön planda olup glikojen depo hastalığı tanısı alan hastamız eşlik eden LDH ve ferritin yüksekliği ile HLH'yle uyumlu kemik iliği bulguları olması nedeniyle HLH açısından değerlendirildi.

Hemofagositik lenfositosis kriterleri 2004 yılında Janka ve Schneider<sup>7</sup> tarafından yeniden düzenlenmiştir. Buna göre belirlenen sekiz klinik ve laboratuvar ölçütten beşinin varlığı HLH tanısı için yeterli bulunmuştur. Bunlar ateş, splenomegali, ikiden fazla seride sitopeni, hipertrigliseridemi ( $\geq 3\text{mmol/L}$ ) veya hipofibrinojenemi ( $<1.5\text{ g/l}$ ), ferritin yüksekliği ( $\geq 500\ \mu\text{g/L}$ ), CD 25 yüksekliği ( $\geq 2400\ \text{U/mL}$ ), azalmış veya negatif NK aktivitesi, kemik iliği, beyin-omurilik sıvısı veya lenf nodlarında hemofagositoz görülmesidir. Destekleyici bulgular da BOS'da hafif pleositoz ile birlikte protein yüksekliği, transaminazlarda ve bilirübinde yükseklik, LDH'nin 1000 IU/L'nin üzerinde olmasıdır. Bu kriterlerin yanında ailevi hastalık veya belirli genetik defekt saptanması genetik HLH'yi destekler. Henter ve arkadaşları<sup>8</sup> tarafından 2007 yılında tekrar düzenlenen ölçütlere malignansi ile ilişkili kanıt bulunmaması ve moleküler tanı varlığı eklenmiştir.

Hemofagositik lenfositosisde klinik bulgular dokuları infiltre eden aktive T-lenfositler ve histiyositler tarafından salgılanan sitokinlere bağlıdır. T hücreleri ve makrofajlar kontrolsüz olarak harekete geçerler ve salgıladıkları interferon  $\gamma$  ( $\text{IFN}\gamma$ ), tümör nekrozis faktör  $\alpha$  ( $\text{TNF}\alpha$ ), interlökin (IL)-6, IL-10, makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) gibi enflamatuvar sitokinler; sitopeni, koagülopati ve artmış trigliserit düzeylerine, bazen de doku nekrozu ve organ yetmezliğine neden olurlar<sup>9</sup>.

Hastamızda splenomegali, hipertrigliseridemi, ferritin ve LDH yüksekliği olması ve kemik iliğinde hemofagositoz görülmesi HLH tanısının desteklemiştir. Ancak daha sonradan HLH kriterleri içine dahil edilen CD25 ve NK aktivite değişikliği değerlendirilmemiştir.

Yüksek ateş ve artmış akut faz reaktanları HLH'nin kriterleri arasındadır, ancak HLH'de hem de enfeksiyöz durumlarda görülebilir<sup>10</sup>. HLH'nin önemli bir kriteri olan yüksek ateşin hastamızda olmaması, hastamızın yenidoğan döneminde olması ve buna bağlı olarak termoregülasyonunun yetersiz olmasına bağlı olabilir<sup>3</sup>. Hastamızda herhangi bir enfeksiyöz ajan tespit edilmemiş olmasına rağmen akut faz reaktanlarında yükselme görülmesinin de HLH'ye bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Hastada aile hikayesi olmaması ve bulguların primer hastalığın tedavisi ile kontrol altına alınmasından sonra tekrarlamaması nedeniyle, sonradan HLH kriterleri içine alınan edilen perforin, UNC13D ve STX11 gibi bazı genetik defektler<sup>11</sup> taranamamış olmasına rağmen diğer kriterlerin varlığı nedeniyle akkiz HLH düşünülmüştür.

Ailevi ve akkiz HLH vakaları genellikle akut enfeksiyonlarla tetiklenirler<sup>12</sup>. Özellikle sekonder HLH, alta yatan immün yetmezlik veya metabolik hastalık varlığında ortaya çıkan sistemik bir enfeksiyonla birliktelik gösterir<sup>4,13</sup>. HLH, lizinürik protein intoleransı, multipl sülfataz eksikliği ve galaktosiyalidoz gibi metabolik hastalıklara<sup>4-6</sup>, Kawasaki ve romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklara<sup>14,15</sup> eşlik edebilmektedir.

Imashuku ve arkadaşları<sup>16</sup> sundukları 82 pediatrik HLH vakasında hiperferritinemi ve LDH yüksekliğine hipertrigliseridemi ve hipofibrinojenemiye göre daha sık rastlamışlardır. Ferritin yüksekliği ve LDH yüksekliği, sekonder HLH için önemli görülmüştür. Ferritin yüksekliğinin makrofaj aktivasyonunu gösterdiği ve sekonder veya akkiz HLH'de tanısal önemi olduğu, LDH düzeyinin ise aktif hastalık sırasında yararlı bir bulgu olduğu bildirilmiştir.

Lizinürik protein intoleransı tanısı alan dört hastada ilk yaş içinde HLH kriterlerinin saptandığı bildirilmiştir<sup>4</sup>. Bu hastalarda akkiz veya sekonder HLH için önemli olduğu düşünülen hiperferritineminin ve LDH yüksekliğinin başlangıçtan itibaren devam ettiği, diğer bulguların intermitan olarak ortaya çıktığı görülmüştür<sup>16,17</sup>.

Hemofagositik lenfositosis bulguları sitokin artışına bağlıdır. Romatoid artrit eşlik eden HLH'de bilinmeyen bir nedenle immün cevap tetiklenmekte, T hücre immün fonksiyonlarında anormallik ile birlikte sitokin fazlalığı sistemik bulgulara neden olmaktadır<sup>15</sup>.

Glikojen depo hastalığı tip 1a olan farelerde, glukoz homeostazdaki bozukluğa bağlı olarak serumda G-CSF (granülosit koloni stimüle edici faktör) ve 'sitokin ile indüklenen nötrofil kemoatraktanı'nın normale göre 2-3 kat yükselmiş olduğu bu nedenle de kemik iliği ve dalakta miyeloid progenitör hücrelerin artmış olduğu saptanmıştır<sup>18,19</sup>. Bu durumda

glikojen depo hastalığı tip 1a tanısı ile izlenen hastamızda HLH gelişiminden bu sitokin artışı sorumlu olabilir.

Hemofagositik lenfohistiyoiz bazı hastaların klinik olarak başlangıçta tüm kriterleri karşılamadığı, kriterlerin bir kısmının sonradan ortaya çıktığı görülmektedir. Bu durum, klinik olarak hastalığın başlangıç döneminde spesifik bulguların yokluğu nedeniyle HLH'nin tanısında zorluğa yol açabilir<sup>17</sup>. Hastamızda da tüm kriterler ortaya çıkmamış olduğu halde HLH tanısı konmasında kemik iliği aspirasyonu yapılması tanı koydurucu olmuştur.

Sunulan olgu glikojen depo hastalığı ile HLH birlikteliğini göstermiştir. Bu HLH tablosu glikojen depo hastalığına yönelik tedavi ile HLH'ye yönelik tedavi gerekmeden düzelmiştir. Klinik bulguların düzelmesi nedeniyle kemik iliği aspirasyonu tekrarı yapılmamıştır. Ancak kan tablosunda ve biyokimyasal bulgulara görülen düzelleme, HLH'nin düzeldiğini göstermiştir.

Sunduğumuz vaka ve metabolik hastalıklara eşlik eden HLH vakaları, metabolik dekompenzasyon nedeniyle veya kliniğe eklenmiş olup saptanamayan bir enfeksiyona ikincil olarak immün sistemin normalden daha fazla uyarılması ile bağlantılı olabilir.

### Teşekkür

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Aytemiz Gürgey'e bilimsel katkıları nedeniyle teşekkür ederiz.

### KAYNAKLAR

- Huang F, Arceci R. The histiocytoses of infancy. *Semin Perinatol* 1999; 23: 319-331.
- Henter J-I, Elinder G, Ost A. FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; 18: 29-33.
- Farquhar JW, Claireaux AF. Familial hemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952; 27: 519-525.
- Duval M, Fenneteau O, Doireau V, et al. Intermittent hemophagocytic lymphohistiocytosis is a regular feature of lysinuric protein intolerance. *J Pediatr* 1999; 134: 236-239.
- Olçay L, Gümrük F, Boduroğlu K, Coşkun T, Tunçbilek E. Anaemia and thrombocytopenia due to hemophagocytosis in a 7-month-old boy with galactosialidosis. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 679-680.
- Ikeda H, Kato M, Matsunaga A, Shimizu Y, Katsuura M, Hayasaka K. Multiple sulphatase deficiency and hemophagocytic syndrome. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 553-554.
- Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004; 124: 4-14.
- Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-131.
- Watson HG, Goulden NJ, Manson LM, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: further evidence for a T-cell disorder. *Br J Haematol* 1994; 86: 213-215.
- Gurgey A, Secmeer G, Tavil B, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1116-1117.
- Horne A, Ramme KG, Rudd E, et al. Characterization of PRF1, STX11 and UNC13D genotype-phenotype correlations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008; 143: 75-83.
- Henter JI, Ehrnst A, Andersson J, Elinder G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infections. *Acta Pediatr* 1993; 82: 369-372.
- Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 601-607.
- Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome after Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 663-666.
- Katoh N, Gono T, Mitsuhashi S, et al. Hemophagocytic syndrome associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2007; 46: 1809-1813.
- Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997; 130: 352-357.
- Arico M, Janca G, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. *Leukemia* 1996; 10: 197-203.
- Chen LY, Shieh JJ, Lin B, et al. Impaired glucose homeostasis, neutrophil trafficking and function in mice lacking the glucose-6-phosphate transporter. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2547-2558.
- Kim SY, Chen LY, Yiu WH, Weinstein DA, Chou JY. Neutrophilia and elevated serum cytokines are implicated in glycogen storage disease type Ia. *FEBS Lett* 2007; 581: 3833-3838.