

Otrzymano: 23-02-2013
Akceptowano: 24-02-2013
Opublikowano: 23-03-2013

Limfohistiocytoza hemofagocytna – kiedy nadmierna odpowiedź immunologiczna wymyka się mechanizmom kontrolnym

Hemophagocytic lymphohistiocytosis – when an exaggerated immune response escapes control mechanisms

Maciej Machaczka¹, Monika Klimkowska²

¹ Hematology Center Karolinska, and Department of Medicine at Huddinge, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden,

² Department of Clinical Pathology and Cytology, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden

Streszczenie

Wstęp:

Limfohistiocytoza hemofagocytna (HLH) jest zespołem objawów chorobowych wynikających z wygórowanego odczynu zapalnego. HLH może być wywołane przez różne czynniki wrodzone i nabyte. Najczęstszymi objawami HLH są uporczywa gorączka, powiększenie śledziony i cytopenia we krwi obwodowej. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się m.in. hiperferrytynemię (często >10000 µg/L) i podwyższone stężenie rozpuszczalnego receptora dla interleukiny-2. Bez odpowiedniego leczenia, HLH prowadzi zwykle do zgonu chorego.

Opis przypadku:

U 56-letniej pacjentki z m.in. celiakią, wystąpiły wymioty i biegunka w ostatnim dniu pobytu na wczasach w Turcji. Przeprowadzone badania nie wykazały etiologii zakaźnej, stwierdzono natomiast HLH. W leczeniu zastosowano wysokie dawki deksametazonu, cyklosporynę A oraz dożylną immunoglobulinę. Po prawie 4 miesiącach leczenia chora uzyskała trwałą remisję HLH. Leczenie było trudne i powikłane m.in. niewydolnością przysadki mózgowej oraz obustronną martwicą głów kości udowych.

Wnioski:

Leczenie HLH jest trudne, długotrwałe i nieraz obarczone wieloma komplikacjami. Szybkie rozpoznanie HLH oraz wdrożenie właściwej terapii jest decydujące dla uzyskiwanych wyników leczenia.

Słowa kluczowe:

gorączka, powiększenie śledziony, zakażenie, limfohistiocytoza hemofagocytna

Abstract

Background:

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a clinical syndrome caused by an exaggerated inflammatory reaction. HLH can be triggered by various inherited as well as acquired factors. The most common symptoms of HLH are unremitting fever, splenomegaly, and peripheral blood cytopenias. Laboratory tests disclose, among other aberrations, hyperferritinemia (often >10,000 µg/L) and increased level of soluble receptor for interleukin-2. In most cases, HLH is lethal if adequate therapy is not administered.

Case Report:

A 56-year-old woman with a previous history of celiac disease developed vomiting and diarrhea on the last day of her holiday in Turkey. Clinical and laboratory investigations did not reveal any infectious etiology of the disease but rather disclosed HLH. Treatment of HLH included high doses of dexamethasone, cyclosporine A and intravenous immunoglobulins. Sustained, complete remission of HLH was reached after almost 4 months of therapy. The course of treatment was difficult and accompanied by hypophyseal insufficiency and bilateral femoral head necrosis, among other complications.

Conclusions:

Treatment of HLH is difficult, long-lasting and often associated with a high morbidity. Early diagnosis and immediate introduction of adequate HLH therapy are crucial for the successful treatment of HLH.

key words:

fever, splenomegaly, infection, hemophagocytic lymphohistiocytosis

Adres pocztowy:

Maciej Machaczka, Hematology Center Karolinska, M54, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden, e-mail: maciej.machaczka@ki.se

Wstęp

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), zwana dawniej także zespołem hemofagocytarnym (ang. hemophagocytic syndrome) jest ostrym, zagrażającym życiu chorego zaburzeniem immunoregulacji, powodowanym przez różne czynniki wrodzone i nabyte [1–3].

HLH jest zespołem objawów chorobowych wynikającym z wygórowanego odczynu zapalnego, który rozwija się na skutek nadmiernego uwalniania różnych mediatorów zapalenia, takich jak czynnik martwicy guza α (ang. tumor necrosis factor- α , TNF- α), interferon- γ , interleukina(IL)-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, białko zapalne makrofagów 1 α (ang. macrophage inflammatory protein-1 α), czy hemopoetycznych czynników wzrostu (np. GM-CSF) przez aktywowane makrofagi/histiocyty oraz limfocyty T [1, 3]. Niekontrolowana aktywacja oraz proliferacja limfocytów T i makrofagów spowodowana jest zwykle upośledzeniem mechanizmów wygaszania zapalenia, z powodu niedostatecznej aktywności cytotoksycznej komórek NK (ang. natural killer) oraz CD8+ cytotoksycznych limfocytów T. HLH to schorzenie rzadkie, ale które bez odpowiedniego leczenia prowadzi zazwyczaj do śmierci pacjenta [1, 3].

U dorosłych, HLH jest najczęściej powodowane przez czynniki nabyte, czyli ma charakter wtórny (ang. secondary HLH, sHLH) i rozwija się jako następstwo intensywnej aktywacji immunologicznej wywołanej przez: (1) zakażenie (ang. infection-associated HLH, I-HLH), (2) chorobę autoimmunologiczną (ang. autoimmune-associated HLH, A-HLH) lub (3) nowotwór (ang. malignancy-associated HLH, M-HLH) [1–8]. Wszystkie nabyte formy HLH, podobnie zresztą jak HLH o podłożu wrodzonym (ang. familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL lub FHLH), są często wyzwalane przez zakażenie, na przykład przez infekcję wirusową (często wirusem Epsteina-Barr [EBV]), bakteryjną, grzybiczą, czy nawet pasożytniczą [3, 4]. Ponadto, do rozwoju HLH może predysponować każda terapia immunosupresyjna, dlatego też możliwość wystąpienia HLH należy brać pod uwagę również u chorych w remisji po leczeniu nowotworu złośliwego, którzy zostali poddani procedurze autologicznego lub allogenicznego przeszczepienia komórek hemopoetycznych (allo-SCT) [8–11].

W odróżnieniu od FHL, większość pacjentów z sHLH nie posiada wykrywalnych defektów aktywności komórek cytotoksycznych, bądź degranulacji ziarnistości cytotoksycznych [6, 12]. Nasze obserwacje wskazują, że częsty jest niedobór ilościowy komórek cytotoksycznych, limfopenia z niskimi poziomami cytotoksycznych limfocytów T i komórek NK. Ponadto, ostatnie badania na modelu zwierzęcym sugerują dwa dodatkowe mechanizmy sHLH: (1) wzmocnioną prezentację antygenów oraz (2) nadmierną sygnalizację z receptorów Toll-like (ang. Toll-like receptor, TLR) [12].

Przyjmuje się, że zapadalność na wrodzone formy HLH wśród dzieci wynosi 0,12 na 100 000/rok. Dane epidemiologiczne na temat występowania HLH wśród dorosłych są ogra-

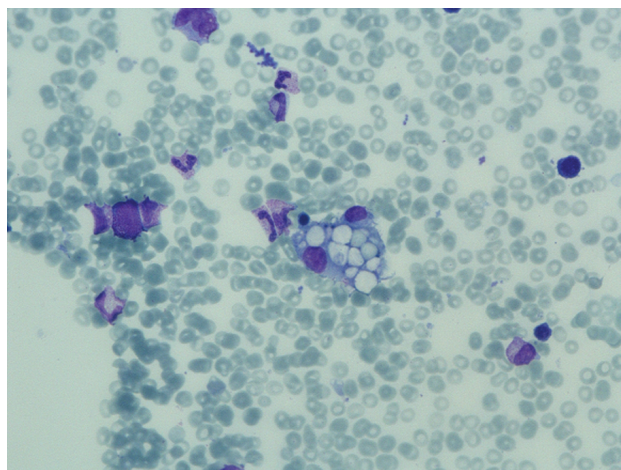
niczone. Szwedzkie badanie retrospektywne wykazało, że zapadalność na M-HLH na obszarze w południowo-zachodniej Szwecji wynosi 1/280 000 (lub 0,36/100 000) dorosłych na rok, co jest rezultatem wskazującym na stosunkowo częste występowanie M-HLH u dorosłych [8]. Wynik ten należy traktować z pewną ostrożnością ze względu na małą liczebność badanej grupy, chociaż długi okres obserwacji (14 lat) zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników. Nasze badania prowadzone w ostatnich latach potwierdzają jednak częstsze, niż się to do tej pory wydawało, występowanie M-HLH wśród dorosłych, zwłaszcza tych z nowotworami hematologicznymi.

Opis przypadku

Pochodząca z Finlandii pacjentka, lat 56, matka 5 dzieci, świadek Jehowy, w ostatnim dniu tygodniowych wczasów we wrześniu 2010 w Alanii (Turcja) dostała wymiotów, biegunkę i stan podgorączkowy. W wywiadzie stwierdzono celiakię (zdiagnozowaną przed 30-tu laty), nadciśnienie tętnicze, zapalenie błony śluzowej żołądka, nerwicę depresyjną oraz dolegliwości stawowe. W związku z pobytem w Turcji, także mąż pacjentki rozwinął identyczne objawy co chora, które po powrocie do domu w Szwecji całkowicie ustąpiły.

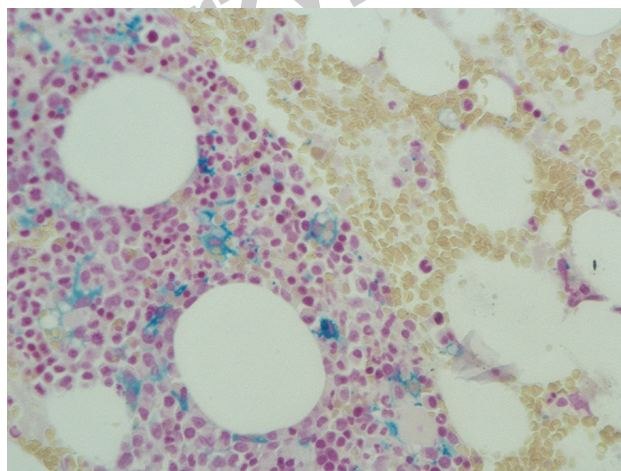
Po powrocie do Szwecji, objawy pacjentki utrzymywały się przez kilka dni, po czym chora poczuła się lepiej. Następnie, po około 2 tygodniach, powtórnie pojawiły się wymioty, biegunka i stan podgorączkowy, które ponownie ustąpiły w ciągu kilku dni. Po kolejnym tygodniu pacjentka znów dostała wysoką gorączkę ($>39^{\circ}\text{C}$), wymioty i biegunkę. Po następnych 5 dniach, pod koniec października 2010 roku, prawie miesiąc od powrotu z wakacji w Turcji, chora zgłosiła się do Szpitala Uniwersyteckiego Karolinska w Sztokholmie, gdzie została hospitalizowana w oddziale chorób zakaźnych w celu ustalenia rozpoznania i leczenia.

W badaniach dodatkowych, wykonanych przy przyjęciu pacjentki do szpitala, uwagę zwróciły: nieznacznie podwyższony poziom białka C-reaktywnego (CRP) 24 mg/L (ref.: <3), umiarkowana leukopenia ($2,4 \times 10^9/\text{L}$) z wyraźną limfopenią ($0,1 \times 10^9/\text{L}$), trombocytopenia ($115 \times 10^9/\text{L}$), hiponatremia 125 mmol/L, hipokaliemia 3,1 mmol/L, podwyższone próby wątrobowe (ang. liver function tests, LFT) ASAT 5,26 $\mu\text{kat/L}$ (ref.: $<0,61$), ALAT 3,98 $\mu\text{kat/L}$ (ref.: $<0,76$), ALP 4,5 $\mu\text{kat/L}$ (ref.: $<1,9$) oraz podwyższone LDH 11,6 $\mu\text{kat/L}$ (ref.: $<3,5$). Ponadto stwierdzono spontanicznie wydłużony APTT do 61 sek (ref.: 28–40) oraz INR 1,4 (ref.: $<1,2$). Uzupełniający wywiad ujawnił zwiększone „towarzyskie” spożycie alkoholu (4–5 lampek wina na dzień) oraz epizod leuko- i trombocytopenii o niewyjaśnionej genezie sprzed 2 lat.



Rysunek 1: Limfohistiocytoza hemofagocytna, rozmaz z punkcji aspiracyjnej szpiku kostnego. Aktywowany makrofag w centrum ryciny wykazuje intensywną hemofagocytozę komórek różnych linii szpiku kostnego (barwienie May-Grünwald-Giemsa, powiększenie $\times 400$)

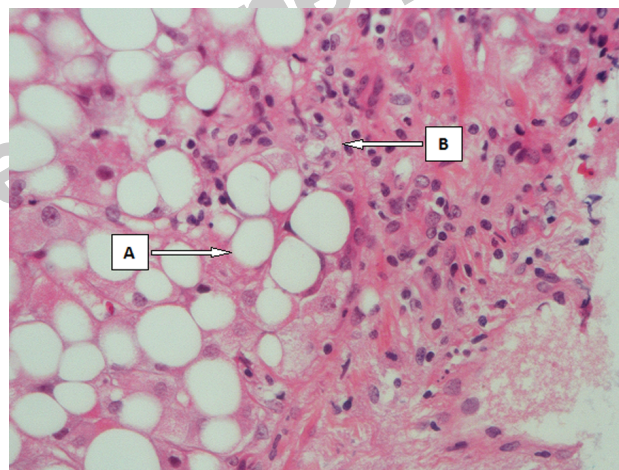
U pacjentki podejrzewano etiologię zakaźną jej choroby, w związku z czym pobrano krew i kał do badań mikrobiologicznych. Za hipotezę roboczą przyjęto salmonellozę i włączono empirycznie azytromycynę 500 mg, 1 $\times$ 1 tabl. p.o. Badanie echokardiograficzne wykazało frakcję wyrzutową lewej komory serca na poziomie 55–60%, poza tym nie stwierdzono nieprawidłowości. Posiew kału w kierunku *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* i *Campylobacter* wypadł negatywnie i po 3 dniach leczenia odstawiono azytromycynę. Badanie kału na pasożyty (robaki i jaja), również dało wynik negatywny. Następnie wykluczono kryptosporydiozę, brucelozę i gruźlicę, wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu A (brak przeciwciał w klasie IgM, obecność przeciwciał w klasie IgG), B i C, zakażenie HIV, EBV, CMV, adenowirusem i parwowirusem B19.



Rysunek 2: Limfohistiocytoza hemofagocytna, biopsja aspiracyjna szpiku kostnego. Aktywne makrofagi wykazują intensywną hemofagocytozę komórek różnych linii szpiku kostnego (barwienie na żelazo metodą Perlssa, powiększenie $\times 400$)

Gastroduodenoskopia i późniejsze badanie histopatologiczne śluzówki jelita nie wykazały cech zaostrzenia celiaki. Wykonano badanie rtg klatki piersiowej, tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej i brzucha, badanie ultrasono-

graficzne (USG) wątroby. Z odchyień od normy, stwierdzono jedynie radiologiczne cechy stłuszczenia wątroby w USG i TK. Nie stwierdzono splenomegalii (śledziona 10 cm w najdłuższym wymiarze). Z powodu utrzymywania się gorączki, negatywnych wyników badań mikrobiologicznych, braku poprawy stanu pacjentki i dyskretnych zaburzeń w obrazie krwi, wykonano badanie szpiku kostnego, które wykazało zaburzenia erytropoezy z obecnością wodniczek i ziarnistości w erytroblastach, aktywowane makrofagi z cechami fagocytozy erytrocytów i granulocytów (rys. 1 i 2). Stwierdzono ponadto podwyższenie poziomu ferrytyny w surowicy krwi do 19819 $\mu\text{g/L}$ (ref.: 10–150), podwyższenie poziomu rozpuszczalnego receptora dla interleukiny-2 (sIL-2R lub sCD25) w osoczu do 3949 U/mL (ref.: 321–565) oraz limfopenię, całkowitą i w zakresie cytotoksycznych CD3+CD8+ limfocytów T: $0,03 \times 10^9/\text{L}$ (ref.: 0,19–0,80) (tab. 1). Screening w kierunku choroby reumatycznej wypadł negatywnie (ANA, ANCA, RF). Z powodu podwyższenia LFT we krwi wykonano biopsję gruboigłową wątroby, która wykazała stłuszczenie oraz erytrofagocytozę makrofagów/komórek Browicza-Kupffera (rys. 3).



Rysunek 3: Limfohistiocytoza hemofagocytna, biopsja gruboigłowa wątroby. Stłuszczenie wątroby (A), aktywne makrofagi (komórki Browicza-Kupffera) wykazujące erytrofagocytozę (B) (barwienie hematoxyliną-eozyną, powiększenie $\times 400$)

Następnie stwierdzono spełnienie przez pacjentkę kryteriów diagnostycznych HLH (tab. 1 oraz patrz rozdział Diagnostyka na stronie 200) i włączono leczenie deksametazonem (DXM), 15 mg/dobę. Już po pierwszej dobie leczenia doszło do normalizacji temperatury ciała i poprawy stanu ogólnego chorej. Niestety, na 3-ci dzień po włączeniu DXM chora upadła i doznała urazu głowy.

Po upadku pacjentka skarżyła się na ból i zawroty głowy, jednak badanie TK głowy, powtórzone dwukrotnie w odstępie kilku dni nie wykazało zmian patologicznych. Wysokie dawki DXM lub/i HLH w mózgu wskazano jako możliwą przyczynę upadku, ponadto stwierdzono dalsze podwyższenie LFT i dlatego, tydzień po włączeniu, zmniejszono dawkę DXM o połowę do 7,5 mg/dobę. Dzień później, w 19 dniu hospitalizacji, przeniesiono pacjentkę do Centrum Hematologii Karolinska, gdzie zmniejszono dawkę DXM do 4,5 mg/dobę, a 3 dni później do 3 mg/dobę. W jamie ustnej

stwierdzono obecność *Candida albicans*, a rutynowy posiew z jamy nosowo-gardłowej wykazał obecność *Staphylococcus aureus*, wrażliwego na penicyliny izoksazolinowe.

Tablica 1: Wyniki badań stwierdzone u pacjentki w chwili rozpoznania HLH

Analizowana zmienna	Kryteria diagnostyczne HLH	Wartości stwierdzone u prezentowanej pacjentki	Wartości referencyjne (jednostki*)
Gorączka	obecna	obecna	nieobecna
Splenomegalia	obecna	nieobecna	nieobecna
Hemoglobina	<90	116	117 – 153 (g/L)
Neutrofile	<1.0	1.3	1.7 – 7.5 ($\times 10^9/L$)
Płytki krwi	<100	115	165 – 387 ($\times 10^9/L$)
Trójglicerydy	>3.0	2.8	0.45 – 2.6 (mmol/L)
Fibrynogen	<1.5	1.2	2.0 – 4.3 (g/L)
Ferrytyna w surowicy	>500	19819	20 – 300 ($\mu g/L$)
Rozpuszczalny receptor dla IL-2 (sCD25)	>2400	3949	321 – 565 (U/mL)
Hemofagocytoza w materiale biopsyjnym	obecna	obecna	nieobecna
Aktywność komórek NK	obniżona lub nieobecna	prawidłowa	prawidłowa
S-TNF- α , wartość maksymalna	×	57,6	<12,0 (pg/mL)
S-IL-1 β , wartość maksymalna	×	<5,0	<5,0 (pg/mL)
S-IL-6, wartość maksymalna	×	178	<5,0 (pg/mL)
S-IL-8, wartość maksymalna	×	105	<60,0 (pg/mL)
Zajęcie CSN	×	obecne	nieobecne
Zakażenie wywołujące HLH	×	prawdopodobnie obecne	×

Z powodu utrzymujących się bólów i zawrotów głowy, 2 tygodnie po urazie głowy wykonano nakłucie lędźwiowe. W uzyskanym płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) nie stwierdzono odchyłań od normy, a badania w kierunku obecności RNA-enterowirusów, DNA-HSV1, DNA-HSV2, DNA-VZV, posiew bakterii, DNA-*Haemophilus influenzae*, DNA-meningokoków oraz DNA-pneumokoków dały wyniki negatywne. Dwa dni później, pod koniec listopada 2010, wypisano chorą do domu z zaleceniem konsultacji neurologicznej z powodu utrzymujących się drętwienia, kłucia i drżenia włókienkowego języka oraz drętwienia rąk. W dniu wypisu zmniejszono dawkę DXM do 1,5 mg/dobę, a następnie po 3 kolejnych dniach odstawiono DXM.

Dwa tygodnie później u chorej ponownie wystąpiła gorączka >38°C, która nie odpowiadała na empiryczną antybiotykoterapię (ciprofloksacyna, a po paru dniach dołączono metronidazol). W badaniach stwierdzono CRP 47 mg/L,

podwyższenie LFT (ASAT 4,55 $\mu kat/L$; ALAT 8,14 $\mu kat/L$; GGTP 11,3 $\mu kat/L$ [ref.: <1,3]), ferrytyny do 4088 $\mu g/L$ oraz sIL-2R do 3783 U/mL, świadczące o reaktywacji HLH. Dodatkowo wykazano podwyższenie poziomu badanych cytokin w surowicy: TNF- α do 57,6 pg/mL (ref.: <12), IL-6 do 24,2 pg/mL (ref.: <5), IL-8 do 100 pg/mL (<60). Posiew krwi na bakterie dał wynik negatywny. Pacjentka ponownie otrzymała ambulatoryjnie DXM 15 mg/dobę oraz profilaktycznie flukonazol i acyklowir.

Po tygodniu, pacjentka zaczęła odczuwać duszności i została ponownie przyjęta do szpitala w połowie grudnia 2010. Po kolejnym tygodniu wystąpiły zaburzenia pamięci, osłabienie siły mięśniowej, patologiczne zmęczenie. Rozpoczęto leczenie HLH wg zmodyfikowanego protokołu HLH-2004 (patrz rozdział Leczenie na stronie 201): etopozyd w dawce zredukowanej do 50 mg/m² (łącznie 4 dawki, średnio 1 dawka na tydzień), cyklosporyna A oraz dodatkowo dożylnie immunoglobuliny (IVIG) przez 5 dni. Po włączeniu leczenia nastąpiła szybka poprawa stanu pacjentki, która tydzień później została wypisana do domu na początku stycznia 2011 r.

Dawkę DXM zmniejszono do 9 mg/dobę, a po tygodniu do 6 mg/dobę. Po tym w badaniach dodatkowych można było zauważyć ponowny stopniowy wzrost markerów HLH we krwi (ferrytyna wzrosła do 4939 $\mu g/L$). Następnie zaczęło powoli rosnąć CRP, a stan pacjentki gwałtownie się pogorszył i konieczna była kolejna hospitalizacja w połowie stycznia 2011. Najbardziej nasilone objawy wystąpiły w zakresie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Chora była zmęczona, nieorientowana co do czasu, z objawami afazji. Mówiła powoli, nieskładnie, reagowała na instrukcje z opóźnieniem. Badanie TK głowy nie wykazało zmian patologicznych. We krwi nie stwierdzono toksycznego stężenia acyklowiru, natomiast badanie TSH oraz T4 wykazało bardzo niskie wartości stężeń obu hormonów (odpowiednio 0,1 mE/L [ref.: 0,4-4,7] i 8,1 pmol/L [ref.: 12-23]), wskazujące na niedoczynność tarczycy o charakterze ośrodkowym. Pacjentka otrzymała substytucję lewotyrosyną 50 $\mu g/dobę$. Wykonano nakłucie lędźwiowe, a badanie PMR nie wykazało zmian patologicznych.

W ciągu kolejnych 3 dni stan neurologiczny chorej nie uległ znaczącej poprawie, natomiast dołączyły się zaburzenia ruchomości kończyn dolnych (nie była w stanie ich podnieść). Badanie głowy rezonansem magnetycznym (MR) nie wykazało zmian patologicznych. We krwi stwierdzono wzrost CRP do 288 mg/L, ferrytynę 2987 $\mu g/L$, pancytopenię (Hb 75 g/L, granulocyty obojętnochłonne $0,5 \times 10^9/L$, PLT $35 \times 10^9/L$), sIL-2R 2365 U/mL oraz podwyższone poziomy cytokin, IL-6 do 178 pg/mL i IL-8 do 105 pg/mL. Pomimo niskiego poziomu Hb, pacjentka sprzeciwiła się transfuzji krwi ze względu na przekonania religijne i rozpoczęto leczenie erytropoetyną.

Pobrano posiewy krwi i włączono empirycznie piperacylinę/tazobaktam 4g/0,5g $\times 3$ i.v. We krwi stwierdzono zakażenie *Staphylococcus aureus* o szerokim spektrum wrażliwości na antybiotyki. Po 3 dobach od włączenia, zamieniono piperacylinę/tazobaktam na kloksacylinę i.v., a po 4 dniach na flukloksacylinę p.o. Nastąpiła poprawa wartości morfologii krwi obwodowej (wzrost poziomu Hb, PLT i granulocytów),

CRP obniżyło się do 60 mg/L. Pomimo tego stan neurologiczny chorej się pogorszył, która miała trudności ze znalezieniem właściwych słów, nie potrafiła budować zdań, artykułowała jedynie pojedyncze słowa, nie potrafiła odejmować w teście 100-7 i nie rozumiała prostych instrukcji. Klinicznie, konsultujący neurolog stwierdził uszkodzenie z zakresu półkuli lewej mózgu w postaci średnio-ciężkiej afazji oraz zaburzenia motoryczne dotyczące przede wszystkim kończyn dolnych. Pacjentka zaczęła również mieć halucynacje. Ponowne badanie MR głowy (ze szczególnym uwzględnieniem przysadki mózgowej) nie wykazało zmian patologicznych.

Badania hormonalne wykazały niewydolność przysadki mózgowej z zaburzeniami poziomu hormonów we wszystkich osiach hormonalnych (panhipopituitarizm), leczenie uzupełniono o substytucję hydrokortyzonem. Ostatecznie stwierdzono NTI (non-thyroidal illness), wtórną do infekcji i wysokich dawek sterydów. Po 6 tygodniach zakończono leczenie DXM. Po upływie roku odstawiono lewotyroksynę. Późniejsze hormonalne badania kontrolne wykazały prawidłowe, adekwatne do wieku, funkcjonowanie wszystkich osi hormonalnych przysadki mózgowej pacjentki.

Również objawy neurologiczne ulegały stopniowej poprawie. Afazja ustąpiła po kilku tygodniach, po kilku miesiącach cofnęły się zaburzenia pamięci. Zaburzenia chodu utrzymywały się ok. 1,5 roku, lecz zostały one dodatkowo powikłane przez posterydową, obustronną martwicę głów kości udowych. Jednakże dzięki leczeniu bifosfonianami, witaminą D z wapniem i ćwiczeniom (spacery), udało się chorej uniknąć protezowania i ostatecznie odzyskała prawidłowy chód.

Tabela 2: Patogeneza objawów chorobowych spotykanych w HLH

OBJAW	PRZYCZYNA
Gorączka	Wydzielanie IL-1, IL-6 oraz TNF- α
Cytopenia	(1) Hamujący wpływ TNF- α , INF- γ i ferrytyny na hemopoiezę; (2) Hemofagocytoza
Hipertrójglicerydemia	Hamujący wpływ wysokiego stężenia TNF- α na lipazę lipoproteinową
Hipofibrynogenemia	Uwalnianie dużych ilości aktywatora plazminogenu przez makrofagi, który aktywuje plazminę i w konsekwencji prowadzi do hiperfibrinolizy
Hiperferrytynemia	Uwalnianie przez aktywowane histocyty i makrofagi
Podwyższenie stężenia sIL-2R we krwi	Uwalnianie przez aktywowane limfocyty T
Powiększenie śledziony i wątroby	Naciekanie narządów przez aktywowane limfocyty i histocyty/makrofagi
Podwyższenie poziomu transaminaz wątrobowych oraz bilirubiny we krwi	
Zaburzenia neurologiczne	

Diagnostyka

Objawy HLH u dorosłych, są podobne do tych stwierdzanych u dzieci z FHL [1, 3, 6–8]. Najczęściej stwierdza się upo-

rczywą, niereagującą na antybiotyki gorączkę, powiększenie śledziony i cytopenię we krwi obwodowej. Objawy te, choć częste i nierzadko występujące łącznie, są niestety niespecyficzne. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się typową dla HLH hiperferrytynemię (często $>10000 \mu\text{g/L}$). Ponadto mogą wystąpić hipertrójglicerydemia, hipofibrynogenemia, hiponatremia, hipoproteinemia, koagulopatia oraz podwyższenie poziomu bilirubiny i transaminaz wątrobowych [8, 13–19]. W postaciach o ciężkim przebiegu dochodzi do zajęcia OUN [8, 10, 18]. Patogeneza objawów chorobowych spotykanych w HLH została przedstawiona w tab. 2.

W roku 2004 The Histiocyte Society opracowało obecne obowiązujące zalecenia diagnostyczne dotyczące rozpoznawania HLH [18]. Według tych wytycznych (HLH-2004), konieczne jest stwierdzenie występowania co najmniej 5 z 8 kryteriów diagnostycznych, aby móc rozpoznać HLH. Kryteria te to:

- (1) gorączka,
- (2) powiększenie śledziony,
- (3) cytopenia (obejmująca ≥ 2 linii komórkowych; stężenie hemoglobiny (Hb) we krwi obwodowej $<90 \text{ g/L}$, a u niemowląt <4 -go tygodnia życia $<100 \text{ g/L}$; stężenie płytek krwi (PLT) we krwi obwodowej $<100 \times 10^9/\text{L}$; stężenie granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej $<1,0 \times 10^9/\text{L}$),
- (4) hiperferrytynemia ($>500 \mu\text{g/L}$),
- (5) hipertrójglicerydemia (trójglicerydy na czczo $>3,0 \text{ mmol/L}$) i/lub hipofibrynogenemia ($<1,5 \text{ g/L}$),
- (6) hemofagocytoza w szpiku kostnym i/lub śledzionie i/lub wątrobie,
- (7) podwyższone stężenie sIL-2R w osoczu ($>2400 \text{ U/L}$),
- (8) obniżona lub zerowa aktywność komórek NK.

Do rozpoznania FHL wystarczy stwierdzenie występowania typowych dla FHL mutacji (przy użyciu molekularnych metod genetycznych), niezależnie od ilości spełnionych kryteriów według HLH-2004 [18].

Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej HLH należy uwzględniać stany chorobowe przebiegające z równoczesną gorączką i powiększeniem śledziony (tab. 3) [20].

Poza tym, należy HLH różnicować z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), wywołanym przez uwalnianie cytokin w odpowiedzi na różnorakie czynniki uszkodzające, w tym chemiczne i fizyczne (np. oparzenia) i posiadającym odmienne od HLH kryteria diagnostyczne (tab. 4) [21, 22]. Należy jednak pamiętać, że część przypadków SIRS (np. wywołwana przez zakażenia) może spełniać także kryteria rozpoznania HLH, co w takim wypadku uprawnia do postawienia podwójnego rozpoznania SIRS i HLH.

Tablica 3: Diagnostyka różnicowa stanów chorobowych przebiegających z gorączką i powiększeniem śledziony

GRUPA SCHORZEŃ	PRZYKŁADY
Zakażenia	1. Wirusowe (EBV, CMV, HIV, WZW typu B lub C, parwovirus B19) 2. Bakteryjne (gruźlica, dur brzuszny, infekcyjne zapalenie wsierdzia) 3. Grzybicze (inwazyjne) 4. Pasożytnicze (leishmanioza, malaria, schistosomatoza, tularemia, babezjoza, borelioza, erlichioza, brucelloza)
Choroby reumatyczne	1. Toczeń rumieniowaty układowy 2. Reumatoidalne zapalenie stawów (zespół Felty'ego) 3. Choroba Still'a u dorosłych
Choroby nowotworowe	1. Chłoniaki nieziarnicze 2. Ziarnica złośliwa 3. Białaczki ostre i przewlekłe 4. Szpiczak plazmocytowy 5. Mielofibroza 6. Przerzuty guzów litych
Inne	1. Amyloidoz 2. Anemia aplastyczna 3. Choroba Gauchera 4. Limfohistiocytoza hemofagocytarna 5. Histiocytoza z komórek Langerhansa 6. Mastocytoza 7. Sarkoidoz

Ponieważ HLH może prowadzić do zajęcia OUN, a także pośrednio czy bezpośrednio do niewydolności krążeniowo-oddechowej, niewydolności nerek, czy obrazu ostrego zapalenia wątroby, należy odróżniać HLH od niewydolności wielonarządowej (ang. multiple organ dysfunction syndrome, MODS; wcześniej zwany multiple organ failure, MOF).

Tablica 4: Objawy/kryteria SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome). Do ustalenia rozpoznania konieczne jest spełnienie co najmniej 2 z 4 kryteriów

OBJAW (kryterium)	
Zaburzona ciepłota ciała	<36°C albo >38°C
Częstość akcji serca	>90/min
Tachypnoe	>20 oddechów/min lub $pCO_2 < 4,3$ kPa
Zaburzenia w układzie białokrwinkowym	leukocyty $< 4 \times 10^9/L$ albo $> 12 \times 10^9/L$ lub >10% niedojrzałych granulocytów obojętnochłonnych

MODS jest stanem chorobowym, w którym u pacjenta doszło do niewydolności co najmniej dwóch z następujących układów lub narządów: OUN, układu krążenia, układu oddechowego, wątroby lub nerek [22]. Tak więc, stwierdzenie MODS i HLH nie musi się wzajemnie wykluczać, prze-

ciwnie, należy pamiętać o HLH jako możliwej przyczynie MODS.

Leczenie

Leczenie HLH jest trudne, obarczone wieloma powikłaniami oraz wysoką śmiertelnością [3, 5, 8]. Musi ono być długotrwałe, ponieważ w przeciwnym wypadku często dochodzi do nawrotu choroby.

Terapia każdej postaci HLH opiera się na: (1) wygaszaniu pobudzonego układu immunologicznego poprzez zniszczenie aktywowanych CD8+ limfocytów T oraz makrofagów, oraz (2) eliminacji czynnika wywołującego HLH [3]. W przypadku FHL, dodatkowym celem leczenia jest korekcja wrodzonego defektu immunologicznego przy zastosowaniu allo-SCT [3, 18].

Współcześnie, stosuje się w HLH następujące kategorie leków: (1) chemioterapię o działaniu proapoptotycznym (etopozyd 50–150 mg/m²/dawkę i.v.) oraz (2) leki działające immunosupresyjnie na: (a) aktywowane makrofagi (etopozyd, glikokortykosterydy, IVIG) i (b) limfocyty T (glikokortykosterydy, cyklosporyna A) [18].

The Histiocyte Society, zaproponowało w 1994 roku pierwszy prospektywny protokół leczenia FHL (HLH-94), który następnie nieco zmodyfikowano w następnych latach (HLH-2004) [18, 23]. Oba protokoły są oparte na skojarzonej immunochemioterapii, zawierającej etopozyd, deksametazon oraz cyklosporynę A. Doświadczenia zdobyte w zastosowaniu tych protokołów wykazały ich porównywalną skuteczność w leczeniu FHL.

Leczenie oparte na protokołach HLH-94 lub HLH-2004, sprawdzonymi w leczeniu FHL, daje w porównaniu z innymi metodami leczenia, w tym objawowymi, najlepsze wyniki w sHLH, ale całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w M-HLH jest na poziomie 50% [8]. W przypadkach I-HLH oraz A-HLH dobre wyniki uzyskuje się stosując jako leczenie pierwszego rzutu IVIG oraz wysokie dawki glikokortykosterydów (takie jak w protokołach HLH-94 czy HLH-2004) [3]. Jednakże w przypadkach sHLH nieodpowiadających w krótkim czasie na glikokortykosterydy oraz IVIG, należy stosować leczenie w pełni oparte o protokoły immunochemioterapii (HLH-94, HLH-2004) wypróbowane w FHL, dopóki nie zostaną opracowane bardziej efektywne metody terapii sHLH [8, 18, 24].

Allogeniczne przeszczepienie komórek hemopoetycznych jest jedyną skuteczną metodą leczenia FHL [18, 25, 26]. Dlatego po uzyskaniu remisji FHL przy użyciu protokołów HLH-94 lub HLH-2004, należy dążyć do sprawnego wykonania allo-SCT, aby uniknąć ryzyka nawrotu choroby. Allo-SCT może być wykonane w FHL zarówno przy użyciu komórek uzyskanych od odpowiedniego dawcy rodzinnego jak i niespokrewnionego, a zastosowanie zredukowanego kondycjonowania zmniejsza śmiertelność okołoprzeszczepową [25–27]. Istnieją opublikowane doniesienia wskazujące, że allo-SCT może również być skuteczną metodą leczenia na-

wrotowych i opornych postaci sHLH, takich jak EBV-HLH czy M-HLH [10, 28–32].

Obecnie, istnieją jedynie kazuistyczne doniesienia o próbach stosowania w HLH różnych nowych leków, takich jak blokery TNF- α (etanercept, infliximab), IL-1 (anakinra), IL-6 (tocilizumab), czy przeciwciała anty-CD52 (alemtuzumab), ale ich znaczenie w leczeniu sHLH nie może być na razie jednoznacznie określone ze względu na sprzeczne dane odnośnie ich roli w sHLH [17, 20, 24, 33–36]. Pierwsze w świecie zastosowanie allogenicznego multipotencjalnych mezenchymalnych komórek podścieliska (ang. mesenchymal stromal cells; MSCs) w FHL sugeruje, że terapia immunomodulująca z ich zastosowaniem może pozwolić na uzyskiwanie porządanego efektu immunosupresyjnego w HLH [37].

Wyniki leczenia

Pacjentka stosowała DXM łącznie przez ok. 4 miesiące, a następnie hydrokortyzon w powoli zmniejszanej dawce przez 1,5 roku. Cyklosporynę A pacjentka przyjmowała przez okres 14 miesięcy. Obecnie minęły ponad 2 lata od opisanego epizodu HLH, chora w tym czasie nie miała już więcej nawrotów HLH i powróciła do stanu zdrowia sprzed zachorowania na HLH. Ustępowanie zaburzeń neurologicznych trwało kilka miesięcy, a zaburzeń chodu około 1,5 roku od ostatniej hospitalizacji w związku z HLH.

Dyskusja

Problem występowania HLH wśród dorosłych jest na razie mało znany wśród lekarzy, a sam zespół prawdopodobnie niejednokrotnie nie rozpoznawany. Trudności w szybkiej diagnostyce u dorosłych wynikają z faktu, że typowe objawy HLH, takie jak uporczywa gorączka, powiększenie śledziony i cytopenia we krwi obwodowej są niespecyficzne, a rozpoznanie stawia się poprzez długotrwałe wykluczanie częstszych od HLH przyczyn w/w triady objawów [3, 6–8, 18–20].

Niedawno opublikowane, japońskie badanie retrospektywne nad występowaniem różnych typów HLH wykazało, że częstość poszczególnych form HLH u dorosłych różniła się w zależności od przedziału wiekowego [5]. Wśród osób w przedziale wiekowym 15–29 lat najczęstsze było I-HLH (68%), najczęściej wywołane zakażeniem EBV (34%) oraz przez inne zakażenia (34%). W tej grupie wiekowej na drugim miejscu po I-HLH znalazło się A-HLH (22%), a na trzecim M-HLH (10%). Jednakże wśród dorosłych w wieku 30–59 lat, M-HLH występowało jedynie nieco rzadziej (37%) niż I-HLH (47%), wyprzedzając wyraźnie A-HLH (9%) oraz HLH po przeszczepieniu komórek hemopoetycznych (7%). Co istotne, w grupie wiekowej pacjentów >60 roku życia M-HLH zajmowało pierwsze miejsce (68%) przed I-HLH (26%) oraz A-HLH (6%) [5].

Do niedawna uważano, że FHL występuje jedynie wśród niemowląt i młodszych dzieci. Jednakże w miarę coraz szer-

szego zastosowania diagnostyki genetycznej HLH, okazało się, że FHL może również ujawniać się w późniejszym wieku (late-onset FHL), w tym u dorosłych [38].

Przyjmuje się, że M-HLH występuje najczęściej u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi typu T komórkowego (T-NHL) lub z komórek NK (ang. natural killer), ale może również wystąpić w przebiegu innych nowotworów hematologicznych, takich jak chłoniaki nieziarnicze B komórkowe (B-NHL), choroba Hodgkina, szpiczak plazmocytowy, zespoły mielodysplastyczne, ostre i przewlekłe białaczki oraz guzów litych (grasiczak, nowotwory germinalne, rak wątrobowokomórkowy i inne raki) [3, 5, 7–10, 13–17]. Ishii i wsp. wykazali, że w Japonii przyczyną 18% M-HLH były nowotwory inne niż chłoniaki [5]. Należy pamiętać, że M-HLH może wystąpić przed lub w trakcie leczenia znanego nowotworu, ale też jako pierwsza manifestacja jeszcze niezdiagnozowanego nowotworu [3].

A-HLH, zwany przez reumatologów także zespołem aktywacji makrofagów (ang. macrophage activation syndrome, MAS), występuje najczęściej w układowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (7–10% przypadków) [3, 6, 12]. A-HLH może również wystąpić w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych, jednak wiedza na ten temat, zwłaszcza w odniesieniu do osób dorosłych jest ograniczona [3, 6, 24].

M-HLH ma najgorsze rokowanie w porównaniu do innych postaci HLH [5, 8, 15, 19]. Ishii i wsp. stwierdzili, że 5-letnie przeżycie osiąga jedynie 12% pacjentów z M-HLH zależnym od T/NK-NHL oraz 48% chorych z M-HLH zależnym od B-NHL [5]. Dla porównania 5-letnie przeżycie w grupie chorych z I-HLH lub A-HLH wynosiło 83–90%, a u chorych z FHL 54%.

W przypadku omawianej pacjentki nie wykazano, że przyczyną HLH była choroba nowotworowa, autoimmunologiczna lub FHL. Pomimo, iż nie udało się wykazać tła zakaźnego, które jednoznacznie wskazałoby zakażenie jako czynnik, który wyzwolił nadmierną reakcję zapalną i w konsekwencji HLH, to jednak koncepcja I-HLH wydaje się być najbardziej prawdopodobna (wywiad, początkowy przebieg choroby). Możliwe jest, że pierwszy epizod choroby we wrześniu 2010 w Turcji, został spowodowany przez tzw. biegunkę podróżnych, która w 80% przypadków zależy od bakteryjnego zakażenia przewodu pokarmowego (najczęściej, w 30–50% przypadków wywołanego przez enterotoksyczne szczepy *Escherichia coli*), a w 5–10% od zakażenia wirusowego (rotawirusy, norowirusy, adenowirusy) [39, 40]. Za pozostałe przypadki biegunki podróżnych odpowiadają pierwotniakowe zakażenia pasożytnicze (*Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium*) i zakażenia mieszane. W około 40% przypadków nie udaje się jednak zidentyfikować czynnika etiologicznego. Ponieważ w prezentowanym przypadku diagnostyka mikrobiologiczna została wykonana po około miesiącu od wystąpienia pierwszych objawów, prawdopodobnie nastąpiło już wyleczenie zakażenia przewodu pokarmowego, podczas gdy pobudzony i samostymulujący się układ immunologiczny nasilał objawy sHLH.

Bardzo niekorzystne jest, gdy pacjent z niedoleczonym HLH rozwija nowe zakażenie, ponieważ prowadzi to do zaostżenia objawów klinicznych i nieraz, jak w prezentowanym przypadku, do poważnego pogorszenia stanu chorego. W naszym doświadczeniu, powikłanie przebiegu M-HLH przez poważną infekcję, prowadziło do zgonu wszystkich analizowanych chorych, dlatego profilaktyka i skuteczne leczenie zakażeń są niezwykle istotne w sHLH [8].

Na koniec, warto zwrócić uwagę na fakt, że w HLH istnieje konieczność skomplikowanego, długotrwałego i obciążonego wieloma powikłaniami specjalnego leczenia i monitorowania choroby. Przedstawiony przypadek jest tego wyraźnym dowodem. Pacjentka wymagała częstych hospitalizacji w okresie prawie 4 miesięcy, w tym czasie konieczne było wykonanie 18-tu badań obrazowych (MR, TK, USG, RTG) oraz wielokrotne powtarzanie specjalistycznych badań laboratoryjnych. Dlatego wydaje się, że dla poprawy uzyskiwanych wyników leczenia HLH, konieczna jest nie tylko umiejętność szybkiego rozpoznania HLH, lecz także sprawne wdrożenie właściwej terapii, najlepiej w jednostce specjalizującej się w diagnostyce i leczeniu HLH.

Wnioski

HLH jest zagrażającym życiu zespołem nadmiernej aktywacji układu immunologicznego, który jest trudny do rozpoznania i może być łatwo przeoczony lub zinterpretowany jako inna jednostka chorobowa. Ze względu na możliwość wystąpienia HLH w kontekście różnych specjalności medycznych, ważne jest aby objawy charakterystyczne dla HLH były znane lekarzom wszystkich specjalności. Szybkie rozpoznanie HLH oraz wdrożenie właściwej terapii, najlepiej w jednostce specjalizującej się w diagnostyce i leczeniu HLH, jest decydujące dla uzyskiwanych wyników leczenia HLH.

Bibliografia

- Machaczka M. Limfohistiocytoza hemofagocytna – współczesny problem medyczny. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 32:59–63, 2012.
- Kumakura S. Hemophagocytic syndrome. *Internal Medicine*, 44:278–80, 2005.
- Janka G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: When the immune system runs amok. *Klinische Pädiatrie*, 221:278–85, 2009.
- Rouphael N.G., Talati N.J., Vaughan C. et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *The Lancet Infectious Diseases*, 7:814–22, 2007.
- Ishii E., Ohga S., Imashuku S. et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *International Journal of Hematology*, 86:58–65, 2007.
- Gupta S., Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Expert Review of Clinical Immunology*, 6:137–54, 2010.
- Balwierz W., Czogała M., Pawińska-Wasikowska K. et al. Limfocytoza hemofagocytna: problemy diagnostyczne w pediatrii. *Przegląd Lekarski*, 67:417–24, 2010.
- Machaczka M., Vaktänäs J., Klimkowska M. et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leukemia & Lymphoma*, 52:613–19, 2011.
- Machaczka M., Vaktänäs J., Klimkowska M. et al. Acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with multiple myeloma. *Medical Oncology*, 28:539–43, 2011.
- Machaczka M., Nahi H., Karbach H. et al. Successful treatment of recurrent malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with a modified HLH-94 immunochemotherapy and allogeneic stem cell transplantation. *Medical Oncology*, 29:1231–36, 2012.
- Abdelkefi A., Jamil W.B., Torjman L. et al. Hemophagocytic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective observational study. *International Journal of Hematology*, 89:368–73, 2009.
- Canna S.W., Behrens E.M. Not all hemophagocytes are created equally: appreciating the heterogeneity of the hemophagocytic syndromes. *Current Opinion in Rheumatology*, 24:113–8, 2012.
- Reiner A.P., Spivak J.L. Hematophagocytic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 67:369–88, 1988.
- Hasselblom S., Linde A., Ridell B. Hodgkin's lymphoma, Epstein-Barr virus reactivation and fatal haemophagocytic syndrome. *Journal of Internal Medicine*, 255:289–95, 2004.
- Tong H., Ren Y., Liu H. et al. Clinical characteristics of T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome: comparison of T-cell lymphoma with and without hemophagocytic syndrome. *Leukemia & Lymphoma*, 49:81–7, 2008.
- Machaczka M., Vaktänäs J. Haemophagocytic syndrome associated with Hodgkin lymphoma and Pneumocystis jiroveci pneumonia. *British Journal of Haematology*, 138:672, 2007.
- Machaczka M., Vaktänäs J., Chiang S.C. et al. Alemtuzumab treatment for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 7(10), 2010.
- Henter J.-I., Horne A., Arico M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, 48:124–31, 2007.
- Shabbir M., Lucas J., Lazarchick J. et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and a review of literature. *Hematological Oncology*, 29:100–6, 2011.
- Strout M.P., Seropian S., Berliner N. Alemtuzumab as a bridge to allogeneic SCT in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 7:415–20, 2010.
- Castillo L., Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatric Critical Care Medicine*, 10:387–92, 2009.
- Irwin R.S., Rippe J.M. *Intensive Care Medicine*. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (PA), wydanie 6, 2008. ISBN 978-0-7817-9153-3.
- Henter J.-I., Arico M., Egeler R.M. et al. HLH Study Group of the Histiocyte Society. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology*, 28:342–47, 1997.

24. Machaczka M., Sydor W., Rucińska M. et al. *Autoimmune Disorders – Current Concepts and Advances from Bedside to Mechanistic Insights*, rozdział 5-Autoimmune-Associated Hemophagocytic Syndrome/Macrophage Activation Syndrome, strony 79–104. InTech – Open Access Publisher, Rijeka (Croatia), 2011. ISBN 978-953-307-653-9.
25. Horne A., Janka G., Maarten Egeler R. et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *British Journal of Haematology*, 129:622–30, 2005.
26. Jordan M.B., Filipovich A.H. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a journey of a thousand miles begins with a single (big) step. *Bone Marrow Transplantation*, 42:433–37, 2008.
27. Marsh R.A., Jordan M.B., Filipovich A.H. Reduced-intensity conditioning haematopoietic cell transplantation for haemophagocytic lymphohistiocytosis: an important step forward. *British Journal of Haematology*, 154:556–63, 2011.
28. Ohga S., Kudo K., Ishii E. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Pediatric Blood & Cancer*, 54:299–306, 2010.
29. Minegishi M., Ohashi Y., Kumaki S. et al. Successful umbilical cord blood transplantation from an unrelated donor for a patient with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bone Marrow Transplantation*, 27:883–6, 2001.
30. Toubo T., Suga N., Ohga S. et al. Successful unrelated cord blood transplantation for Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease with hemophagocytic syndrome. *International Journal of Hematology*, 80:458–62, 2004.
31. Sovinz P., Schwinger W., Lackner H. et al. Severe Epstein-Barr virus encephalitis with hemophagocytic syndrome. Rapid clearance of virus following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a seropositive donor. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 29:553–6, 2010.
32. Yoon H.S., Im H.J., Moon H.N. et al. The outcome of hematopoietic stem cell transplantation in Korean children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Transplantation*, 14:735–40, 2010.
33. Bauer M.P., van Burgel N.D., et al. Marijt W.A. Fever, shock and pancytopenia in a patient treated with alemtuzumab. *Clinical Infectious Diseases*, 49:1540 and 1616–17, 2009.
34. Makay B., Yilmaz S., Türkyilmaz Z. et al. Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. *Pediatric Blood & Cancer*, 50:419–21, 2008.
35. Sandhu C., Chesney A., Piliotis E. et al. Macrophage activation syndrome after etanercept treatment. *The Journal of Rheumatology*, 34:241–2, 2007.
36. Sellmer A., Stausbøl-Grøn B., Krag-Olsen B. et al. Successful use of infliximab in macrophage activation syndrome with severe CNS involvement. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 40:156–7, 2010.
37. Mougiakakos D., Machaczka M., Jitschin R. et al. Treatment of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis with third-party mesenchymal stromal cells. *Stem Cells and Development*, 21:3147–51, 2012.
38. Zhang K., Jordan M.B., Marsh R.A. et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 118:5794–8, 2011.
39. Sanders J.W., Frenc R.W., Putnam S.D. et al. Azithromycin and loperamide are comparable to levofloxacin and loperamide for the treatment of traveler's diarrhea in United States military personnel in Turkey. *Clinical Infectious Diseases*, 45:294–301, 2007.
40. Porter C.K., Riddle M.S., Tribble D.R. et al. The epidemiology of travelers' diarrhea in Incirlik, Turkey: a region with a predominance of heat-stable toxin producing enterotoxigenic Escherichia coli. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 66:241–7, 2010.

Komentarz:

Limfohistiocytoza hemofagocytarna jest niewątpliwie jednostką chorobową stanowiącą nadal olbrzymie wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne, wymagającą wielokrotnie zaangażowania ze strony zespołu specjalistów reprezentujących wiele dziedzin medycyny.

Niezależnie od wieku pacjenta czy postaci HLH postawienie prawidłowego rozpoznania bywa trudne, niejednokrotnie jest opóźnione i wymaga wykonania badań, które mogą być trudno dostępne w ośrodku hospitalizującym pacjenta. Należy podkreślić rolę jaką przypisuje się potrzebie standaryzacji metod diagnostycznych mających na celu jak najszybszą identyfikację limfohistiocytozy hemofagocytarnej jako przyczyny objawów obserwowanych u naszych pacjentów.

Bardzo istotnym problemem jest dobór odpowiedniego schematu terapii HLH, którego elementem w świetle obowiązującego protokołu postępowania (HLH 2004) jest podaż glikokortykosteroidów, cyklosporyny A, etopozyny, leczenie dokanałowe w przypadku zająć OUN, a w uzasadnionych przypadkach także przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego. Terapia często musi być indywidualizowana ze względu na wiek, ogólny stan zdrowia pacjenta, czy choćby występujące w jej trakcie powikłania.

Autorzy przedstawionego artykułu nie tylko zilustrowali złożoność postępowania związanego z diagnostyką i leczeniem HLH prezentując omawiany przypadek 56-letniej pacjentki, ale także bardzo szczegółowo opisali patogenezę, manifestacje kliniczne, kryteria diagnostyczne i podstawowe zasady terapii zespołu. Artykuł wskazuje również na nowe kierunki w przyszłości mogące dostarczyć nam wielu leków przydatnych w terapii stanów przebiegających z hiperaktywacją odpowiedzi immunologicznej i jako całość stanowi cenny materiał systematyzujący wiedzę kliniczną dla lekarzy wielu specjalności.

dr n. med. Filip Pierlejewski

Histiocytoza obejmuje schorzenia charakteryzujące się nadmierną proliferacją oraz gromadzeniem się makrofagów i komórek dendrytycznych. Klasyfikacja wg *Histiocyte Society* w 1987 r. i zmodyfikowaną w 1997 r. wyróżnia: (1) zaburzenia związane z komórkami dendrytycznymi, (2) zaburzenia związane z makrofagami, (3) zaburzenia o charakterze nowotworowym. Limfohistiocytoza hemofagocytarna zaliczana jest do zaburzeń związanych z makrofagami i występuje jako postać wrodzona i nabyta. Tę ostatnią szczególnie trudno jest rozpoznać, ponieważ jest wynikiem intensywnej aktywacji immunologicznej ustroju, co zdarza się w wielu schorzeniach. Autorzy artykułu mieli do czynienia z wyjątkowo trudnym przypadkiem klinicznym, który został udokumentowany bardzo precyzyjnie zarówno pod względem klinicznym, laboratoryjnym jak i histopatologicznym. Ciekawy wstęp, dokładnie przeprowadzona diagnostyka różnicowa oraz zastosowane leczenie wg najnowszych standardów predysponują tę pracę do opublikowania. Gorąco polecam.

prof. dr hab. med. Małgorzata Kuliszewicz-Janus

PrzypadkiMedyczne.pl