

# Zespół hemofagocytowy indukowany terapią hormonalną – studium przypadku klinicznego

## Hormonal therapy-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis – case report

### Article history:

Received: 19.10.2017

Accepted: 15.10.2018

Agnieszka Szymczyk<sup>1,2</sup>,  
Monika Klimek<sup>3</sup>,  
Monika Podhorecka<sup>1</sup>,  
Małgorzata Kowal<sup>1</sup>,  
Waldemar Tomczak<sup>1,4</sup>,  
Justyna Kozińska<sup>1</sup>,  
Dorota Suszek<sup>5</sup>,  
Maria Majdan<sup>5</sup>, Marek Hus<sup>1</sup>

### Streszczenie

Zespół hemofagocytowy (ang. *hemophagocytic lymphohistiocytosis* – HLH) charakteryzuje się nieprawidłową aktywacją układu immunologicznego, u podłoża której leżą zmiany genetyczne lub nabyte zaburzenia cytotoksyczności limfocytów T i NK. Objawy kliniczne są niespecyficzne i różnorodne, a postawienie rozpoznania, pomimo dostępności badań dodatkowych, jest niezwykle trudne. W artykule zaprezentowano przypadek kliniczny chorej, u której pierwotnie w obrazie klinicznym dominowała nawracająca gorączka oraz zmiany skórne sugerujące rozpoznanie rumienia guzowatego. Pomimo rozpoczęcia steroidoterapii oraz stosowania empirycznej antybiotykoaterapii stan pacjentki nie ulegał poprawie. Do objawów klinicznych dołączyły się splenomegalia oraz zaburzenia w badaniach dodatkowych: trójkładowa cytopenia, hiperferrytynemia, hipertriglicerydemia, hipofibrinogenemia. Ponadto w obrazie histopatologicznym szpiku kostnego stwierdzono obecność hemofagocytów. Na podstawie obrazu klinicznego oraz badań dodatkowych postawiono rozpoznanie HLH. W terapii zastosowano chemioterapię zgodnie z protokołem HLH-2004, uzyskując całkowitą remisję.

### Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is characterised by abnormal activation of the immune system, with underlying genetic mutations or acquired abnormalities of T and NK-cells. Clinical symptoms are nonspecific and wide-ranging, and diagnosis, despite the availability of necessary tests, is extremely difficult. This case report presents a patient whose initial clinical manifestation was dominated by non-remittent fever and skin lesions, suggesting the diagnosis of erythema nodosum. Regardless of the initiation of steroid therapy and the use of empirical antibiotic therapy, the condition of the patient was not improved. Splenomegaly and the abnormalities in blood tests like pancytopenia, hyperferritinemia, hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia were observed. Furthermore, the histopathological examination of a trephine biopsy specimen showed signs of haemophagocytosis. On the basis of the clinical image and additional tests, the patient was diagnosed with HLH. The use of chemotherapy according to the HLH-2004 protocol led to complete remission.

© 2018 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Insitute of Hematology and Transfusion Medicine. All rights reserved.

### Słowa kluczowe:

zespół hemofagocytowy, gorączka, hiperferrytynemia, splenomegalia

### Keywords:

haemophagocytic lymphohistiocytosis, fever, hyperferritinemia, splenomegaly

## Wstęp

Zespół hemofagocytowy (ang. *hemophagocytic lymphohistiocytosis* – HLH), nazywany również limfohistiocytozą hemofagocytarną, jest ciężkim, zagrażającym życiu stanem patologicznej hiperaktywacji układu immunologicznego. Dokładny patomechanizm HLH pozostaje nieznany, jednak uważa się, że u podłoża schorzenia leży zaburzona funkcja limfocytów T [1, 2].

Udowodniono, że upośledzenie mechanizmów wygaszania procesów zapalnych jest przyczyną niekontrolowanej proliferacji limfocytów T i makrofagów, które uwalniają nadmierne ilości cytokin prozapalnych, takich jak: czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor* – TNF- $\alpha$ ), interferony, interleukiny: IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$  białko zapalne makrofagów 1 $\alpha$  (ang. *macrophage inflammatory protein 1  $\alpha$*  – MIP-1-  $\alpha$ ) czy hemopoetyczne czynniki wzrostu.

Limfocyty T i makrofagi naciekają narządy oraz tkanki, indukując niewydolność wielonarządową [3].

Postać pierwotna HLH (rodzinne zespoły hemofagocytowe, ang. *familial hemophagocytic lymphohistiocytosis* – FHL) diagnozowana w 80% przypadków u dzieci poniżej 1. r.ż., z częstością 1,1:100 000 urodzeń, jest uwarunkowana genetycznie [4]. Postać wtórna rozpoznawana jest znacznie częściej, w każdej grupie wiekowej. Precyzyjna ocena częstości jej występowania nie jest znana z powodu braku dokładnych danych epidemiologicznych oraz pomyłek diagnostycznych. Udowodniono, że może mieć ona związek z przebyłym ciężkim zakażeniem – najczęściej wirusem Epsteina-Barr (ang. *Epstein-Barr virus* – EBV), cytomegalowirusem (ang. *cytomegalovirus* – CMV), parwowirusem B19, adenowirusem lub prątkiem gruźlicy, chorobą nowotworową, chorobami autoimmunologicznymi (głównie w przebiegu choroby Stilla

\* Adres do korespondencji: Agnieszka Szymczyk, Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Polska.  
Tel.: +4881 534 54 96, e-mail: [agnieszka.szymczyk.med@wp.pl](mailto:agnieszka.szymczyk.med@wp.pl)

Tabela I. Kryteria diagnostyczne HLH-2004 [13]

Table I. HLH-2004 diagnostic criteria [13]

Kryteria diagnostyczne HLH (HLH-2004)	
1. Gorączka	≥ 38,5°C
2. Splenomegalia	
3. Cytopenia	≥ 2 z 3 linii komórkowych Hemoglobina (Hgb) < 9 g/l Płytki krwi (PLT) < 100 × 10 <sup>9</sup> /l Granulocyty (Neu) < 1 × 10 <sup>9</sup> /l
4. Hiperferrytynemia	Ferrytyna w surowicy > 500 µg/l
5. Hipofibrynogenemia i/lub hipertriglicerydemia	Fibrynogen ≤ 1,5 g/l Trójglicerydy (TG) ≥ 265 mg/dl
6. sCD25	> 2400 U/ml
7. Hemofagocytoza	Obecna w materiale biopsyjnym
8. Aktywność komórek NK	Niska lub nieobecna aktywność

u dorosłych i postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów), metabolicznymi, nabytymi niedoborami odporności, zakażeniami pasożytniczymi bądź przyjmowanymi lekami [5, 6, 7].

HLH jest chorobą o wieloczynnikowej etiologii oraz niezwykle bogatej symptomatologii [7, 8]. Jednym z najistotniejszych czynników wpływających na rokowanie jest czas od wystąpienia pierwszych objawów chorobowych do rozpoczęcia terapii [9].

W obrazie klinicznym dominują gorączka, hepatosplenomegalia, limfadenopatia, pancytopenia. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się wysokie stężenia ferrytyny i trójglicerydów oraz niskie stężenie fibrynogenu, a w badaniach histopatologicznych bioptatów szpiku kostnego, węzłów chłonnych, wątroby, śledziony lub rozmazie cytologicznym szpiku kostnego, płynu mózgowo-rdzeniowego często jest obecna hemofagocytoza (nie jest ona jednak obowiązkowa) [9, 10, 11, 12]. Rozpoznanie stawia się na podstawie zmian molekularnych lub kryteriów rozpoznania HLH z 2004 r. ustalonych przez *Histiocyte Study Group* (Tab. 1) – aby zdiagnozować chorobę, powinno być obecnych co najmniej 5 z 8 kryteriów [13].

Leczenie HLH jest trudne i wymaga indywidualizacji. W przypadku podejmowania decyzji klinicznych należy brać pod uwagę choroby towarzyszące oraz przebyte. Jednym z protokołów, które powszechnie stosuje się w terapii, jest HLH-2004 (etopozyd w skojarzeniu z cyklosporyną A i deksametazonem). Dane z literatury wskazują także na skuteczność protokołu HLH-94 (etopozyd w skojarzeniu z cyklosporyną). Powinien on być stosowany przede wszystkim w przypadkach, gdy czynnik wyzwalający nie jest znany oraz w dziedzicznych i nawrotowych HLH. Zmodyfikowany protokół HLH-94 jest natomiast rekomendowany w sytuacjach, gdy monoterapia oparta na etopozydzie, deksametazonie, cyklosporynie A, metotreksacie i immunoglobulinach nie przynosi efektów u chorych z rozpoznaniem HLH, u podłoża którego leży ciężki stan zapalny [14]. Henter i wsp. wykazali skuteczność tego typu leczenia u chorego z rozpoznaniem HLH indukowanego zakażeniem wirusem świńskiej grypy H1N1. Podanie etopozydu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>/tydzień i betametazonu w dawce początkowej 5 mg/m<sup>2</sup>/dzień przyniosło efekt kliniczny [15]. Schemat oparty na etopozydzie i deksametazonie wykazywał także skuteczność w przypadku HLH wywołanego zakażeniem wirusem ptasiej grypy H1N5 [14]. W leczeniu HLH mają

zastosowanie również immunoglobuliny – są one zalecane u chorych z wtórnymi zaburzeniami odporności oraz w skojarzonej terapii przeciwzapalnej. Rutynowe intratekalne podawanie metotreksatu nie jest aktualnie rekomendowane, jednak u chorych z odchyleniami od normy w badaniu neurologicznym zaleca się ocenę płynu mózgowo-rdzeniowego i rezonans magnetyczny głowy. Allogeniczne przeszczepienie hematopoetycznych komórek krwiotwórczych jest natomiast zarezerwowane jedynie dla przypadków dziedzicznych HLH [14, 16].

Z uwagi na fakt, że początkowo objawy są mało specyficzne, a choroba zaliczana jest do rzadkich, HLH jest często pomijany w procesie diagnostycznym [10, 12]. Dlatego prezentowany przez nas opis przypadku klinicznego chorej z rozpoznaniem HLH jest niezwykle ważny z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej.

## Opis przypadku

Pacjentka lat 40, dotychczas zdrowa, była leczona preparatami hormonalnymi – etynyloestradiol w skojarzeniu z norelgestrominą w postaci transdermalnego systemu terapeutycznego (ang. *transdermal therapeutic system* – TTS) z powodu krwawień z dróg rodnych. Trzy miesiące po rozpoczęciu terapii hormonalnej w miejscu przyklejenia TTS pojawiły się zmiany rumieniowo-guzkowe oraz gorączka (do 38°C). W warunkach ambulatoryjnych rozpoczęto wówczas empiryczną antybiotykoterapię (kolejno cefuroksym, doksycyklina, cyprofloksacyna, klindamycyna). Zmodyfikowano również hormonoterapię – w leczeniu zastosowano etynyloestradiol z drospironem podawane drogą doustną. Pomimo stosowanej terapii uzyskiwano jedynie krótkotrwałą poprawę stanu klinicznego, a gorączka przybrała charakter nawrotowy.

Trzy miesiące później chora była ponownie hospitalizowana na oddziale reumatologii szpitala rejonowego z powodu gorączki, bólu stawów skokowych oraz bolesnych, sino-czerwonych zmian skórnych, zlokalizowanych na ramionach, klatce piersiowej i udach, przypominających rumień guzowaty. Wykonano wówczas posiewy krwi, nie uzyskując wzrostu chorobotwórczych patogenów. Nie stwierdzono także obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ang. *anti-nuclear antibodies* – ANA), czynnika reumatoidalnego i przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (ang. *anti-cyclic*

*citrullinated peptide autoantibodies* – aCCP), przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA): pANCA i cANCA. Zdecydowano również o odstąpieniu od kontynuacji terapii hormonalnej. W leczeniu zastosowano empiryczną antybiotykoterapię (cyprofloksacyna, doksycyklina) oraz rozpoczęto podawanie glikokortykosteroidów (metyloprednizolon w dawce maksymalnej 28 mg/dobę, z zaleceniem stopniowej redukcji dawki). W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano regresję zmian skórnych oraz poprawę stanu klinicznego chorej, która trwała około tygodnia. Po 2 tygodniach obserwowano nawrót objawów ogólnych (gorączka) i zmian skórnych. Chorą ponownie przyjęto na oddział reumatologii. W wykonanych wówczas badaniach stwierdzono wysokie wartości wykładników stanu zapalnego (CRP 92,4 mg/l, N 0-5 mg/l), bez istotnych odchyień w morfologii krwi. Pomimo prowadzonej steroidoterapii nie uzyskano poprawy stanu klinicznego chorej, pacjentkę przeniesiono do Kliniki Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej w Lublinie.

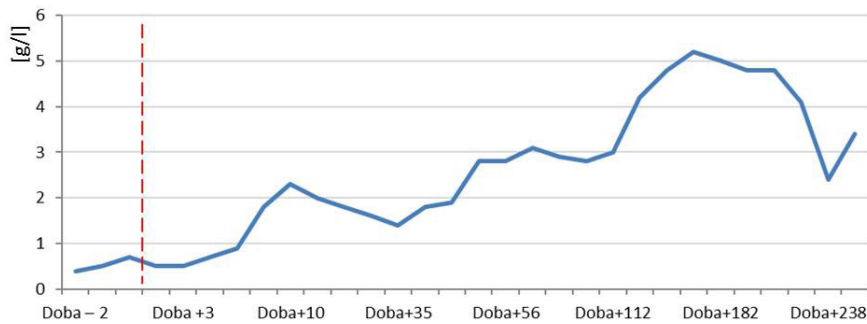
W chwili przyjęcia do Kliniki chora gorączkowała do 40°C. Obserwowano rozsiane zmiany rumieniowe o średnicy 2-4 cm na skórze ramion i lewej piersi. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wartości CRP (146,1 mg/l, N 0-5 mg/l), prawidłowe wartości OB, enzymatyczne cechy uszkodzenia wątroby (AST – 592,9 U/l, N 5-35 U/l; ALT – 290,2 U/l, N 5-34 U/l; ALP – 352 U/l, N 10-128 U/l; GGTP – 1051 U/l, N < 35 U/l), wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH do 2041 U/l, N 10-480 U/l), hipertrójglicerydemię (TG 640 mg/dl, N 140 mg/dl), niskie stężenie fibrynogenu (0,4 g/l, N 1,5-4 g/l), hiperferrytynemię (13938 µg/l, N 30-400 µg/l). W morfologii krwi obwodowej odnotowano pancytopenię: niedokrwistość (Hgb 9,5 g/dl, N 12-16 g/dl), leukopenię (WBC 1,0 K/µl, N 4-10 K/µl), limfopenię (ALC0, 26 K/µl, N 0,8-4,3 K/µl), neutropenię (ANC0, 57 K/µl, N 2,8-6,8 K/µl), małopłytkowość (PLT 84 K/µl, N 120-400 K/µl). W wykonanym badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono hepatosplenomegalię (śledziona o wym. 148 x 62 mm, wątroba 178 mm w linii środkowoobojczykowej). Wykluczono również zakażenie o etiologii *Yersinia enterocolitica* i *Chlamydia trachomatis* oraz wirusami HBV, HCV, HIV, CMV, EBV. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników wykonanych badań dodatkowych wysunięto podejrzenie HLH – pobrano szpik kostny

do oceny cytologicznej i badania histopatologicznego. Po zabiegu obserwowano przedłużające się krwawienie z miejsca wkłucia. W rozmazie cytologicznym szpiku kostnego wykazano 4-5% komórek o cechach aktywowanych makrofagów (hemofagocytoza). Rozpoczęto steroidoterapię (prednizon 40 mg/dzień), a następnie chorą przeniesiono do Kliniki Hematoonkologii w Lublinie w celu dalszego leczenia.

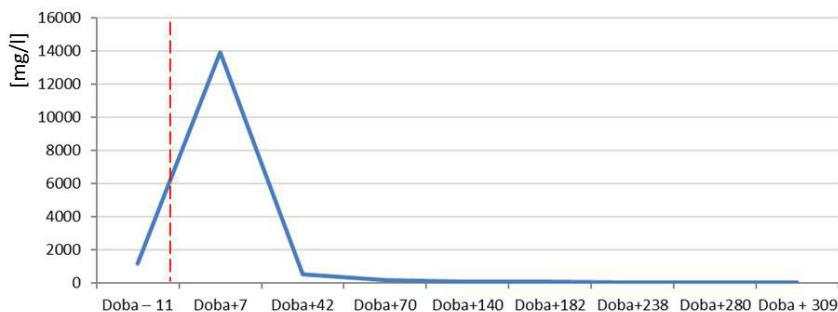
W chwili przyjęcia chora była w stanie ogólnym średnio ciężkim, gorączkująca do 38°C, z dolegliwościami bólowymi mięśni obręczy barkowej. Na podstawie badań dodatkowych oraz obrazu klinicznego rozpoznano HLH (Tab. II), rozpoczęto leczenie według protokołu HLH-2004 [13]: w terapii zastosowano deksametazon (początkowo 10 mg/m<sup>2</sup> przez 14 dni, następnie deeskalacja dawek zgodnie z protokołem), cyclosporynę A pod kontrolą stężenia w surowicy oraz etopozyd w dawce 150 mg/m<sup>2</sup> zgodnie z protokołem. Z uwagi na brak cech zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w badaniu klinicznym oraz ze względu na szybko pogarszający się stan chorej i konieczność rozpoczęcia terapii ratunkowej, odstąpiono od rozszerzenia diagnostyki neurologicznej i ewentualnego transtekalnego podania metotreksatu. W związku z głęboką hipofibrynogenią, przy prawidłowych wartościach czasu protrombinowego, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji i INR oraz utrzymującym się krwawieniem po zabiegu trepanobiopsji i wylewem do mięśni brzucha chora wymagała transfuzji krioprecypitatu. Początkowo pomimo codziennych przetoczeń nie uzyskiwano trwałego wzrostu stężenia fibrynogenu (Ryc. 1). W 9. dobie terapii obserwowano wzrost temperatury do 38,6°C z towarzyszącymi dreszczami. Pobrano krew na posiew. W leczeniu zastosowano amikacynę i piperacylinę z tazobaktamem oraz w związku z agranulocytozą (ANC 0,07 K/µl) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF) w dawce dobowej 48 mln j. Na podstawie wyników badań mikrobiologicznych rozpoznano bakteriamię – w posiewach krwi stwierdzono obecność *Klebsiella pneumoniae* ESBL-dodatniej (ang. *extended-spectrum β-lactamase*). Po opanowaniu procesu zapalnego oraz stabilizacji parametrów układu białokrwinkowego kontynuowano chemioterapię zgodnie z protokołem HLH-2004. Stan chorej bardzo szybko ulegał poprawie. Uzyskano ustąpienie gorączki, regresję zmian skórnych, spadek wykładników stanu zapalnego,

**Tabela II. Ocena kryteriów diagnostycznych HLH u opisywanej chorej**  
**Table II. Evaluation of HLH diagnostic criteria in the described patient**

Kryterium diagnostyczne	Czy kryterium zostało spełnione?	Opis odchyień
Gorączka ≥ 38,5°C	Tak	Gorączka > 40°C, nawrotowa, nieodpowiadająca na empiryczną antybiotykoterapię
Splenomegalia	Tak	Śledziona o wym. 148 x 62 mm w obrazie ultrasonograficznym
Cytopenia ≥ 2 z 3 linii komórkowych	Tak	Hgb 9,5 g/dl ANC 0,57 K/µl PLT 84 K/µl
Hiperferrytynemia	Tak	Ferrytyna 13 938 ug/l
Hipofibrynogenemia i/lub hipertriglicerydemia	Tak	Fibrynogen 0,4 g/l Trójglicerydy 640 mg/dl
sCD25	Nie wykonano	–
Hemofagocytoza	Tak	W rozmazie cytologicznym 4-5% komórek o cechach aktywowanych makrofagów
Aktywność komórek NK	Nie wykonano	–



Ryc. 1. Zmiany stężenia fibrynogenu (czerwona przerywana linia na wykresach wskazuje dzień postawienia rozpoznania HLH)  
Fig. 1. Fibrinogen-level fluctuations (the red dotted line on the graph indicates the date of an HLH diagnosis)



Ryc. 2. Zmiany stężenia ferrytyny (czerwona przerywana linia na wykresach wskazuje dzień postawienia rozpoznania HLH)  
Fig. 2. Ferritin-level fluctuations (the red dotted line on the graph indicates the date of an HLH diagnosis)

spadek stężenia ferrytyny (Ryc. 2), wzrost stężenia fibrynogenu (Ryc. 1) oraz normalizację parametrów morfologii krwi obwodowej.

Od 39. dnia protokołu chemioterapię kontynuowano w warunkach ambulatoryjnych. W trakcie leczenia obserwowano okresowo epizody tachykardii zatokowej i wzrost ciśnienia tętniczego – w leczeniu stosowano metoprolol, uzyskując stabilizację stanu chorej. W 3. miesiącu terapii rozpoznano torbiel okolicy okołomigdałkowej – torbiel nacięto w warunkach ambulatoryjnych, ewakuowano treść surowiczą. Chemioterapię kontynuowano bez powikłań.

Po zakończeniu leczenia zgodnie z protokołem HLH-2004 oceniono efekty terapii. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono wówczas odchyłań od normy. Badanie PET-CT nie wykazało obecności aktywnych metabolicznie zmian typowych dla procesu rozrostowego i zapalnego. Ocena cytologiczna szpiku kostnego nie potwierdziła cech hemofagocytozy. Chora nie prezentowała także jakichkolwiek objawów chorobowych. Aktualnie pozostaje pod kontrolą poradni hematologicznej i reumatologicznej, wróciła do aktywności zawodowej.

## Dyskusja

Przebieg HLH jest mało charakterystyczny, a różnorodność, niska swoistość i niespecyficzność objawów prowadzą bardzo często do pomyłek diagnostycznych i pomijania tego zespołu

w procesie diagnostycznym. Obraz kliniczny HLH może sugerować rozpoznanie stanu septycznego, choroby układowej tkanki łącznej lub stanów związanych z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. *systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) bądź niewydolnością wielonarządową (ang. *multiple organ dysfunction syndrome* – MODS) [17, 18]. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić także chorobę Stilla, dla której znamienne jest hiperferrytynemia oraz gorączka o charakterze nawrotowym. W opisywanym przypadku nie zostały spełnione kryteria rozpoznania tej choroby według Yamaguchiego [19] (Tab. 3). Mimo że u chorej nie stwierdzono kryteriów wykluczających, jednak obecność 1 kryterium dużego i 3 kryteriów małych nie upoważniała do jej rozpoznania (musi być spełnione  $\geq 5$  kryteriów, w tym przynajmniej  $\geq 2$  kryteria duże) [19].

Rozpoznanie HLH w prezentowanym przypadku klinicznym postawiono na podstawie spełnionych kryteriów HLH-2004 [13]. Większość badań laboratoryjnych i obrazowych potrzebnych do rozpoznania HLH jest dostępna w każdym szpitalu. Należy jednak zauważyć, że ustalenie ostatecznego rozpoznania jest trudne. Objawy kliniczne często nie występują jednocześnie – dołączają się stopniowo w różnej kolejności, a hemofagocytoza nie jest kryterium niezbędnym do ustalenia rozpoznania. Badania aktywności komórek NK oraz rozpuszczalnego receptora IL-2 (sCD25) są niedostępne nawet w niektórych ośrodkach hematologicznych.

**Tabela III. Ocena wstępnych kryteriów rozpoznania choroby Still'a u dorosłych według Yamaguchiego u diagnozowanej chorej**  
**Table III. Evaluation of initial criteria for the diagnosis of Still's disease in adults according to Yamaguchi in the diagnosed patient**

Kryteria duże	
Gorączka > 39°C, utrzymująca się ≥ 1 tydzień	Tak
Ból stawów utrzymujący się przez ≥ 2 tygodnie	Nie
Typowa osutka	Nie
Leukocytoza > 10 K/μl	Nie
Kryteria małe	
Ból gardła	Nie
Powiększenie węzłów chłonnych i/lub śledziony	Tak
Zwiększenie aktywności aminotransferaz lub LDH w surowicy, przy jednoczesnym braku innych przyczyn zaburzeń	Tak
Ujemny wynik oznaczenia czynnika reumatoidalnego klasy IgM oraz przeciwciał przeciwjadrowych metodą immunofluorescencji	Tak
Kryteria wykluczające	
Zakażenia	Nie
Nowotwory lite, chłoniaki	Nie
Inne choroby układowe tkanki łącznej	Nie

Kolejnym problemem jest czas oczekiwania na wynik badania histopatologicznego, który często wyklucza szybką diagnostykę [18, 20, 21, 22].

Mimo że etiologia HLH nie została do końca poznana, wykazano, że choroba najczęściej rozwija się po zadziałaniu czynnika wyzwalającego – zwykle jest to infekcja (wirusowa, bakteryjna, grzybicza lub pasożytnicza), choroby autoimmunologiczne, rozrostowe (przede wszystkim chłoniaki) lub przeszczepienie szpiku kostnego. Udowodniono także związek pomiędzy występowaniem HLH a przyjmowaniem leków hormonalnych, w tym antykoncepcyjnych [11, 13]. U opisywanej chorej, pomimo przeprowadzenia dokładnej diagnostyki internistyczno-reumatologicznej, wykluczono zakażenie wirusem EBV, CMV, HIV, HBV, HCV, zakażenia o etiologii *Candida* i *Aspergillus*, nie rozpoznano również infekcyjnego zapalenia wsierdza, choroby nowotworowej czy układowej choroby tkanki łącznej. Należy jednak zauważyć, że w 9. dobie terapii według protokołu HLH-2004 w posiewach krwi u chorej stwierdzono wzrost *Klebsiella pneumoniae*, co może przemawiać za infekcyjnym tłem HLH w opisywanym przypadku. Lokalizacja zmian skórnych, które obserwowano u pacjentki, miała prawdopodobnie związek z miejscem naklemania hormonalnego TTS i mogła być czynnikiem indukującym HLH. W wielu przypadkach ustalenie czynnika etiologicznego jest niemożliwe, a chorzy po zakończeniu leczenia w ramach protokołu HLH-2004 powinni pozostawać w stałej obserwacji.

Terapia wspomagająca u chorych z rozpoznaniem HLH w trakcie leczenia według protokołu HLH-2004 powinna uwzględniać profilaktykę *Pneumocystis jirovecii*, zakażeń o etiologii grzybiczej, neutropenii, a także suplementacji immunoglobulin u chorych z hipogammaglobulinemią. Każdy nowy epizod gorączkowy powinien natomiast uwzględniać diagnostykę w kierunku reaktywacji HLH oraz infekcji oportunistycznych i być wskazaniem do rozpoczęcia szerokospektralnej antybiotykoterapii empirycznej [12].

U opisywanej chorej w momencie wystąpienia kolejnego epizodu gorączki rozpoczęto diagnostykę mającą na celu wyjaśnienie jego etiologii, włączono szerokospektralną antybiotykoterapię, leczenie

przeciwgrzybicze (flukonazol), a z uwagi na neutropenię czasowo przerwano chemioterapię i w leczeniu zastosowano G-CSF. Przez cały okres terapii według protokołu HLH-2004 prowadzono profilaktykę zakażeń o etiologii *Pneumocystis* sp. (trimetoprim w skojarzeniu z kotrimoksazolem) oraz reaktywacji zakażeń HSV (acyklowir).

## Wnioski

Wtórny HLH może mieć piorunujący przebieg i w krótkim czasie doprowadzić do niewydolności wątroby, zaburzeń oddychania, niewydolności krążenia i wielonarządowej. Dlatego niezwykle ważna jest popularyzacja wiedzy na temat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w tej jednostce chorobowej.

## Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

## Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

## Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

## Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo/References

---

- [1] Solek-Pastuszka J, Litke J, Bohatyrewicz R, et al. Zespół hemofagocytny – opis przypadku. *Acta Haematol Pol* 2011;42:577–582.
- [2] Ziętkiewicz M, Hajduk A, Wojteczek A, et al. Zespół aktywacji makrofagów – opis trzech przypadków. *Ann Acad Med Stetin* 2012;58:55–61.
- [3] Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer* 2017;123:3229–3240.
- [4] Esteban YM, de Jong JLO, Teshar MS. An Overview of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Ann* 2017;46:e309–e313.
- [5] Thomas W, Veer MV, Besser M. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: an elusive syndrome. *Clin Med (Lond)* 2016;16:432–436.
- [6] Zhang L, Zhou J, Sokol L. Hereditary and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer Control* 2014;21:301–312.
- [7] Bode SF, Lehmborg K, Maul-Pavicic A, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:213.
- [8] Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer* 2017;123:3229–3240.
- [9] Buda P, Gietka P, Wieteska-Klimczak A, Książek J. Wtórne zespoły hemofagocytny – aktualny problem interdyscyplinarny. *Wiad Lek* 2013;LXVI:153–163.
- [10] George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014;5:69–86.
- [11] Hayden A, Park S, Giustini D. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Reviews* 2016;30:411–420.
- [12] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041.
- [13] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124–131.
- [14] La Rosee P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015:190–196.
- [15] Henter JI, Palmkvist-Kajiser K, Holzgraefe B, et al. Cytotoxic therapy for severe swine flu A/H1N1. *Lancet* 2010;376:2116.
- [16] La Rosee P, Machowicz R. HLH in adults. In: *Histiocytic Disorders*. Springer International Publishing 2018;275–290.
- [17] Castillo L. High elevated ferritin levels and the diagnosis of HLH/ Sepsis/SIRS/MODS/MAS. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:710–711.
- [18] Machaczka M. Limfohistiocytoza hemofagocytna – współczesny problem medyczny. *Polski Merkiusz Lekarski* 2012;32:59–63.
- [19] Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424–430.
- [20] Machowicz R, Drozd-Sokołowska J, Zduńczyk D, et al. Limfohistiocytoza hemofagocytna (HLH) indukowana przez chłoniaka – opis przypadku. *OncoReview* 2011;1:304–307.
- [21] Machaczka M, Klimkowska M. Limfohistiocytoza hemofagocytna – kiedy nadmierna odpowiedź immunologiczna wymyka się mechanizmom kontrolnym. *Przypadki Medyczne* 2013;45:196–205.
- [22] Jędrzejczak WW. Limfohistiocytoza hemofagocytna – rzadko rozpoznawany uleczalny stan bezpośredniego zagrożenia życia występujący również u dorosłych. *Acta Haematol Pol* 38;515–526.