

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

# Specyfika występowania limfohistiocytozy hemofagocytarnej w okresie wieku dorosłego

## The specificity of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults

Maciej Machaczka<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Hematology Center Karolinska, Karolinska University Hospital Huddinge, Head: prof. dr med. Per Ljungman, Stockholm, Sweden

<sup>2</sup>Division of Hematology, Department of Medicine at Huddinge, Karolinska Institutet, Head: prof. dr med. Jan Bolinder, Stockholm, Sweden



#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.05.2013

Zaakceptowano: 04.07.2013

Dostępne online: 19.07.2013

Słowa kluczowe:

- limfohistiocytoza hemofagocytarnej
- zespół hemofagocyтары
- dorośli

Keywords:

- Hemophagocytic lymphohistiocytosis
- Hemophagocytic syndrome
- Adults

#### ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), also called hemophagocytic syndrome, is a clinical entity caused by an exaggerated inflammatory reaction. HLH can be triggered by various inherited or acquired factors. Uncontrolled activation of T lymphocytes and macrophages, together with an impaired cytotoxic function of NK cells, results in the massive cytokine release. Inherited HLH develops among children whilst HLH etiology in adults is usually acquired. The most common symptoms of HLH are unremitting fever, splenomegaly, and peripheral blood cytopenias. Laboratory tests disclose hyperferritinemia (often >10,000 µg/L), increased level of sIL-2R (>2400 U/L), hypertriglyceridemia, hypofibrinogenemia, coagulopathy, hyponatremia, and elevated liver transaminases and bilirubin. In 2004 The Histiocyte Society updated current diagnostic guidelines for HLH. In most cases, HLH is lethal if adequate therapy is not administered. The therapy of any HLH form is based on suppression of the hyperinflammation by destruction of activated CD8+ T-lymphocytes and macrophages, and treatment of any existing HLH triggers. Since HLH can be encountered by various medical specialists, basic knowledge of this entity and its diagnostic criteria should be familiar to all physicians. 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.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

### Wstęp

Limfohistiocytoza hemofagocytarnej (*hemophagocytic lymphohistiocytosis*; HLH), zwana także zespołem hemofagocyтарыm

(*hemophagocytic syndrome*), jest ostrym zaburzeniem immunoregulacji prowadzącym do wygórowanego odczynu zapalnego, który może być wywołany przez różne czynniki wrodzone i nabyte [1–5]. Niekontrolowana aktywacja oraz proliferacja limfocytów T i makrofagów powoduje, na zasadzie

\* Adres do korespondencji: Hematology Center Karolinska, M54, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden. Tel.: +46-8-58582663; fax: +46-8-7748725.

Adres email: [maciej.machaczka@ki.se](mailto:maciej.machaczka@ki.se).

błędnego koła, nadmierne uwalnianie różnych cytokin – mediatorów zapalenia, jak czynnik martwicy guza  $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* ; TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$ , interleukina(IL)-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, białko zapalne makrofagów 1 $\alpha$  (*macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$* ) czy hemopoetycznych czynników wzrostu (np. GM-CSF) przez makrofagi/histiocyty oraz limfocyty T, co prowadzi do ich dalszej aktywacji [2, 3]. Proces ten jest zwykle spowodowany przez upośledzenie mechanizmów wygaszania zapalenia, z powodu niedostatecznej aktywności cytotoksycznej komórek NK (*natural killer*) oraz CD8+ cytotoksycznych limfocytów T [1, 2]. Pomimo że HLH jest stanem zagrożenia życia chorego, który bez odpowiedniego leczenia prowadzi zazwyczaj do śmierci pacjenta, jest ono rzadko rozpoznawane [2, 3]. Jednakże, ponieważ HLH jest potencjalnie uleczalne, ważne jest, aby podstawowa wiedza o nim oraz kryteria jego rozpoznawania znane były wszystkim lekarzom [1-5].

Zależnie od etiologii wyróżnia się 2 formy HLH: pierwotną (genetyczną) oraz wtórną (nabytą) [1-9]. HLH uwarunkowane genetycznie ujawnia się klinicznie w wieku dziecięcym i dzieli się na postacie rodzinne oraz na postacie występujące we wrodzonych zespołach niedoborów immunologicznych. Postacie rodzinne (*familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*; FHL) są dziedziczone autosomalnie recesywnie i zależą od występowania różnych mutacji w genach kodujących białka niezbędne dla cytotoksyczności limfocytów (PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2) [6-9]. W FHL limfohistiocytoza hemofagocytarna jest jedynym objawem choroby. We wrodzonych zespołach niedoborów immunologicznych (zespół Chédiaka i Higashiego, zespół Griscelliiego 2, limfoproliferacyjny zespół związany z chromosomem X) HLH nie jest objawem stałym i może występować obok innych, charakterystycznych dla tych zespołów objawów [3, 4].

Wiadomości na temat HLH wśród dorosłych są w chwili obecnej niepełne. Wynika to częściowo z niejasności stosowanego nazewnictwa (np. zespół aktywacji makrofagów [*macrophage activation syndrome*; MAS] versus HLH związane z chorobą autoimmunologiczną [*autoimmune-associated HLH*; A-HLH]) [10], braku homogenności kryteriów diagnostycznych stosowanych przez różnych autorów [11] czy wreszcie braku systematycznych badań nad tym zagadnieniem. Wszystkie nabyte, czyli wtórne formy HLH (*secondary HLH*; sHLH), podobnie jak HLH o podłożu wrodzonym są często wywołane przez zakażenie, najczęściej infekcję wirusową (np. wirusem Epsteina i Barr; EBV), co może nieraz prowadzić do trudności interpretacyjnych w kwalifikacji HLH [3, 12]. Ponadto, problem HLH wśród dorosłych jest mało znany przez lekarzy niezajmujących się HLH, a sam zespół prawdopodobnie niejednokrotnie nierozpoznawany.

## Występowanie HLH u dorosłych

HLH u dorosłych jest najczęściej powodowane przez czynniki nabyte i rozwijają się jako następstwo intensywnej aktywacji immunologicznej wywołanej przez: 1) zakażenie (*infection-associated HLH*; I-HLH), 2) chorobę autoimmunologiczną (A-HLH) lub 3) nowotwór (*malignancy-associated HLH*; M-HLH) [3-5, 12-15]. W odróżnieniu do FHL, większość pacjentów z sHLH nie ma wykrywalnych defektów cytotoksyczności.

Ostatnie badania na modelu zwierzęcym sugerują co najmniej dwa różne mechanizmy sHLH: 1) wzmocnioną obecność antygeny oraz 2) nadmierną sygnalizację z receptorów Toll-like (*Toll-like receptor*; TLR) [16].

Co ciekawe, do niedawna uważano, że FHL występuje jedynie wśród niemowląt i młodszych dzieci. Jednakże w miarę coraz szerszego zastosowania genetycznych metod diagnostycznych okazało się, że FHL może również ujawniać się w późniejszym wieku (tzw. *late-onset FHL*), w tym u dorosłych (zwłaszcza u młodych dorosłych) [17-19].

Opublikowane w 2007 roku retrospektywne badanie nad występowaniem różnych typów HLH w Japonii wykazało, że częstość poszczególnych form HLH u dorosłych różniła się w zależności od przedziału wiekowego [13]. Wśród osób pomiędzy 15. a 29. rokiem życia I-HLH było najczęstsze (68%) i wywołane w równym stopniu przez zakażenie EBV oraz przez zakażenia inne niż EBV. W tej grupie wiekowej na drugim miejscu po I-HLH znalazło się A-HLH (22%), a na trzecim M-HLH (10%). Wśród dorosłych w wieku 30-59 lat M-HLH występowało niemal tak często jak I-HLH (odpowiednio 37% i 47%), wyprzedzając wyraźnie A-HLH (9%) oraz HLH po przeszczepieniu komórek hemopoetycznych (7%). Co istotne, w grupie wiekowej pacjentów powyżej 60. roku życia M-HLH zajmowało wyraźnie pierwsze miejsce (68%) spośród wszystkich przypadków HLH, wyprzedzając I-HLH (26% przypadków, głównie wywołane przez czynniki zakaźne inne niż EBV) oraz A-HLH (6%) [13].

Według dostępnych danych, pochodzących przede wszystkim z Azji wschodniej, M-HLH występuje najczęściej u pacjentów z chłoniakami niezziarniczymi typu T komórkowego (T-NHL) lub z komórek NK (*natural killer*) [11, 13]. Dostępne są jednak raporty, że M-HLH może również wystąpić w przebiegu innych nowotworów hematologicznych (chłoniaki niezziarnicze 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, 4, 13, 15, 20-30]. Ishii i wsp. wykazali, że w Japonii przyczyną 18% (24/132 pacjentów) M-HLH były nowotwory inne niż chłoniaki [13]. Wśród nich stwierdzono 9 przypadków M-HLH zależnego od ostrej białaczki szpikowej i 3 przypadki M-HLH zależnego od zespołów mielodysplastycznych. Warto pamiętać, że M-HLH może wystąpić przed lub w trakcie leczenia znanego nowotworu, ale też jako pierwszy objaw jeszcze niezdiagnozowanego nowotworu [3].

Dane epidemiologiczne na temat występowania HLH wśród dorosłych w populacji europejskiej są bardzo ograniczone. 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 [15]. 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 ostatnich lat w Karolinska University Hospital w Sztokholmie potwierdzają jednak częstsze, niż się do tej pory wydawało, występowanie M-HLH wśród dorosłych (zwłaszcza z nowotworami hematologicznymi).

## Rozpoznanie HLH

Stwierdzone objawy kliniczne HLH u dorosłych są podobne do tych znanych z FHL u dzieci [2–5, 15]. Trudności w szybkiej diagnostyce M-HLH wynikają z faktu, że typowe objawy HLH, takie jak uporczywa gorączka, powiększenie śledziony i cytopenia we krwi obwodowej są niespecyficzne. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się typową dla HLH hiperferrytynemię (nierzadko  $>10\,000\ \mu\text{g/L}$ ), a ponadto mogą wystąpić hipertrójglicerydemia, hipofibrynogenemia, koagulopatia, hiponatremia, podwyższenie poziomu bilirubiny i transaminaz wątrobowych [1, 15, 22, 24, 28, 30]. Badanie cytologiczne i/lub histopatologiczne ujawnia akumulację limfocytów i makrofagów (histiocyty), czasem wykazujących hemofagocytozę, w szpiku kostnym (Ryc. 1), śledzionie, wątrobie czy w węzłach chłonnych [3–5]. W postaciach o ciężkim przebiegu dochodzi do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [1, 15, 30]. Każda terapia immunosupresyjna może predysponować do rozwoju HLH. Dlatego możliwość wystąpienia HLH należy również brać pod uwagę u chorych w remisji nowotworu, którzy zostali poddani procedurze autologicznego lub allogenicznego przeszczepienia komórek hemopoetycznych (allogeneic stem cell transplantation; allo-SCT) [15, 28, 30, 31].

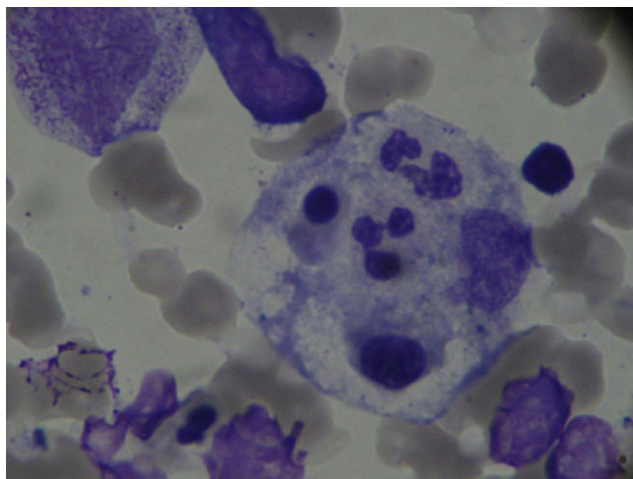
W rozpoznaniu HLH u dorosłych należy stosować te same kryteria co w pozostałych typach HLH, w tym FHL [1, 3]. W roku 2004 The Histiocyte Society opracowało obecnie obowiązujące zalecenia diagnostyczne dotyczące rozpoznawania HLH [1]. Według tych wytycznych (HLH-2004), konieczne jest stwierdzenie występowania co najmniej 5 z 8 kryteriów diagnostycznych, aby móc rozpoznać HLH. Kryteria te to: 1) gorączka, 2) powiększenie śledziony, 3) cytopenia – obejmująca  $\geq 2$  linii komórkowych; stężenie hemoglobiny we krwi obwodowej  $<90\ \text{g/L}$ , stężenie płytek krwi we krwi obwodowej  $<100 \times 10^9/\text{L}$ , stężenie granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej  $<1,0 \times 10^9/\text{L}$ , 4) hiperferrytynemia ( $\geq 500\ \mu\text{g/L}$ ), 5) hipertrójglicerydemia (trójglicerydy na czczo  $\geq 3,0\ \text{mmol/L}$ ) i/lub hipofibrynogenemia ( $\leq 1,5\ \text{g/L}$ ), 6) hemofagocytoza w szpiku kostnym i/lub śledzionie i/lub wątrobie, 7) podwyższone stężenie rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sIL-2R), zwanego także sCD25, w osoczu ( $\geq 2\,400\ \text{U/L}$ ), 8) obniżona (lub zerowa) aktywność komórek NK (Tab. I).

Do rozpoznania FHL wystarczy stwierdzenie występowania typowych dla FHL mutacji (przy użyciu molekularnych metod genetycznych), niezależnie od ilości spełnionych kryteriów według HLH-2004 [1].

## Diagnostyka różnicowa HLH

W diagnostyce różnicowej HLH należy uwzględnić stany chorobowe przebiegające z równoczesną gorączką i powiększeniem śledziony (Tab. II) [32].

Poza tym, HLH należy różnicować z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (Systemic Inflammatory Response Syndrome; SIRS), wywołwanym przez uwalnianie cytokin w odpowiedzi na różnorakie czynniki uszkodzające, w tym chemiczne i fizyczne (np. oparzenia) i mającym odmienne



**Ryc. 1 – Limfohistiocytoza hemofagocytarna, rozmaz z punkcji aspiracyjnej szpiku kostnego. Aktywowany makrofag w centrum ryciny wykazuje intensywną hemofagocytozę komórek różnych linii szpiku kostnego (barwienie May-Grünwald-Giemsa)**

**Fig. 1 – Hemophagocytic lymphohistiocytosis, bone marrow aspirate smear. An activated macrophage in the center of the figure shows intense hemophagocytosis of different hematopoietic cell lines (May-Grünwald-Giemsa stain)**

od HLH kryteria diagnostyczne (Tab. III) [33, 34]. 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.

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 (multiple organ dysfunction syndrome; MODS, wcześniej zwany: multiple organ failure; MOF). MODS jest

**Tabela I – Kryteria diagnostyczne wg HLH-2004**  
**Table I – Diagnostic criteria of HLH-2004**

Rozpoznanie HLH, jeśli (A) lub (B) spełnione:

- (A) Wynik diagnostyki molekularnej stwierdzający obecność mutacji typowych dla HLH
- (B) Stwierdzenie co najmniej 5 z poniższych 8 kryteriów diagnostycznych:
1. Gorączka
  2. Powiększenie śledziony
  3. Cytopenia (obejmująca co najmniej 2 linie komórkowe):
    - a. hemoglobina  $<90\ \text{g/L}$
    - b. płytki krwi  $<100 \times 10^9/\text{L}$
    - c. granulocyty obojętnochłonne  $<1,0 \times 10^9/\text{L}$
  4. Trójglicerydy na czczo  $\geq 3,0\ \text{mmol/L}$  i/lub fibrynogen  $\leq 1,5\ \text{g/L}$
  5. Hemofagocytoza w szpiku kostnym lub śledzionie lub węzłach chłonnych
  6. Obniżona lub nieobecna aktywność komórek NK
  7. Ferrytyna  $\geq 500\ \mu\text{g/L}$
  8. Rozpuszczalny receptor dla IL-2 (sIL-2R, sCD25)  $\geq 2\,400\ \text{U/L}$

**Tabela II – Diagnostyka różnicowa stanów chorobowych przebiegających z gorączką i splenomegalią**  
**Table II – Differential diagnostic of fever and splenomegaly**

GRUPA SCHORZEŃ	PRZYKŁADY
Zakażenia	Wirusowe (EBV, CMV, HIV, WZW typu B lub C, parwovirus B19) Bakteryjne (gruźlica, dur brzuszny, infekcyjne zapalenie wsierdzia) Grzybicze (inwazyjne) Pasożytnicze (leiszmanioza, malaria, schistosomatoza, tularemia, babezjoza, borelioza, erlichioza, brucelloza)
Choroby reumatyczne	Toczeń rumieniowaty układowy Reumatoidalne zapalenie stawów (zespół Felty'ego) Choroba Still'a u dorosłych
Choroby nowotworowe	Chłoniaki nieziarnicze Choroba Hodgkina Ostre i przewlekłe białaczki Szpiczak plazmocytowy Mielofibroza Przerzuty guzów litych
Inne	Amyloidoza Anemia aplastyczna Choroba Gauchera Limfohistiocytoza hemofagocytarna Histocytoza z komórek Langerhansa Mastocytoza Sarkoidoza

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 [34]. Stwierdzenie MODS i HLH nie musi się zatem wzajemnie wykluczać, przeciwnie, należy pamiętać o HLH jako możliwej przyczynie MODS.

## Rokowanie

M-HLH ma najgorsze rokowanie w porównaniu z innymi postaciami HLH [13, 15, 24, 29]. 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 [13]. Dla porównania, 5-letnie przeżycie w grupie chorych z I-HLH lub A-HLH wynosiło 83–90%, a u chorych z FHL 54%. Tong i wsp. opublikowali w 2008 dane dotyczące przeżycia 28 chorych z agresywnymi T-NHL, którzy w chwili ustalenia rozpoznania chłoniaka wykazywali obecność współistniejącego M-HLH [24]. Wszyscy pacjenci zmarli: 89% (25/28) w ciągu 6 miesięcy od rozpoznania, 7% (2/28) 6–12 miesięcy po rozpoznaniu, a jeden pacjent zmarł 22 miesiące od rozpoznania T-NHL i M-HLH. Średni okres przeżycia w badanej grupie wyniósł jedynie 40 dni (rozpiętość od 16 dni do 22 miesięcy) [24].

W naszym doświadczeniu przebieg kliniczny M-HLH u dorosłych pacjentów był agresywny we wszystkich analizowanych przypadkach [15, 23, 26, 28, 30]. Chociaż u niektórych pacjentów złe rokowanie M-HLH zależy od progresji nowotworu, jednakże w części przypadków nieskuteczne leczenie M-HLH może dodatkowo utrudniać odpowiednie leczenie

**Tabela III – Kryteria diagnostyczne SIRS (do ustalenia rozpoznania konieczne jest spełnienie co najmniej 2 z 4 kryteriów)**  
**Table III – Diagnostic criteria of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS; at least 2 of 4 criteria must be fulfilled)**

OBJAW (kryterium)	
Zaburzona ciepłota ciała	<36°C albo >38°C
Częstość akcji serca	>90/min
Częstość akcji oddechowej	>20 oddechów/min lub pCO <sub>2</sub> <4,3 kPa
Zaburzenia w układzie białokrwinkowym	leukocyty <4 × 10 <sup>9</sup> /L albo >12 × 10 <sup>9</sup> /L lub >10% niedojrzałych granulocytów obojętnochłonnych

nowotworu złośliwego, co prowadzi do efektu „błędnego koła”.

A-HLH, pomimo propozycji ujednoczenia nazewnictwa HLH zwany w dalszym ciągu przez wielu reumatologów MAS, występuje najczęściej w układowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (7–10% przypadków) [3, 5, 10, 14, 16]. A-HLH może również wystąpić w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych, jednak wiedza na ten temat, zwłaszcza w odniesieniu do osób dorosłych, jest bardzo ograniczona. A-HLH u dorosłych może przebiegać w sposób agresywny i zagrażający życiu chorego [3, 5, 14]. Objawy A-HLH są nieraz trudne do odróżnienia od zaostrzenia choroby autoimmunologicznej pacjenta, co zwiększa ryzyko opóźnionego rozpoznania A-HLH i włączenia odpowiedniego leczenia.

## Immunochemioterapia

Leczenie HLH jest trudne, obarczone wieloma komplikacjami oraz wysoką śmiertelnością [3, 13, 15]. Powinno być długotrwałe, ponieważ w przeciwnym wypadku często dochodzi do nawrotu choroby. Terapia każdej formy HLH opiera się na wygaszaniu pobudzonego układu immunologicznego, poprzez zniszczenie aktywowanych CD8+ limfocytów T i makrofagów, oraz usunięcie czynnika wywołującego HLH [1, 3]. W przypadku FHL dodatkowym celem leczenia jest korekcja wrodzonego defektu immunologicznego przy zastosowaniu allo-SCT [1, 3, 35, 36].

Współcześnie stosuje się w HLH następujące kategorie leków: 1) chemioterapię o działaniu proapoptocycznym (etopozyd 50–150 mg/m<sup>2</sup>/dawkę i.v.) oraz 2) leki działające immunosupresyjnie na: a) aktywowane makrofagi: etopozyd, glikokortykosterydy, IVIG i b) limfocyty T: glikokortykosterydy, cyklosporyna A [1]. W 1994 roku The Histiocyte Society zaproponowało pierwszy prospektywny protokół leczenia FHL (HLH-94), który nieco zmodyfikowano w następnych latach (HLH-2004) [1, 37]. 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.

Terapia HLH oparta na protokole HLH-94, sprawdzonym w leczeniu FHL, daje w porównaniu z innymi rodzajami

**Tabela IV – Schemat leczenia HLH według protokołu HLH-2004 w modyfikacji własnej autora w odniesieniu do leczenia osób dorosłych****Table IV – HLH treatment according to the HLH-2004 protocol in author's modification in respect to the therapy of adults**

	Dzieci	Dorośli*
Leczenie indukujące remisję HLH (tygodnie 1.–8.)	<p>150 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2 razy na tydzień przez 2 tygodnie, a następnie raz na tydzień (tygodnie 3.–8.) Uwaga! Dorośli zwykle nie tolerują wysokich dawek etopozydu, porównywalnych do tych stosowanych u dzieci, dlatego konieczna jest redukcja dawek, tak jak przedstawiono powyżej</p> <p><b>Deksametazon</b> 10 mg/m<sup>2</sup> p.o. codziennie przez 2 tygodnie (tydzień 1.–2.) 5 mg/m<sup>2</sup> p.o. codziennie przez 2 tygodnie (tydzień 3.–4.) 2.5 mg/m<sup>2</sup> p.o. codziennie przez 2 tygodnie (tydzień 5.–6.) 1,25 mg/m<sup>2</sup> p.o. codziennie przez 1 tydzień (tydzień 7.) dalsza redukcja dawki i zakończenie terapii podczas 8. tygodnia leczenia</p> <p><b>Cyklosporyna A</b> 3 mg/kg p.o. dwa razy dziennie podczas pierwszego tygodnia leczenia, a następnie dawkowanie uzależnione od stwierdzonego stężenia cyklosporyny, gdzie polecane stężenie powinno wynosić ok. 200 µg/l (tydzień 2.–8.) Uwaga! Dorośli zwykle nie tolerują wysokiego stężenia cyklosporyny, porównywalnego do tego tolerowanego przez dzieci, dlatego u dorosłych może być konieczne utrzymywanie stężenia cyklosporyny w granicach 100–200 µg/l</p> <p><b>Uwagi ogólne:</b> 1. W trakcie leczenia HLH zaleca się optymalne leczenie wspomagające, w tym: odpowiednia antybiotykoterapia o szerokim spektrum (do uzyskania wyniku posiewów); profilaktyka z zastosowaniem kotrimoksazolu (odpowiednik 5 mg/kg trimetoprimu 3 razy na tydzień); doustna profilaktyka przeciwgrzybicza lub leczenie; leczenie przeciwwirusowe w przypadku infekcji; dożylna immunoglobulina (IVIg) 0,5 g/kg co 4 tygodnie 2. Zalecana jest ochrona śluzówki żołądka z powodu stosowania wysokich dawek sterydów (np. inhibitorami pompy protonowej) 3. W przypadku zaburzeń neurologicznych z OUN, wykazujących w okresie 2 tygodni postępujący charakter pomimo prowadzenia prawidłowego leczenia HLH i/lub w przypadku stwierdzenia pleocytozy/podwyższenia poziomu białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, zaleca się podanie dokanałowe 4 dawek metotreksatu (podawanych raz na tydzień przez 4 tygodnie)</p>	<p><b>Etopozyd</b> 50–120 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2 razy na tydzień przez 2 tygodnie, a następnie raz na tydzień (tygodnie 3.–8.)</p> <p><b>Deksametazon</b> 10 mg/m<sup>2</sup> p.o. codziennie przez 2 tygodnie (tydzień 1.–2.) 5 mg/m<sup>2</sup> p.o. codziennie przez 2 tygodnie (tydzień 3.–4.) 2.5 mg/m<sup>2</sup> p.o. codziennie przez 2 tygodnie (tydzień 5.–6.) 1,25 mg/m<sup>2</sup> p.o. codziennie przez 1 tydzień (tydzień 7.) dalsza redukcja dawki i zakończenie terapii podczas 8. tygodnia leczenia</p> <p><b>Cyklosporyna A</b> 3 mg/kg p.o. dwa razy dziennie podczas pierwszego tygodnia leczenia, a następnie dawkowanie uzależnione od stwierdzonego stężenia cyklosporyny, gdzie polecane stężenie powinno wynosić ok. 200 µg/l (tydzień 2.–8.) Uwaga! Dorośli zwykle nie tolerują wysokiego stężenia cyklosporyny, porównywalnego do tego tolerowanego przez dzieci, dlatego u dorosłych może być konieczne utrzymywanie stężenia cyklosporyny w granicach 100–200 µg/l</p> <p><b>Uwagi ogólne:</b> 1. W trakcie leczenia HLH zaleca się optymalne leczenie wspomagające, w tym: odpowiednia antybiotykoterapia o szerokim spektrum (do uzyskania wyniku posiewów); profilaktyka z zastosowaniem kotrimoksazolu (odpowiednik 5 mg/kg trimetoprimu 3 razy na tydzień); doustna profilaktyka przeciwgrzybicza lub leczenie; leczenie przeciwwirusowe w przypadku infekcji; dożylna immunoglobulina (IVIg) 0,5 g/kg co 4 tygodnie 2. Zalecana jest ochrona śluzówki żołądka z powodu stosowania wysokich dawek sterydów (np. inhibitorami pompy protonowej) 3. W przypadku zaburzeń neurologicznych z OUN, wykazujących w okresie 2 tygodni postępujący charakter pomimo prowadzenia prawidłowego leczenia HLH i/lub w przypadku stwierdzenia pleocytozy/podwyższenia poziomu białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, zaleca się podanie dokanałowe 4 dawek metotreksatu (podawanych raz na tydzień przez 4 tygodnie)</p>
	Leczenie podtrzymujące remisję HLH do wykonania allo-SCT lub zakończenia leczenia (tydzień ≥9.)	<p>150 mg/m<sup>2</sup> i.v. raz na tydzień co drugi tydzień (naprzemiennie z deksametazonem)</p> <p><b>Deksametazon</b> Pulsy 10 mg/m<sup>2</sup> p.o. przez 3 kolejne dni, podawane co drugi tydzień (naprzemiennie z etopozydem)</p> <p><b>Cyklosporyna A</b> Dawka odpowiednia dla utrzymywania stężenia cyklosporyny w granicach 200 µg/l (dorośli 100–200 µg/l)</p>

leczenia (w tym objawowym) najlepsze wyniki w sHLH, ale całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w M-HLH jest na poziomie 50%, dlatego konieczne jest poszukiwanie skuteczniejszych metod leczenia M-HLH [15]. Powikłanie przebiegu M-HLH przez infekcję prowadziło do zaostrzenia objawów klinicznych i zgonu, dlatego profilaktyka i skuteczne leczenie zakażeń jest niezwykle istotne w wypadku M-HLH [15].

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 oparte na protokołach immunochemioterapii (HLH-94, HLH-2004) wypróbowanych w FHL (Tab. IV), dopóki nie zostaną opracowane bardziej efektywne metody terapii sHLH [1, 5, 15].

Należy ostrożnie podchodzić do leczenia biologicznego HLH z użyciem przeciwciał monoklonalnych anti-CD52 (Campath). Wyniki dotychczasowych obserwacji są sprzeczne [32]. Nasze wyniki wskazują, że stosowanie anti-CD52 w leczeniu chorych z nowotworem hematologicznym może prowadzić do rozwoju HLH [26, 32].

### Przeszczepianie allogenicznych komórek hemopoetycznych

Pierwsze udane przeszczepienie szpiku kostnego (bone marrow transplantation; BMT) jako metody leczenia HLH wykonano w połowie lat 80. ubiegłego wieku [38]. Od tego czasu wiadomości dotyczące roli allo-SCT w leczeniu HLH głównie koncentrowały się na przypadkach FHL.

Immunochemioterapia (np. protokoły HLH-94 i HLH-2004) jest jedynie czasowo skuteczna w kontroli FHL, a przebieg FHL jest zawsze śmiertelny, jeśli pacjent nie zostanie na czas poddany procedurze allo-SCT [1, 35].

Jak dotąd, rola allo-SCT w przypadkach sHLH nie jest ustalona. Jednakże pojedyncze opisy przypadków i niewielkich serii chorych wskazują, że allo-SCT może być skuteczną metodą leczenia nie tylko wrodzonych postaci HLH, takich jak FHL, ale również w przypadku nawrotowych i opornych postaci EBV-HLH [1, 35, 36, 39–42]. Opublikowane niedawno dane z Japonii wykazały, że stosując allo-SCT, osiągnięto wyleczenie 7 z 11 (64%) chorych z opornym, zagrażającym życiu EBV-HLH [36]. Podobnie, Yoon i wsp. opublikowali w 2010 dane stwierdzające, że allo-SCT może być skuteczną metodą leczenia nie tylko w wypadku FHL, ale także nawrotowego/opornego na terapię sHLH [43].

Również w terapii opornego na leczenie, nawrotowego M-HLH (zwłaszcza w przypadku nowotworów hematologicznych) allo-SCT może być skuteczną metodą leczenia [21, 25, 27, 30]. Dlatego wydaje się, że w wybranych przypadkach ta metoda leczenia M-HLH powinna być rozważana przy ustalaniu strategii leczenia nowotworu przebiegającego z HLH. Znaczenie infuzji limfocytów T dawcy (*donor lymphocyte infusion*; DLI) w leczeniu M-HLH nie jest jak dotąd ustalone [30].

Pierwsze w świecie zastosowanie allogenicznych multipotencjalnych mezenchymalnych komórek zrębowych (*mesenchymal stromal cells*; MSCs) w leczeniu młodego dorosłego pacjenta z FHL sugeruje, że terapia immunomodulująca z ich zastosowaniem może pozwolić na uzyskiwanie pożądanego efektu immunosupresyjnego w FHL [44]. Ponadto, otrzymane wyniki pozwalają mieć nadzieję, że użycie MSCs może w przypadku niektórych chorych pomóc w uniknięciu zastosowania cytostatyków do opanowania ostrego rzutu HLH. Można również spekulować, że użycie MSCs pomoże w uzyskaniu niezbędnego czasu na podjęcie działań zmierzających do przygotowania allo-SCT u pacjentów z HLH.

## Podsumowanie

Limfohistiocytoza hemofagocytarna jest heterogennym zespołem chorobowym, o niejasnej patogenezie postaci wtórnych, który zwłaszcza u osób dorosłych wymaga dalszych badań. Z powodu ostrego i nieraz ciężkiego przebiegu HLH znajomość objawów i kryteriów diagnostycznych tego zespołu chorobowego wśród lekarzy różnych specjalności jest konieczna dla jak najszybszego ustalenia rozpoznania HLH oraz włączenia właściwego leczenia. Warto zwrócić uwagę, że M-HLH może wystąpić przed lub w trakcie leczenia znanego nowotworu, ale też jako pierwszy objaw jeszcze niezdiagnozowanego nowotworu. W leczeniu HLH nadzieję na osiąganie lepszych wyników pozwala mieć rozszerzenie wskazań do zastosowania allogenicznego przeszczepienia komórek hemopoetycznych na oporne postaci wtórnego HLH, jak również wykorzystanie przeszczepienia allogenicznych multipotencjalnych mezenchymalnych komórek zrębowych w FHL, a może w dalszej perspektywie również w sHLH.

## 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.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez lokalną Komisję Bioetyki.

## PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Henter JI, Home A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124–131.
- [2] Jędrzejczak WW. Limfohistiocytoza hemofagocytarna – rzadko rozpoznawany uleczalny stan bezpośredniego zagrożenia życia występujący również u dorosłych. *Acta Haematol Pol* 2008;39:515–526.
- [3] Janka G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: When the immune system runs amok. *Klin Padiatr* 2009;221:278–285.
- [4] Balwierz W, Czogała M, Pawińska-Wasikowska K, et al. Limfocytoza hemofagocytarna: problemy diagnostyczne w pediatrii. *Przegl Lek* 2010;67:417–424.
- [5] Machaczka M, Sydor W, Rucińska M, et al. Autoimmune-Associated Hemophagocytic Syndrome/Macrophage Activation Syndrome. W: Huang F-P, red. *Autoimmune Disorders – Current Concepts and Advances from Bedside to Mechanistic Insights*. Rijeka (Croatia): InTech – Open Access Publisher; 2011. p. 79–104.
- [6] Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957–1959.
- [7] Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc 13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 2003;115:461–473.
- [8] zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin11. *Am J Hum Genet* 2009;85:482–492.
- [9] zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet* 2005;14:827–834.
- [10] Ramanan AV, Baildam EM. Macrophage activation syndrome is hemophagocytic lymphohistiocytosis – need for the right terminology. *J Rheumatol* 2002;29:1105.
- [11] Kumakura S. Hemophagocytic syndrome. *Intern Med* 2005;44:278–280.
- [12] Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7:814–822.

- [13] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 2007;86:58-65.
- [14] Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:137-154.
- [15] Machaczka M, Vaktnäs J, Klimkowska M, Häggglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma* 2011;52:613-619.
- [16] Canna SW, Behrens EM. Not all hemophagocytes are created equally: appreciating the heterogeneity of the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:113-118.
- [17] Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:5794-5798.
- [18] Nagafuji K, Nonami A, Kumano T, et al. Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2007;92:978-981.
- [19] Sieni E, Cetica V, Piccin A, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis may present during adulthood: clinical and genetic features of a small series. *PLoS One* 2012;7:e44649.
- [20] Reiner AP, Spivak JL. Hematophagocytic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:369-388.
- [21] Goi K, Sugita K, Nakamura M, et al. Development of acute lymphoblastic leukemia with translocation (4;11) in a young girl with familial pericentric inversion 12. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;110:124-127.
- [22] Hasselblom S, Linde A, Ridell B. Hodgkin's lymphoma, Epstein-Barr virus reactivation and fatal haemophagocytic syndrome. *J Intern Med* 2004;255:289-295.
- [23] Machaczka M, Vaktnäs J. Haemophagocytic syndrome associated with Hodgkin lymphoma and *Pneumocystis jirovecii* pneumonitis. *Br J Haematol* 2007;138:67-72.
- [24] 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. *Leuk Lymphoma* 2008;49:81-87.
- [25] Chang YH, Lu PJ, Lu MY, et al. Sequential transplants for respective relapse of Hodgkin disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis: a treatment dilemma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:778-781.
- [26] Machaczka M, Vaktnäs J, Chiang SC, Bryceson YT. Alemtuzumab treatment for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7.
- [27] Kelly C, Salvi S, McClain K, Hayani A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with precursor B acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:658-660.
- [28] Machaczka M, Vaktnäs J, Klimkowska M, et al. Acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with multiple myeloma. *Med Oncol* 2011;28:539-543.
- [29] Shabbir M, Lucas J, Lazarchick J, Shirai K. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and a review of literature. *Hematol Oncol* 2011;29:100-106.
- [30] 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. *Med Oncol* 2012;29:1231-1236.
- [31] Abdelkefi A, Ben Jamil W, Torjman L, et al. Hemophagocytic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective observational study. *Int J Hematol* 2009;89:368-373.
- [32] Strout MP, Seropian S, Berliner N. Alemtuzumab as a bridge to allogeneic SCT in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:415-420.
- [33] 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. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:387-392.
- [34] Irwin RS, Rippe JM. *Intensive Care Medicine*. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia (PA) wydanie 2008;6.
- [35] Jordan MB, Filipovich AH. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a journey of a thousand miles begins with a single (big) step. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:433-437.
- [36] 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. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:299-306.
- [37] Henter JI, Arico M, Egeler RM, et al., HLH Study Group of the Histiocyte Society. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:342-347.
- [38] Fischer A, Cerf-Bensussan N, Blanche S, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1986;108:267-270.
- [39] Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2005;129:622-630.
- [40] 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 Transplant* 2001;27:883-886.
- [41] Toubo T, Suga N, Ohga S, et al. Successful unrelated cord blood transplantation for Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease with hemophagocytic syndrome. *Int J Hematol* 2004;80:458-462.
- [42] 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. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:553-556.
- [43] Yoon HS, Im HJ, Moon HN, et al. The outcome of hematopoietic stem cell transplantation in Korean children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Transplantation* 2010;14:735-740.
- [44] Mouggiakakos D, Machaczka M, Jitschin R, et al. Treatment of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis with third-party mesenchymal stromal cells. *Stem Cells Dev* 2012;21:3147-3151.