

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)**Kazuistyka/Case report****Limfohistiocytoza hemofagocytarna związana z infekcją – opis przypadku****Infection-related hemophagocytic lymphohistiocytosis – a case report****Karolina Torba<sup>\*</sup>, Grzegorz Helbig, Krzysztof Woźniczka, Anna Waclawik, Sławomira Kyrz-Krzemień**

Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

## INFORMACJE O ARTYKULE

## Historia artykułu:

Otrzymano: 15.12.2015

Zaakceptowano: 10.02.2016

Dostępne online: 19.02.2016

## Słowa kluczowe:

- zespół hemofagocytarny
- cytokiny prozapalne
- ferrytyna

## Keywords:

- Hemophagocytic syndrome
- Proinflammatory cytokines
- Ferritin

## A B S T R A C T

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare and potentially fatal disorder characterized by abnormal activation of macrophages. It is also characterized by hemophagocytosis in the bone marrow and in the reticuloendothelial system (RES). The most common symptoms are persistent fever, splenomegaly and cytopenia. The probable mechanism of disease is due to hyperinflammation caused by increasing amounts of proinflammatory cytokines. As a consequence numerous metabolic disturbances with multiple organ failure occur. Without a proper treatment this disease may have a fatal outcome. Herein we present a 24-year-old male with HLH who achieved a rapid response to the therapy despite the initial poor overall condition which was associated with an advanced disease stage as well as prolonged diagnostic process.

© 2016 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

**Wprowadzenie**

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (hemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH) jest potencjalnie śmiertelnym zaburzeniem immunoregulacji, występującym częściej u dzieci niż u dorosłych, który może być spowodowany przez różne czynniki wrodzone i nabyte [1]. Patogeneza nabytego HLH nie jest jeszcze do końca poznana [1]. Jedną z hipotez

przedstawia HLH jako zespół błędnego koła komórkowej odpowiedzi odpornościowej. U zdrowych ludzi odpowiedź komórkowa jest stymulowana pod wpływem infekcji przez pomocnicze limfocyty T typu 1, co prowadzi do pobudzenia makrofagów, ale z drugiej strony również do aktywacji limfocytów T cytotoksycznych i NK, które eliminują czynnik zakaźny, powodując wyciszenie odpowiedzi immunologicznej. W HLH występuje brak reakcji ze strony limfocytów T cytotoksycznych oraz komórek NK i podtrzymanie reakcji

<sup>\*</sup> Adres do korespondencji: Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Henryka Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice, Polska. Tel.: +48 503 860 060.

Adres email: [karolina.torba@gmail.com](mailto:karolina.torba@gmail.com) (K. Torba).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.02.001>

0001-5814/© 2016 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

immunologicznej, która przybierając na sile pobudza indukcję realizowaną przez limfocyty T typu 1. Reakcja ta w mechanizmie błędnego koła prowadzi do wytworzenia znaczących ilości cytokin prozapalnych najpierw jedynie przez limfocyty T typu 1, a z czasem także przez makrofagi i histiocyty. Konsekwencją jest zespół uszkodzenia wielonarządowego prowadzący w krótkim czasie do śmierci [2]. W obrazie klinicznym HLH dominuje gorączka, hepatosplenomegalia, limfadenopatia oraz pancytopenia. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się m.in. wysokie stężenia ferrytyny i triglicerydów oraz niskie stężenie fibrynogenu. W szpiku, węzłach chłonnych i innych tkankach można zaobserwować hemofagocytozę. Aktualne kryteria diagnostyczne HLH przedstawiono w tabeli 1. Przebieg kliniczny bywa bardzo gwałtowny. Za najczęstszą przyczynę wtórnego HLH uznaje się infekcje, w dalszej kolejności choroby z autoagresji i nowotwory. W terapii najskuteczniejsza jest kombinacja złożona z kortykosteroidów, cyklosporyny i etopozydu [3]. W niniejszej pracy przedstawiono pacjenta z infekcyjną HLH, u którego uzyskano istotne ustąpienie objawów choroby pomimo znacznego jej zaawansowania i ciężkiego stanu ogólnego.

## Opis przypadku

24-letni pacjent został przekazany do Kliniki Hematologii z oddziału gastroenterologii z powodu pancytopenii towarzyszącej wielomiesięcznej gorączce z objawami niewydolności wątroby i uogólnionego procesu zapalnego. Od grudnia 2014 roku u chorego występowały gorączki do 40°C z cechami zapalenia oskrzeli, bóle mięśni i stawów, uczucie ogólnego rozbicia. Z powodu braku poprawy po leczeniu w warunkach ambulatoryjnych (spiramycyna) od stycznia 2015 roku trzykrotnie hospitalizowany w szpitalu rejonowym,

gdzie otrzymywał antybiotykoterapię dożylną (ceftriakson, ciprofloksacyna), bez poprawy. Po zastosowaniu amoksyliny z kwasem klawulanowym doszło do wstrząsu anafilaktycznego, który ustąpił po leczeniu farmakologicznym. Posiewy krwi i posiewy moczu były kilkukrotnie ujemne, morfologia i rozmaz krwi obwodowej prawidłowe, w wynikach badań dodatkowych stężenie triglicerydów w normie (0,9 mmol/L, N: 0,4–1,8), CRP 30 mg/L (N: <5), wykluczono infekcje HBV, HCV, CMV, HIV i boreliozę. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej, echokardiografii i radiogramie klatki piersiowej nie wykazano nieprawidłowości. Kolejna hospitalizacja w lutym 2015 roku (oddział chorób wewnętrznych) była wynikiem nawrotu gorączek z towarzyszącymi bólami stawów i uporczywym kaszlem. W wykonanych badaniach dodatkowych stwierdzono zwiększone stężenie ferrytyny (1642 ng/mL, N: 15–400 dla mężczyzn), CRP (109,3 mg/L) i zwiększoną aktywność LDH (653 IU/L, N: 120–230). Ponowne badania wirusologiczne były ujemne, podobnie jak testy w kierunku atypowych bakterii. Szeroki panel zastosowanych przeciwciał pozwolił na wykluczenie chorób tkanki łącznej. Wykluczono choroby tarczycy oraz obecność pasożytów w kale, gruźlicę, infekcyjne zapalenie wsierdzia, a także laryngologiczną przyczynę objawów. W posiewie moczu wyhodowano bakterie *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*. Wdrożono antybiotykoterapię celowaną, uzyskując ujemny wynik posiewu moczu, jednak bez ustąpienia gorączki. Kolejne antybiotyki (klarytromycyna, wankomycyna, doksyacylina) i leki przeciwgrzybicze (flukonazol) nie pozwoliły na poprawę stanu pacjenta. Z tego powodu do leczenia włączono sterydy, uzyskując czasowe ustąpienie gorączki oraz towarzyszących dolegliwości stawowych. Pacjenta wypisano ze szpitala z zaleceniem poszerzenia diagnostyki hematologicznej.

Poszukując przyczyn nieustalonych gorączek u chorego, w marcu 2015 roku wykonano trepanobiopsję szpiku, która nie wykazała nieprawidłowości. Redukcja dawki sterydu spowodowała pogorszenie stanu chorego z osłabieniem, występowaniem zlewnych nocnych potów i silnych bólów stawów. Chory był w trybie pilnym przyjęty do oddziału reumatologii. W trakcie hospitalizacji obserwowano narastanie obrzęków podudzi, wystąpienie wodobrzusza, zażółcenie powłok. W morfologii krwi stwierdzono niedokrwistość mikrocytarną (Hb 9,2 g/dL, N: 13–18, MCV 73,7 fL, N: 80–94) z prawidłową liczbą leukocytów i płytek krwi. W badaniach biochemicznych wykazano zwiększone stężenie wskaźników ostrej fazy zapalenia (CRP 205 mg/L, OB 60 mm/h), przy prawidłowym stężeniu prokalcytoniny (0,09 ng/mL, N: <0,5), zwiększone stężenie ferrytyny (>2000 ng/mL) i D-dimerów (4455 mg/mL, N: 0–550). W trakcie hospitalizacji obserwowano istotne narastanie aktywności enzymów wątrobowych i enzymów cholestazy: AlAT 337 IU/L (N: <41), AspAT 567 IU/L (N: <40), FA 341 IU/L (N: 40–130), GGTP 931 IU/L (N: <60), narastanie stężenia bilirubiny całkowitej do 5,15 mg/dL (N: 0–1,2) oraz zaburzenia koagulologiczne ze wzrostem wskaźnika INR 6,0 (N: 0,8–1,2). Elektroforeza białek bez obecności białka monoklonalnego. Stężenie immunoglobulin w klasie IgG, IgM i IgA w normie. Badania w kierunku przeciwciał p-ANCA i c-ANCA, przeciwciał kardiolipinowych i przeciwciał antycytrulinowych (CCP) ujemne. W USG i TK jamy brzusznej uwidoczniono powiększoną wątrobę (w wymiarze AP 19 cm) o obniżonej gęstości tkankowej jak

**Tabela 1 – Kryteria diagnostyczne HLH wg HLH-2004 [3]**  
**Table 1 – Diagnostic guidelines for HLH according to HLH-2004 [3]**

Rozpoznanie prawdopodobne (wymaga spełnienia co najmniej 5 z 8 poniższych kryteriów):

Kryteria kliniczne:

1. Gorączka trwająca > 7 dni; co najmniej 38,5°C
2. Splenomegalia > 3 cm poniżej łuku żebrowego

Kryteria laboratoryjne:

3. Cytopenia (obejmująca co najmniej 2 linie komórkowe: Hb < 9 g/dl lub, jeśli choroba trwa krócej niż 4 tygodnie, to Hb < 12 g/dl, PLT < 100 G/L, ANC < 1 G/L
4. Hipertriglicerydemia i/lub hipofibrynogenemia (triglicerydy na czczo  $\geq$  3 mmol/l, fibrynogen < 150 mg/dl)
5. Hiperferrytynemia > 500 ng/ml
6. Zwiększone stężenie sCD25  $\geq$  2400 IU/ml
7. Zmniejszona lub nieobecna aktywność komórek NK
8. Hemofagocytoza w komórkach szpiku, płynie mózgowo-rdzeniowym lub w węzłach chłonnych

Rozpoznanie pewne:

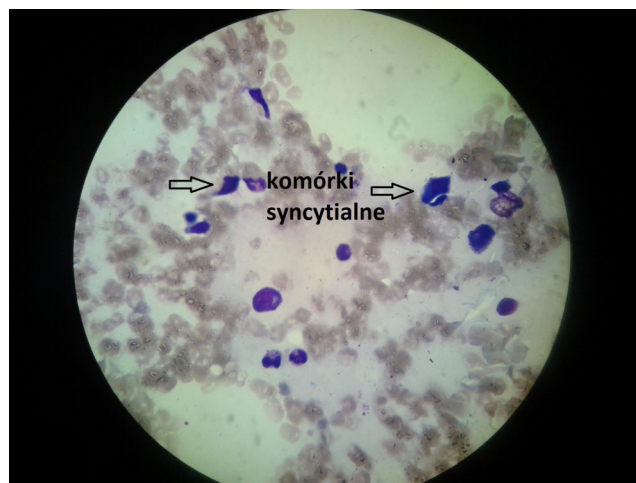
1. Występowanie choroby w rodzinie
2. Znane defekty genetyczne, np. w genie perforiny (PRF1), genie MUNC13-4

Skróty: HLH – hemophagocytic lymphohistiocytosis, ANC – absolute neutrophil count, PLT – platelet count, Hb – hemoglobin

przy stłuszczeniu, wolny płyn w jamie otrzewnowej oraz niewielką splenomegalię (w wymiarze dwubiegunowym 13 cm). Ze względu na narastające wodobrzusze wykonano paracentezę, uzyskując 2700 ml żółtego, przejrzystego płynu (wynik posiewu płynu ujemny, w badaniu cytologicznym komórek nowotworowych nie uwidoczniło). Podczas pobytu stosowano leczenie objawowe i wspomagające, bez efektu. Pomimo przeprowadzonej szerokiej diagnostyki nie udało się znaleźć podłoża zmian chorobowych tak układowych, jak i narządowych. Pacjenta przekazano do oddziału gastroenterologii w celu poszerzenia diagnostyki niewydolności wątroby. W trakcie pobytu zaobserwowano postępującą pancytopenię: liczba leukocytów (WBC): 1,77 G/L, płytki krwi (PLT): 73 G/L, stężenie hemoglobiny (Hb): 9,3 g/dL. Dodatkowe badania laboratoryjne ujawniły hipofibrinogenię (<40 mg/dL, N: 200–400), hipertriglicerydemię (8,89 mg/dL), hipoproteinemię (białko całkowite 5,2 g/dL, N: 6,6–8,3), wydłużone czasy krzepnięcia (INR 2,17; N: 0,9–1,3, APTT 484,6 s, N: 26–36), zwiększone stężenia transaminaz i enzymów cholestazy, hiperbilirubinemię (5,4 mg/dL), białko w 24-godzinnej zbiórce moczu (1,47 g/L białka w 1700 mL moczu), hiperkreatyninemię (1,6 mg/dL, N: 0,8–1,2). W toku badań wykluczono pierwotną marskość żółciową wątroby, zatorowość płucną, chorobę Wilsona oraz toksoplazmozę. Wobec podejrzenia zespołu aktywacji makrofagów pacjenta przekazano do Kliniki Hematologii.

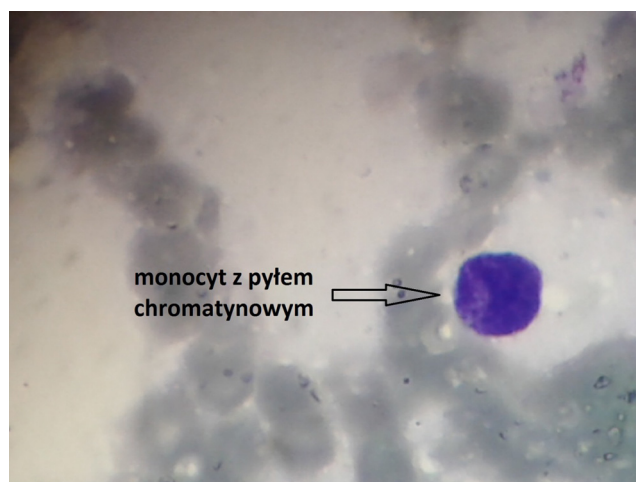
Przy przyjęciu stan ogólny chorego był ciężki. W badaniu fizykalnym z istotnych odchyień zażółcenie powłok, na skórze widoczne liczne wybroczyny, tachykardia 104/min, palpacyjnie hepatosplenomegalia oraz ciastowate obrzęki wokół kostek. W morfologii pancytopenia (Hb 9,9 g/dL, WBC 2,26 G/L, PLT 92 G/L), rozmaz krwi obwodowej z przewagą neutrofilów (segmenty 78%, limfocyty 18%, monocyty 4%). W wynikach badań dodatkowych wykazano nieoznaczalne parametry koagulologiczne z podwyższonym stężeniem D-dimerów (35 092 ng/mL), hiperferrytynemię (>40 000 ng/mL), hipertriglicerydemię (8,38 mmol/L), zaburzenia elektrolitowe (potas 2,3 mmol/L, N: 3,5–5,1, sód 130,9 mmol/L, N: 136–145, wapń 1,56 mmol/L, N: 2,25–2,75, fosfor 0,47 mmol/L, N: 0,9–1,6), hiperkreatyninemię (2,0 mg/dL), podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych i enzymów cholestazy (AspAT 636 IU/L, ALAT 178 IU/L, GGTP 506 IU/L, FA 444 IU/L), hiperbilirubinemię (143,8 umol/L) i znacznie podwyższoną aktywność LDH (2402 IU/L). W ocenie cytologicznej szpiku uwidoczniło duże komórki syncytialne i komórki histiocytarne ze sfagocytowanymi erytrocytami (Ryc. 1, 2). Ponadto w wyniku badania histopatologicznego opisano przestrzenie międzybelleczkowe wypełnione szpikiem w 70%, bez cech włóknienia, w kilku przestrzeniach ogniska martwicy ze skupiskami makrofagów (CD68+, CD31-/+), w cytoplazmie makrofagów pył chromatynowy z rozpadłych komórek (hemofagocytoza) (Ryc. 3a, b). Nie wykazano nacieków komórkami blastycznymi i limfoidalnymi.

Na podstawie całości obrazu klinicznego rozpoznano limfohistiocytozę hemofagocytarną. Natychmiast wdrożono leczenie wg schematu HLH 2004, tj. Vepesid 200 mg i.v., Dexaven 20 mg i.v. ze stopniową redukcją dawki zgodnie ze schematem, Cyklosporyna 200 mg p.o. codziennie, dostosowując dawkę do poziomu terapeutycznego leku we krwi. Okres aplazji poterapeutycznej powikłany zmianami zapalnymi w jamie ustnej. Pacjent wymagał

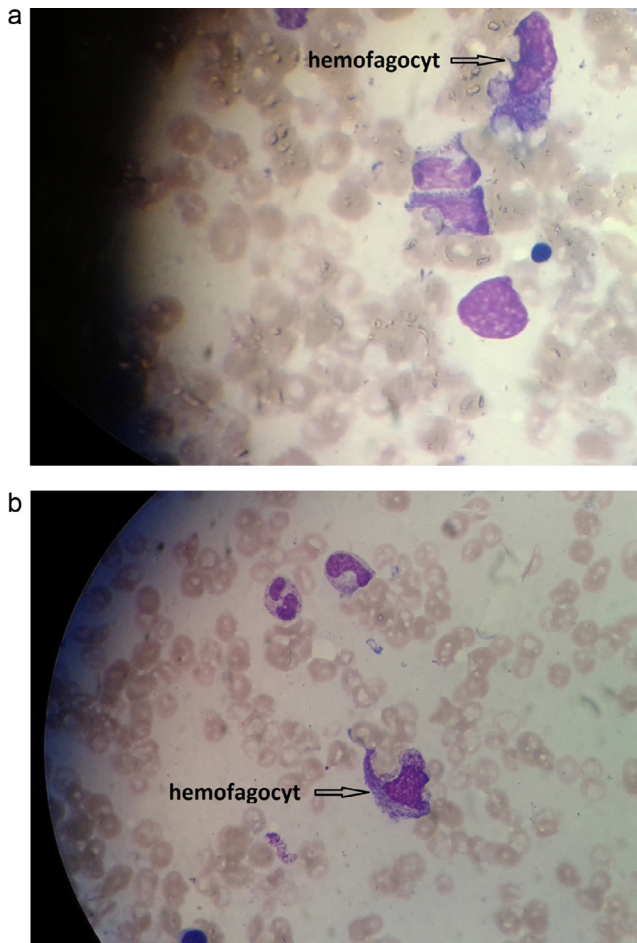


Ryc. 1 – Komórki syncytialne  
Fig. 1 – Syncytial cells

intensywnej substytucji preparatów krwiopochodnych. Leczenie przeciwniektoryjne modyfikowane było empirycznie i zgodnie z antybiogramami. Dodatkowo stosowano czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF). Aktualnie pacjent jest w 23. tygodniu terapii, jego parametry biochemiczne są następujące: morfologia i rozmaz krwi obwodowej w normie, stężenie bilirubiny 9 umol/L, aktywność enzymów wątrobowych i enzymów cholestazy w normie, stężenie triglicerydów 17,8 mmol/L, hiperferrytynemia 1087,52 ng/mL, stężenie CRP 6,29 mg/L, stężenie fibrynogenu 4,95 g/L (N: 1,7–4,2), stężenie kreatyniny w normie (0,82 mg/dL). W wyniku leczenia uzyskano poprawę stanu ogólnego, ustąpienie gorączki, wyrównanie wartości morfotycznych i poprawę parametrów biochemicznych. Pacjent po zakończeniu leczenia podtrzymującego pozostawać będzie pod kontrolą poradni hematologicznej.



Ryc. 2 – Monocyt z pyłem chromatynowym  
Fig. 2 – Monocyte with chromatin granules



Ryc. 3 – a, b. Hemofagocyt  
Fig. 3 – a, b. Phagocytic cell

## Omówienie

Po raz pierwszy przypadek rodzinnej postaci HLH został opisany w 1952 roku przez Farquhar i Claireaux. Wówczas choroba nosiła nazwę „rodzinnej siatkowicy hemofagocytarnej” [4]. Od tamtego czasu stopniowo odkrywano, że opisany zespół objawów chorobowych może być spowodowany nie tylko wrodzonymi, ale również nabytymi zaburzeniami funkcjonowania układu immunologicznego. Obecnie wyróżnia się dwie główne grupy HLH: pierwotną (uwarunkowaną genetycznie) i wtórną (nabytą). Do pierwszej grupy należą: rodzinny zespół hemofagocytarny (*familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*; FHL) ze znanymi defektami genetycznymi, takimi jak: mutacja genu perforyny (PRF1) – FHL2, mutacja genu *UNC13D* – FHL3, mutacja genu syntaksyny (*STX11*) – FHL4 oraz z nieznanym defektem genetycznym – FHL1. Postacie rodzinne są dziedziczone autosomalnie recesywnie i spowodowane mutacjami w genach kodujących białka niezbędne dla cytotoksyczności limfocytów [5]. Wtórny (nabyty) HLH powstaje w wyniku pobudzenia układu immunologicznego w następstwie wystąpienia zakażenia, choroby z autoagresji lub nowotworu. Za najczęstszą przyczynę wtórnego HLH uznaje się infekcje, w pierwszej kolejności spowodowane przez wirus Epsteina i Barr (EBV), a także wirus

cytomegalii (CMV), opryszczki (HSV), ospy wietrznej i półpaśca (VZV), wirus HIV oraz wirus grypy [6, 7]. W grupie chorych reumatologicznych szczególną predyspozycję wykazują pacjenci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) oraz chorobą Still’a typu dorosłych. W chorobach nowotworowych HLH obserwuje się najczęściej u chorych na chłoniaki T-komórkowe lub chłoniaki z komórek NK, następnie w przebiegu chłoniaków B-komórkowych, w chorobie Hodgkina, szpiczaku mnogim, zespołach mielodysplastycznych, ostrych i przewlekłych białaczkach oraz guzach litych. Wtórne postaci HLH występują częściej niż pierwotne i spotyka się je w każdej grupie wiekowej. Częstość występowania nie jest dobrze znana z powodu braku dokładnych danych epidemiologicznych oraz nadal powszechnych pomyłek diagnostycznych. Według badań Jordana i wsp. [8], HLH występują u 1:3000 chorych hospitalizowanych w szpitalach o 3 stopniu referencyjności. W ostatnich latach liczba publikowanych przypadków znacznie się zwiększyła, co jednak najpewniej wynika z częstszego rozpoznawania tego zespołu niż wzrostu zachorowalności.

Przyczynę występowania zespołu HLH nie do końca poznano. Hipotezy, które do tej pory powstały, opierają się na badaniach dotyczących wrodzonej postaci HLH oraz wrodzonych zespołach niedoboru odporności. Uważa się, że patogeneza HLH sięga upośledzonej aktywności cytotoksycznych komórek NK i limfocytów cytotoksycznych Tc CD8+ oraz braku komunikacji tych komórek z makrofagami. W rezultacie dochodzi do niekontrolowanej aktywacji komórek układu immunologicznego i uwalniania dużej ilości różnych mediatorów zapalenia, takich jak: czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ; TNF- $\alpha$ ), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukina 6 (IL-6), IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colonystimulating factor*; GM-CSF) [9, 10].

Prawdopodobnym mechanizmem cytotoksyczności odgrywającym podstawową rolę w patogenezie HLH jest wydzielanie przez komórki układu immunologicznego, głównie limfocyty i komórki NK, białka – perforyny, które wbudowuje się do błony komórkowej, tworzy kanał przepuszczalny dla jonów sodu i wody oraz prowadzi do lizy osmotycznej komórek docelowych. Upośledzony układ odpornościowy na skutek np. chorób z autoagresji, aktywnego stanu zapalnego czy nowotworu nie potrafi wyeliminować patogenu. Następuje stała stymulacja antygenowa, ciągła proliferacja fagocytów i nadmierna produkcja cytokin prozapalnych. W rezultacie makrofagi naciekają narządy, w tym szpik kostny, wątrobę, śledzionę, węzły chłonne, ośrodkowy układ nerwowy i mięsień sercowy, powodując upośledzone działanie organów wewnętrznych, niewydolność wielonarządową i śmierć organizmu [10]. Za inną przyczynę aktywacji układu siateczkowo-śródbłonkowego uważa się bezpośrednie działanie autoprzeciwciał i kompleksów immunologicznych na tkanki, powodujące ich uszkodzenie [11]. W rezultacie dochodzi do nadmiernej odpowiedzi immunologicznej i wspólnej drogi hiperstymulacji antygenowej.

Diagnostyka HLH jest trudna ze względu na wyjątkową rzadkość występowania choroby i niespecyficzne objawy. Opisany pacjent spełniał kryteria diagnostyczne dla HLH, rozpoznanie jednak udało się ustalić dopiero po kilku miesiącach od pierwszych objawów. W diagnostyce różnicowej

brano pod uwagę m.in. sepsę, zatorowość płucną, zapalenie mięśnia sercowego, wirusowe zapalenie wątroby i pierwotną marskość żółciową (*primary biliary cirrhosis*; PBC). W toku długotrwałej diagnostyki nie potwierdzono jednak zakażenia bakteryjnego czy wirusowego pomimo podwyższonych markerów stanu zapalnego, wykluczono natomiast chorobę reumatyczną, w tym chorobę Still'a typu dorosłego i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), szczególnie predysponujące do występowania HLH.

Chociaż u pacjenta nie wykazano jednoznacznie, że powodem wystąpienia HLH było zakażenie, to jednak koncepcja HLH o podłożu infekcyjnym u tego chorego wydaje się najbardziej prawdopodobna (wywiad, objawy początkowe, przebieg choroby). Nie jest wykluczone, że początkowo wystąpił nieżyt górnych dróg oddechowych, najpewniej na podłożu wirusowym. Następnie mogło dojść do nadkażenia bakteryjnego, które wyzwoliło nadmierną reakcję zapalną. Na skutek utraty funkcji mechanizmów przeciwzapalnych powstał zespół błędnego koła komórkowej odpowiedzi odpornościowej. Natomiast w związku z wdrożeniem antybiotykoterapii już w początkowych fazach infekcji nie udało się na żadnym etapie jednoznacznie określić patogenu odpowiedzialnego za infekcję. Jedynymi zidentyfikowanymi bakteriami przez cały okres wstępnej diagnostyki były bakterie wyhodowane w posiewie moczu: *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*, przy czym początkowe posiewy moczu były ujemne, stąd nie wydaje się, aby to one były powodem choroby.

HLH to rzadka jednostka chorobowa. Jej występowanie u osób dorosłych jest mało znane wśród lekarzy, a objawy niespecyficzne, stąd zapewne zespół ten jest często nierozpoznawany. Objawy początkowe, takie jak wysoka gorączka, bóle mięśni i stawów czy uczucie ogólnego rozbicia bywają bagatelizowane przez samych pacjentów. Stąd diagnostyka zespołu nie jest łatwa. Pomocne są niewątpliwie wyniki badań laboratoryjnych, w tym szczególnie współwystępowanie hiperferrytynemii z hipofibrinogenią, hipertriglicydemią i zaburzeniami funkcji wątroby, które powinny nasuwać podejrzenie HLH.

Leczenie zarówno nabytego, jak i wrodzonego HLH ma na celu wygaszenie pobudzonego układu immunologicznego, eliminację czynników spustowych procesu zapalnego, a w przypadku wrodzonej postaci HLH, jak i przy nawrocie choroby „reset” szpiku poprzez allotransplantację komórek macierzystych [12]. W obecnie obowiązującym schemacie terapii stosuje się leczenie działającą proapoptotycznie (etopozyd), immunosupresyjnie na makrofagi (etopozyd, glikokortykosteroidy, dożylnie preparaty immunoglobulin), immunosupresyjnie na limfocyty T (glikokortykosteroidy, cyklosporyna A). Najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów dotąd opisywanych jest zaostrzenie stanu zapalnego prowadzące do sepsy i niewydolności wielonarządowej [13], dlatego w HLH najważniejsza jest szybka profilaktyka i skuteczne leczenie zakażeń, jak w opisywanym przypadku.

### Wkład autorów/Authors' contributions

KT, GH – koncepcja pracy, zebranie i interpretacja danych, analiza statystyczna, przygotowanie pracy, przygotowanie literatury. KW, AW, SK-K – koncepcja pracy.

### 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] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;166:95–109.
- [2] Jędrzejczak WW. Limfohistiocytoza hemofagocytarna – rzadko rozpoznawany uleczalny stan bezpośredniego zagrożenia życia występujący również u dorosłych. *Acta Haematol Pol* 2008;39:515–526.
- [3] Henter JL, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124–131.
- [4] Farquhar J, Claireaux A. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952;27:519–525.
- [5] Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, et al. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun* 2012;13:289–298.
- [6] Machaczka M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis – a contemporary medical problem. *Pol Merkur Lek* 2012;32:59–63.
- [7] Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, et al. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol* 2010;20:93–105.
- [8] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041–4052.
- [9] Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;127–131.
- [10] Zoń-Giebel A, Giebel S. Zespół aktywacji makrofagów-reaktywna postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej. *Reumatologia* 2008;46:21–26.
- [11] Rojek-Margas B, Śliwowska B, Bucka J. Zespół aktywacji makrofaga. *Reumatologia* 2013;51(6):459–466.
- [12] Janka G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: When the immune system runs amok. *Klin Padiatr* 2009;221:278–285.
- [13] Machaczka M, Vaktnäs J, Klimkowska M, et al. Malignancy associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma*. 52: 613–19. leczenie zakażeń, jak w opisywanym przypadku.