



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

Zespół hemofagocytowy

Hemophagocytic lymphohistiocytosis

**Kazimierz Kuliczkowski***

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Wrocław, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 05.02.2015

Zaakceptowano: 20.02.2015

Dostępne online: 05.03.2015

Słowa kluczowe:

- cytopenie
- stężenie ferrytyny
- hemofagocytoza

Keywords:

- Cytopenias
- Ferritin concentration
- Hemophagocitosis

A B S T R A C T

In this short presentation the most important features of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adults are presented with pathogenesis, symptoms and treatment.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Zespół hemofagocytowy (*hemophagocytic lymphohistiocytosis*; HLH) jest uogólnionym procesem zapalnym w wyniku proliferacji i aktywacji limfocytów, makrofagów i związanej z tym nadmiernej produkcji cytokin. Wyrazem morfologicznym tego procesu jest stwierdzenie w szpiku, węzłach chłonnych, śledzionie fagocytozy komórek krwi przez histiocyty, makrofagi – hemofagocytozy. Choroba ta występuje głównie u dzieci i jej postać dziedziczna, nazywana rodzinną hemofagocytozą (*familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*; FLH), spowodowana jest mutacjami genów odpowiedzialnych za cytotoksyczność limfocytów. Wyodrębniono dotychczas 5 typów rodzinnego zespołu hemofagocytowego (FLH1-5). Dotyczą one głównie mutacji białek

cytotoksycznych i regulacji ich funkcji. Białka te odgrywają główną rolę w funkcji cytotoksycznej limfocytów T i komórek NK, które to komórki są odpowiedzialne za powstanie tego zespołu chorobowego. W wyniku działania czynników inicjujących proces zapalny dochodzi do aktywacji makrofagów, które wydzielają liczne cytokiny („burza cytokinowa” – *cytokine storm*) wywołujące systemowe zapalenie z wtórnym uszkodzeniem narządów. Upośledzenie funkcji cytotoksycznej limfocytów T i komórek NK wskutek defektu wrodzonego w FLH lub innych niedoborów odporności wrodzonych lub nabytych dochodzi do upośledzenia komórek CD8+ i NK. Komórki te nie eliminują aktywowanych makrofagów i dochodzi do ciągłej aktywności procesu

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, ul. Wybrzeże Pasteura 4, 50-367 Wrocław, Polska. Tel.: +48 71 784 25 76; fax: +48 71 784 01 12.

Adres email: kazimierz.kuliczkowski@umed.wroc.pl.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.03.002>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

zapalnego. Do wrodzonych zespołów nieodborów immunologicznych indukujących zespół hemofagocytowy należą m.in. zespół Griscelli typ 2, zespół Chédiaka i Higashiego, choroba limfoproliferacyjna związana z chromosomem X, choroba limfoproliferacyjna związana z chromosomem X i niedoborem magnezu, zespół Hermanskiego i Pudlaka, przewlekła granulomatoza. Wystąpienie jej bez podłoża genetycznego nazywane jest hemofagocytozą wtórną, choć nie można tutaj nie podejrzewać zmian genetycznych dotychczas niewykrytych. Nabyty zespół hemofagocytowy może zostać zainicjowany przez różne sytuacje: głównie infekcje wirusowe (herpes wirusy – głównie EBV), a także choroby autoimmunologiczne (głównie reumatyczne) czy nowotworowe (głównie chłoniaki). Aktywacja receptorów TLR (toll like receptor) może też być przyczyną tego zespołu. W młodzieńczej chorobie reumatycznej opisywano zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activating syndrome*; MAS), który też jest zaliczany do zespołu hemofagocytozowego [1–6]. Trudno powiedzieć, czy u podłoża leży jakiś defekt regulacji odporności, który pod wpływem czynników inicjujących „zawiesza się” i dochodzi do permanentnej stymulacji zapalenia. W 2004 roku Towarzystwo Chorób Histiocytowych (*Histiocytic Society*) opublikowało kryteria dla pediatrów pozwalające na rozpoznanie zespołu hemofagocytozowego, a także podało schemat leczenia [7]. Należą do nich:

1. Dane molekularne charakteryzujące HLH
2. Pięć kryteriów spośród wymienionych poniżej:
 - kryteria początkowe oceniane u wszystkich z HLH:
 - gorączka
 - splenomegalia
 - cytopenie dotyczące 2. lub 3. linii
 - hipertrójglicerydemia
 - hemofagocytoza w szpiku lub węzłach chłonnych lub śledzionie
 - brak chorób nowotworowych
 - nowe kryteria:
 - brak lub słaba aktywność komórek NK
 - stężenie ferrytyny $\geq 500 \mu\text{g/L}$
 - stężenie rozpuszczalnego receptora CD25 $\geq 2400 \text{ U/ml}$.

W związku z tym, że zespół hemofagocytowy w wieku dziecięcym najczęściej jest spowodowany zaburzeniami odporności, a dominującym objawem jest nadmierna, utrwalona reakcja immunologiczna powodująca zwiększoną śmiertelność tych chorych, Towarzystwo Histiocytowe proponowało leczenie immunosupresyjne składające się z cyklosporyny, etopozydu, metotreksatu dokanałowo. Oprócz tego stosowano i stosuje się też inne leki, jak: ATG, cyklofosfamid, winkrystynę, schemat CHOP. Po leczeniu tym wskazany jest u części chorych przeszczep szpiku, aby wymienić komórki z defektem genetycznym na zdrowe [8].

Badania nad zespołem hemofagocytozowym dorosłych prowadzone były retrospektywnie przez różne ośrodki. Do diagnozy tego zespołu stosowano kryteria opracowane przez Towarzystwo Histiocytowe dla dzieci. Najczęstsze opisywane inne objawy to podwyższenie transaminaz, hipoalbuminemia, zaburzenia krzepnięcia, niewydolność nerek. Wśród wywołujących czynników najczęstsze to infekcje wirusowe, bakteryjne, chłoniaki, choroby autoimmunologiczne, niektóre leki, jak cyklofosfamid i kolchicina [9–15].

Hemofagocytoza jest stwierdzana w HLH w 70–97%, ale nie jest absolutnie niezbędna do rozpoznania, gdyż w początkowych stadiach choroby może jej nie być, może wystąpić też w innych chorobach [6, 7].

Stężenie ferrytyny jest często niższe niż u dzieci, u których $10\,000 \mu\text{g/L}$ ma wartość specyficzną, a u dorosłych wynosi $2000 \mu\text{g/L}$, w tym u 85% $>500 \mu\text{g/L}$. Rozpuszczalny receptor IL-2 (CD25), podobnie jak aktywność komórek NK, rzadko się bada rutynowo w szpitalach. Pacjenci, u których wystąpił HLH, rokowali gorzej ze średnim czasem przeżycia 1,13–46,53 miesiąca i odnosiło się to do grupy chorych z chłoniakami [9].

Reasumując, zespół hemofagocytozowy należy podejrzewać, kiedy pacjent ma gorączkę, występują cytopenie i podwyższone stężenie ferrytyny w przebiegu ww. chorób. Należy wówczas wdrożyć bardziej szczegółowe ww. badania dla potwierdzenia tego zespołu. W leczeniu należy stosować leczenie immunosupresyjne glikokortykosteroidami, cyclosporyną, lekami biologicznymi: inhibitor TNF α – infliximab, etanercept, przeciwciała monoklonalne anty-CD20 – rytuksymab, przeciwciała monoklonalne anty-CD25 – daclizumab [9].

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] McClain KL. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. UpToDate 2015.
- [2] Sieni E, Cetica V, Hackmann Y, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: when rare diseases shed light on immune system functioning. *Frontiers in Immunol* 2014;5:1–19.
- [3] Brisse H, Wouters CH, Matthys P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): A heterogenous spectrum of cytokine-driven immune disorders. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014. in press.
- [4] Fajtelson Y, Grunebaum E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and primary immune deficiency disorders. *Clinical Immunol* 2014;155:118–125.
- [5] George MR. Hemophagocytosis lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014;5:69–86.
- [6] Gupta A, Tyrrell P, Valani R, et al. The role of the initial bone marrow aspirate in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:402–404.

-
- [7] Henter JI, Horne AC, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48: 124-131.
- [8] McClain KL. Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *UpToDate* 2015.
- [9] Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol* 2014. in press.
- [10] Mandl LA. Clinical manifestations and diagnosis of adult Still's disease. *UpToDate* 2015.
- [11] Li J, Wang Q, Zheng W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine* 2014;93:100-105.
- [12] 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.
- [13] Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2014;89:484-492.
- [14] Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Arthritis & Rheumatology* 2014;66:2297-2307.
- [15] Jędrzejczak WW. Rzadkie zespoły hematologiczne u chorych na nowotwory. W: Wojtukiewicz MZ, i Deptała A, reds. *Problemy hematologiczne u chorych na nowotwory*. terMedia; 2014. p. 391-398.