

Przeszczenie krwiotwórczych komórek macierzystych w nawrotowej wtórnej limfohistiocytozie hemofagocytarnej

Hematopoietic stem cell transplantation in secondary relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis

Bożena Katarzyna Budziszewska^{1, 2}, Kinga Kos-Zakrzewska¹, Kazimierz Hałaburda³, Barbara Nasiłowska³, Monika Prochorec-Sobieszek⁴, Krzysztof Warzocha¹, Ewa Lech-Marańda^{1, 2}

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Klinika Hematologii i Transfuzjologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

³Klinika Transplantacji Komórek Krwiotwórczych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

⁴Pracownia Patomorfologii, Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Limfohistiocytozy hemofagocytarne (HLH) to rzadkie choroby o ciężkim przebiegu klinicznym, obciążone około 50-procentową śmiertelnością. Wyróżnia się pierwotną HLH — rodzinną limfohistiocytozę hemofagocytarną, inaczej HLH związaną z defektem genetycznym, oraz wtórną HLH towarzyszącą chorobom nowotworowym, autoimmunizacyjnym i infekcjom. Prezentowany przypadek jest przykładem wtórnej HLH indukowanej najprawdopodobniej zakażeniem bakteryjnym. Niepełny obraz kliniczny i trudności diagnostyczne w ocenie histopatologicznej potwierdzają, że rozpoznanie HLH jest wyzwaniem dla klinicysty. Objawy HLH są niespecyficzne i często nakładają się na objawy infekcji czy chłoniaków. W opisywanym przypadku rozpoznanie HLH i identyfikacja prawdopodobnego czynnika etiologicznego były opóźnione z powodu podejrzenia chłoniaka T-komórkowego, który ostatecznie wykluczono. Chorego poddano leczeniu, według protokołu Histocyty Society HLH-1994, obejmującemu podawanie deksametazonu, etopozydu i cyklosporyny A (CsA), po którym uzyskano normalizację wskaźników laboratoryjnych HLH i ustąpienie cytopenii we krwi obwodowej. W leczeniu podtrzymującym stosowano CsA, co nie zapobiegło jednak kolejnym nawrotom pełnoobjawowej HLH. W związku z tym u chorego przeprowadzono allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) od dawcy niespokrewnionego. W badaniach kontrolnych w +100. dobie po allo-HSCT oraz w kolejnych, powtarzanych co 3 miesiące, stwierdzano pełną regenerację hematopoezy oraz 100% chimeryzmu dawcy w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Obecnie, 20 miesięcy po allo-HSCT, chory pozostaje w ciągłej remisji choroby, bez objawów niepożądanych związanych z procedurą allo-HSCT i kontynuuje pracę zawodową.

Słowa kluczowe: limfohistiocytoza hemofagocytarna, zespół hemofagocytarny, protokół HLH-1994, przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

Hematologia 2016; 7, 4: 327–338

Adres do korespondencji: Bożena Katarzyna Budziszewska, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. 22 349 62 99, faks 22 349 63 35, e-mail: budzisz@poczta.onet.pl

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare condition having a severe clinical course and 50% mortality. Two subgroups of HLH may be distinguished: familial HLH or HLH due to genetic defects and secondary HLH linked to neoplasms, autoimmune diseases and infections. The case presented is of secondary HLH apparently resulting from bacterial infection. Diagnosing HLH is a clinical challenge due to unclear clinical presentation and diagnostic difficulties in histopathological evaluation. Patients with HLH have non-specific symptoms that may overlap with symptoms of an underlying condition like infections or lymphoma. In the presented case, diagnosis of HLH was delayed due to suspected lymphoma, that was subsequently ruled out. The Histiocyte Society HLH-1994 protocol of treatment was initiated based on dexamethasone, etoposide and cyclosporine A (CsA). A normalization of laboratory markers for HLH was achieved and cytopenia was resolved. Maintenance treatment with CsA was administered, but a recurrence of HLH was noted. The patient was referred to allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) from the bone marrow of an unrelated donor. The follow up at the +100 day and then subsequently every 3 months after allo-HSCT showed a full hematological recovery and 100% donor chimerism. At present, 20 months after transplantation, total remission of HLH is noted. The patient does not present any adverse events linked to transplantation and is pursuing his professional career.

Key words: hemophagocytic lymphohistiocytosis, hemophagocytic syndrome, HLH-1994 protocol, allogeneic hematopoietic stem cells transplantation

Hematologia 2016; 7, 4: 327–338

Wprowadzenie

Limfohistiocytozy hemofagocytarne (HLH, *hemophagocytic lymphohistiocytosis*), określane powszechnie mianem zespołu hemofagocytowego (HS, *hemophagocytic syndrome*), są grupą chorób układu immunologicznego wywołanych przez zaburzenia funkcji komórek naturalnej cytotoxyczności (NK, *natural killers*). Zaburzenia te prowadzą do proliferacji i aktywacji limfocytów oraz histiocytów z niekontrolowaną hemofagocytozą i nadprodukcją cytokin. W konsekwencji tych zaburzeń dochodzi do niewydolności wielonarządowej [1].

Wyróżnia się pierwotną i wtórną postać HLH. Postać pierwotna może być rodzinną limfohistiocytozą hemofagocytarą (FLH, *familial lymphohistiocytosis*), związaną z defektem genetycznym dziedziczonym autosomalnie recesywnie i ujawniającą się w pierwszych latach życia, lub może występować w każdym wieku (*late onset HLH*) i wówczas jest związana z występowaniem mutacji genów *PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *RAB27A*, *STXBP2* [1, 2]. Częstość występowania FLH na świecie nie jest znana; jedynie w Szwecji i Stanach Zjednoczonych określono zapadalność na nią, odpowiednio, jako 1:50 000 i 1:100 000 urodzeń [3, 4]. O częstości występowania postaci wtórnej HLH (sHLH, *secondary HLH*), związanej z chorobami nowotworowymi (M-HLH, *malignancy-associated HLH*),

infekcjami (I-HLH, *infection-associated HLH*) oraz chorobami autoimmunizacyjnymi, wiadomo jeszcze mniej. Należy podkreślić, że wskaźnik rozpoznania klinicznych jest znacznie niższy niż autopsyjnych [5]. W 30–50% przypadków sHLH towarzyszy chorobom nowotworowym, z których połowę stanowią chłoniaki [6], a około 40% przypadków sHLH jest indukowane przez czynnik infekcyjny [7]. W 8–20% przypadków sHLH obserwuje się u osób z chorobami autoimmunizacyjnymi, zwłaszcza z układowym toczeniem rumieniowatym (SLE, *systemic lupus erythematosus*), pod postacią zespołu aktywacji makrofagów (MAS, *macrophage-activation syndrome*) [8, 9].

Ze względu na swój gwałtowny przebieg kliniczny i około 50-procentową śmiertelność sHLH wymaga szybkiego postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia [10]. Według badań prowadzonych u dzieci z FLH mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) bez odpowiedniego leczenia wynosi 2 miesiące, a prawdopodobieństwo 5-letniego OS osiąga jedynie 10% chorych niepoddanych procedurze allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) [11, 12].

Rozpoznanie HLH jest prawdziwym wyzwaniem dla klinicysty. Objawy są niespecyficzne i często nakładają się na objawy infekcji czy nowo-

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne zespołu limfohistocytozy hemofagocytarnej (HLH) według *Histiocyte Society* (źródło [15])***Table 1.** Diagnostic criteria for hemophagocytic lymphohistocytosis (HLH) according to the *Histiocyte Society* (source [15])*

1. Gorączka
2. Splenomegalia
3. Cytopenie dotycząca co najmniej 2 linii komórkowych: a) stężenie hemoglobiny < 9 g/dl b) liczba płytek krwi < 100 G/l c) liczba neutrofilów < 1,0 G/l
4. Hipertriglicerydemia lub/i hipofibrynogenemia: a) stężenie triglicerydów ≥ 265 mg/dl b) stężenie fibrynogenenu ≤ 150 mg/dl
5. Hemofagocytoza w szpiku kostnym, śledzionie lub węzłach chłonnych
6. Niska aktywność komórek NK lub ich brak
7. Stężenie ferrytyny ≥ 500 µg/l
8. Stężenie rozpuszczalnego receptora IL-2 (sCD25) ≥ 2400 j./ml

*Rozpoznanie HLH wymaga potwierdzenia obecności mutacji typowej dla HLH lub spełnienia 5 z 8 powyższych kryteriów; IL-2 (*interleukin 2*) — interleukina 2; NK (*natural killers*) — komórki naturalnej cytotoxiczności

tworów układu chłonnego, w przebiegu których dochodzi do wystąpienia sHLH. Nie ma żadnego standardowego testu umożliwiającego potwierdzenie obecności choroby, co powoduje, że HLH jest rzadko rozpoznawana [13, 14]. Obecnie stosuje się kryteria diagnostyczne zaproponowane przez *Histiocyte Society* [15] w 2004 roku (tab. 1), które są jednak krytykowane z powodu ich niewystarczająco wysokiej swoistości, zwłaszcza u chorych w ciężkim stanie ogólnym.

Opis przypadku

Dotychczas zdrowy 36-letni mężczyzna zgłosił się do szpitala rejonowego w czerwcu 2012 roku z powodu trwającej od około 3 tygodni wysokiej gorączki z towarzyszącymi bólami kostno-mięśniowymi i nasiloną potliwością. W tym czasie chory dostrzegł zmniejszenie masy ciała o około 5 kg. Mimo zastosowanej szerokospektralnej antybiotykoterapii nie uzyskano ustąpienia stanów gorączkowych. W ramach rozszerzonej diagnostyki 2-krotnie wykonano tomografię komputerową (CT, *computed tomography*), która ujawniła niewielką ilość płynu w obu jamach opłucnowych i jamie otrzewnej oraz rozległe nacieki w obrębie krezki jelita cienkiego i grubego, wokół żołądka, w przestrzeni zaotrzewnowej oraz miednicy mniejszej. Stwierdzono wówczas powiększenie do 20 mm pojedynczego węzła chłonnego w okolicy krętniczno-kątniczej, powiększenie

węzłów chłonnych okołoaortalnych (do 14 mm), a także nieznaczne powiększenie wątroby i śledziony. W badaniach krwi stwierdzono umiarkowaną leukopenię (liczba krwinek białych [WBC, *white blood count*] 3,3 G/l, liczba neutrofilów 2,1 G/l), podwyższenie wskaźników stanu zapalnego (odczyn Biernackiego [OB] 33 mm/h, stężenie białka C-reaktywnego [CRP, *C-reactive protein*] 144 mg/l) i zwiększoną do 1648 j./l aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*). Wobec progresji zmian, zaobserwowanych w badaniu CT, 18 lipca 2012 roku wykonano laparotomię zwiadowczą i śródoperacyjnie stwierdzono obecność dużej ilości wolnego płynu w jamie brzusznej oraz rozlane ogniska zapalne. Pobrano materiał z krezki jelita cienkiego, grubego oraz fragment sieci. Wnioski z badań histopatologicznych były niejednoznaczne i trudne do różnicowania między chłoniakiem nie-Hodgkina z komórek T (T-NHL, *T-cell non-Hodgkin lymphoma*) a chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym. W ciągu kolejnych 2 tygodni doszło u chorego do powiększenia pachwinowych węzłów chłonnych po prawej stronie. W celu doprecyzowania rozpoznania 7 sierpnia 2012 roku pobrano jeden z powiększonych pachwinowych węzłów chłonnych. W badaniu histopatologicznym opisano utkanie węzła chłonnego z cechami zmian odczynowych, w obrębie przegród tkanki tłuszczowej nacieki z atypowych komórek limfoidalnych, pojedynczych granulocytów oraz obecność ognisk martwicy. Na podstawie obrazu mikroskopowego i badań immunohistochemicznych histopatolog wysunął podejrzenie T-NHL (CD3+, CD20-, Ki-67+ w około 40% komórek, CD30+ w pojedynczych komórkach).

Ze względu na niejasne rozpoznanie w sierpniu 2012 chory został przyjęty do Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHT) w celu uzupełnienia diagnostyki. Przy przyjęciu chory był w dobrym stanie mimo utrzymującej się gorączki do 39°C. Wzrostowi temperatury towarzyszyły pojawianie się na skórze czoła wysypki plamisto-grudkowej oraz występowanie silnych dolegliwości bólowych stawów skokowych. Nie stwierdzono powiększenia obwodowych węzłów chłonnych; w dołach pachowych palpacyjnie był wyczuwalny naciek w tkance podskórnej. W badaniu CT stwierdzano: niewielką ilość płynu (15 mm) w prawej jamie opłucnowej, w osierdziu, w jamie otrzewnowej; powiększoną wątrobę (190 mm); granicznej wielkości śledzionę (125 mm). Nie uwidoczniło limfadenopatii ani opisywanych wcześniej nacieków w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej. W morfologii krwi obwodowej

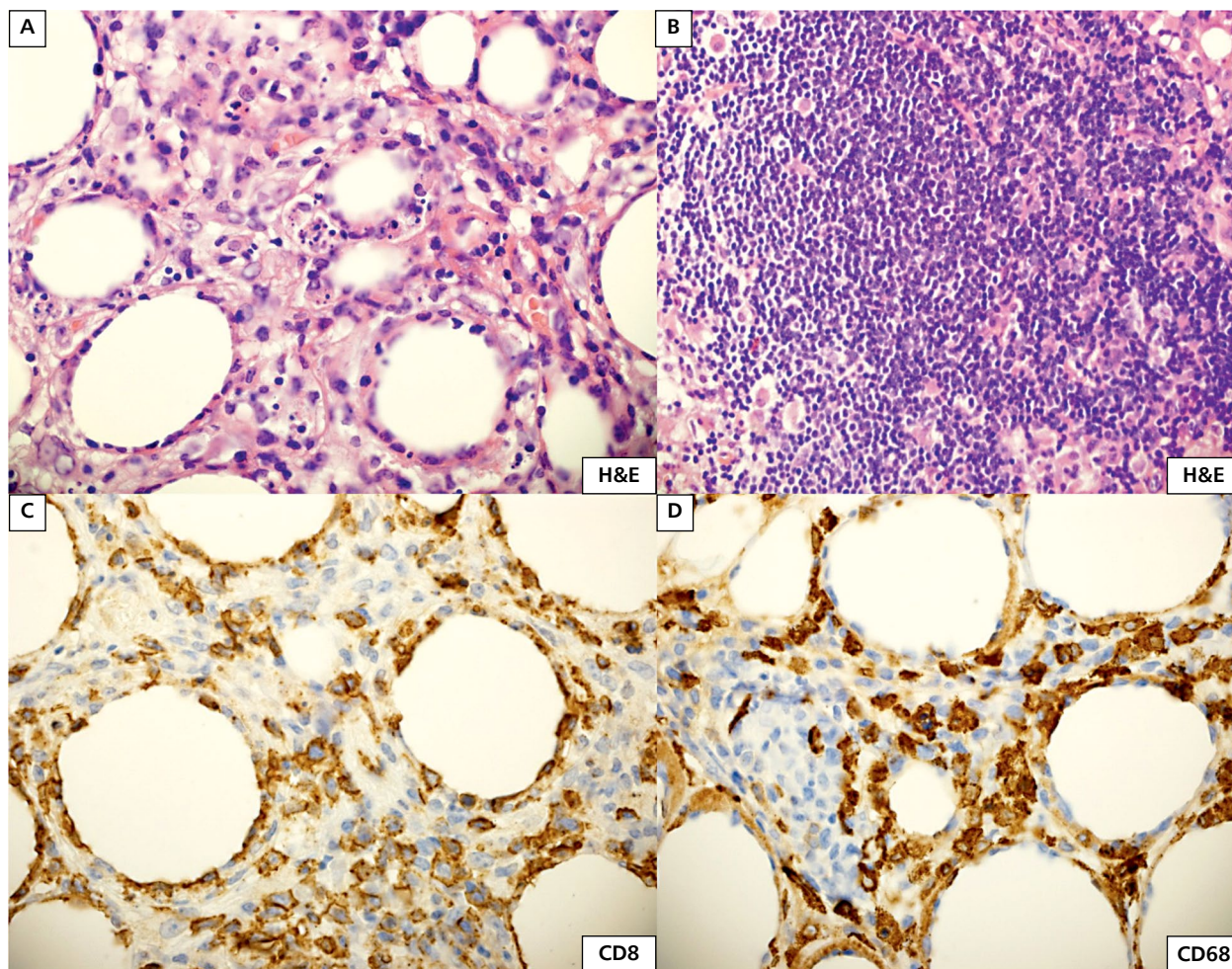
nadal stwierdzano umiarkowaną leukopenię (WBC 3,1 G/l) z przewagą neutrofilów (2,4 G/l) oraz nieznaczną niedokrwistość mikrocytową (stężenie hemoglobiny [Hb] 11,4 g/dl, średnia objętość krwinki [MCV, *mean corpuscular volume*] 80 fl). W badaniach biochemicznych obserwowano umiarkowane podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia CRP, znacznie zwiększone aktywność LDH (1800–4600 j./l) i stężenie ferrytyny (11 000–27 000 ng/ml) oraz obniżone stężenie haptoglobiny. Stężenie triglicerydów wynosiło 304 mg/dl. W badaniach układu krzepnięcia obserwowano podwyższone do 5,5 g/l stężenie fibrynogeny. Wyniki badań przesiewowych w kierunku chorób układowych tkanki łącznej, tj. przeciwciał antycytoplazmatycznych (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) i antycytrulinowych (anty-CCP [*cyclic citrullinated peptide*]), były negatywne, przeciwciała przeciwjądrowe (ANA, *anti-nuclear antibodies*) występowały w granicznym mianie 1:100. Wykluczono aktywne infekcje bakteryjną, grzybiczą i wirusową. Wykonano badania cytologiczne i immunofenotypowe oraz trepanobiopsję szpiku, w których nie stwierdzono istotnych odchyłeń, w tym cech hemofagocytozy.

W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej opisano mierne powiększenie śledziony (158 mm) oraz powiększenie wątroby (185 mm) w wymiarze podłużnym prawego płata. W Pracowni Patomorfologii IHT ponownie oceniono preparaty z wycinków z krezki i węzłów chłonnych pobranych wcześniej. Ze względu na trudności interpretacyjne nie można było jednoznacznie potwierdzić ani wykluczyć T-NHL. Immunohistochemicznie i klinicznie obraz mógł odpowiadać podskórnemu chłoniakowi T-komórkowemu o typie *panniculitis-like* (SPTCL, *subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*) z nietypową lokalizacją w tkance tłuszczowej krezki. Z materiału archiwalnego z bloczków parafinowych nie udało się wykonać badania klonalnej rearanżacji genów kodujących receptor T-komórkowy (TCR, *T-cell receptor*), a wynik badania wykonanego z aspiratu szpiku kostnego był negatywny. Dodatkowo pobrano wycinki skóry i tkanki podskórnej z okolicy lewego dołu pachowego, w którym w badaniu histopatologicznym obraz był podobny do obserwowanego we wcześniejszych wycinkach. W podskórnej tkance tłuszczowej widoczne były nacieki z małych i średniej wielkości limfocytów T o fenotypie CD3+, CD8+, CD4–, CD7+, CD5+/- z tapetowaniem adipocytów. Towarzystwiły im liczne makrofagi (CD163+) fagocytujące *debris* komórkowe i erytrocyty oraz dość liczne komórki plazmatyczne (ryc. 1).

W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę chłoniaka z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej oraz zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej spotykane w chorobach autoimmunizacyjnych. W badanym materiale nie wykazano rearanżacji genów kodujących TCR, co wskazywało raczej na poliklonalny/odczynowy charakter obserwowanych zmian naciekowych.

Przebieg kliniczny i wyniki badań dodatkowych, w tym histopatologicznych i genetycznych, nie pozwalały na jednoznaczne rozpoznanie ani T-NHL ani układowej choroby tkanki łącznej. Z powodu obecności płynu w jamach surowicznych, bólu gardła, stanów gorączkowych, osutki na skórze w czasie gorączki i bólów stawów skokowych oraz znacznie podwyższonego stężenia ferrytyny w różnicowaniu brano pod uwagę chorobę Stilla. Zdecydowano o włączeniu metylprednizolonu — początkowo w dawce 250 mg/dobę, a następnie 100 mg/dobę. Po 2 tygodniach uzyskano ustąpienie gorączki, znaczne zmniejszenie się ilości płynu w jamie otrzewnej, regresję nacieków w tkance podskórnej w dołach pachowych oraz obniżenie wykładników stanu zapalnego. Chorego zakwalifikowano do dalszej obserwacji w kierunku T-NHL lub niesklasyfikowanej choroby tkanki łącznej i wypisano z zaleceniem kontynuacji steroidoterapii — prednizonu w dawce 60 mg/dobę.

Chorego przyjęto ponownie do Kliniki Hematologii IHT w październiku 2012 roku z powodu utrzymującej się od około 2 tygodni wysokiej gorączki, sięgającej nawet 42°C, mimo kontynuacji leczenia prednizonem w niezmienionej dawce 60 mg/dobę. Przy przyjęciu pacjent zgłaszał ból gardła, nudności i wymioty. W badaniu przedmiotowym stwierdzono zaczerwienione, powiększone migdałki z nalotami ropnymi. Z wymazu z gardła, nosa oraz posiewu krwi wyhodowano *Staphylococcus aureus* MRSA (*methicillin resistance among Staphylococcus aureus*). U pacjenta zastosowano celowaną antybiotykoterapię i uzyskano ustąpienie gorączki. Utrzymano steroidoterapię metylprednizolonem w dawce 50 mg/dobę. W wykonanym badaniu CT obserwowano obraz podobny do wyniku z sierpnia 2012 roku, z utrzymującym się powiększeniem wątroby, śledziony, naciekami w tkankach miękkich obu dołów pachowych i zwiększoną gęstością w otrzewnej tkance tłuszczowej. Ponownie wykonano badania cytologiczne i immunofenotypowe szpiku, nie stwierdzając cech nowotworu układu chłonnego. Po krótkotrwałej poprawie i ustąpieniu objawów klinicznych stan chorego uległ pogorszeniu. Nastąpił wzrost temperatury do 40°C przy jałowych posiewach krwi. W badaniach dodatkowych



Rycina 1A–D. Nacieki limfohistiocytarne w tkance tłuszczowej: **A.** Nacieki z limfocytów i makrofagów fagocytujących *debris* komórkowe, widoczne tapetowanie komórek tłuszczowych przez limfocyty; **B.** Grudka chłonna; **C.** Limfocyty T wykazujące ekspresję CD8; **D.** Liczne makrofagi (CD68+) w naciekach. Barwienie hematoksyliną i eozyną (H&E) (**A** i **B**), barwienie *EnVision* (**C** i **D**), powiększenie 400 ×

Figure 1A–D. Lymphohistiocytic infiltration in adipose tissue: **A.** Lymphocytes and macrophages containing apoptotic debris; lymphocytes surround fat cells; **B.** Lymphoid nodule; **C.** Lymphocytes T with expression CD8; **D.** Numerous macrophages (CD68+) inside the infiltration. Hematoxylin & eosin staining (H&E) (**A** and **B**), *EnVision* staining (**C** and **D**), magnification 400 ×

obserwowano pogłębiającą się leukopenię (1,27 G/l) z neutropenią (0,7 G/l), niedokrwistość (Hb 10,4 g/dl), podwyższoną aktywność transaminaz (aminotransferazy asparaginianowej [AST, *aspartate aminotransferase*] 273 j./l, aminotransferazy alaninowej [ALT, *alanine aminotransferase*] 163 j./l), LDH (6777 j./l), stężenie triglicerydów (304 mg/dl), obniżone stężenie fibrynogenu (0,5 g/l), wysokie stężenie ferrytyny (32608 ng/ml). Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych, tj. splenomegalii, neutropenii, hiperferrytynemii, hipofibrynogemii, hipertriglicerydemii, rozpoznano HLH. Rozpoczęto leczenie chorego według programu HLH-1994 (10 podań etopozydu

w dawce 150 mg/m² dożylnie (*i.v.*, *intravenous*), deksametazon 10 mg/m² *i.v.* przez pierwsze 2 tygodnie, następnie w zmniejszonych dawkach przez kolejne 6 tygodni oraz 6 mg/kg mc. CsA w 2 dawkach podzielonych/d. od 9. tygodnia leczenia z dostosowaniem dawki, tak aby utrzymać stężenie cyklosporyny w surowicy wynoszące 200 ng/ml). Wykluczono zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), tj. nie stwierdzono istotnych odchyień w badaniu neurologicznym, w badaniu immunofenotypowym płynu mózgowo-rdzeniowego ani w badaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). Po wdrożeniu leczenia obserwowano stopniową poprawę stanu

ogólnego chorego. Uzyskano ustąpienie stanów gorączkowych, normalizację aktywności enzymów wątrobowych, stężenia fibrynogenu, zmniejszenie stężenia ferrytyny oraz poprawę morfologii krwi. Leczenie CsA kontynuowano ambulatoryjnie. W kolejnych ocenach w Klinice w styczniu i maju 2013 roku oraz w trakcie kolejnych wizyt w Poradni Hematologicznej IHT stwierdzano prawidłowe parametry morfologii krwi obwodowej, stężenia ferrytyny i fibrynogenu, nieznacznie podwyższoną aktywność transaminaz i LDH. Ostatecznie wykluczono obecność nowotworu układu chłonnego. W styczniu 2014 roku zakończono leczenie CsA, a pacjent pozostawał pod obserwacją w Poradni Hematologicznej IHT.

Po upływie roku, tj. w styczniu 2015 roku, chory wymagał ponownej hospitalizacji z powodu stanów gorączkowych do 40°C niepoddających się leczeniu doustnym antybiotykiem. Przy przyjęciu do Kliniki Hematologii IHT chory był w dobrym stanie ogólnym. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzano istotnych odchyłeń od stanu prawidłowego. Wyniki badań dodatkowych odpowiadały nawrotowi HLH: WBC 2,01 G/l, liczba neutrofilów 1,12 G/l, stężenie Hb 13,3 g/dl, liczba płytek krwi 248 G/l, stężenie triglicerydów 466 mg/dl, stężenie ferrytyny 7285 ng/ml, stężenie fibrynogenu 0,63 g/l. W USG jamy brzusznej zobrazowano powiększenie śledziony (165 mm). Ponadto stwierdzono wzrost aktywności enzymów wątrobowych: ALT 116 j./l, AST 120 j./l, LDH 2785 j./l. Przeprowadzono ponowną diagnostykę w kierunku nowotworów układu chłonnego (CT, trepanobiopsja, cytometria przepływową, klonalność limfocytów T), ale wyniki badań nie potwierdziły ich obecności. W posiewach krwi wyhodowano *Staphylococcus hominis*. Mimo zastosowania celowanej antybiotykoterapii utrzymywały się stany gorączkowe i obserwowano narastanie cech HLH. Zdecydowano o powtórny wdrożeniu leczenia według programu HLH-1994 i jednocześnie kontynuowano antybiotykoterapię, leczenie przeciwgrzybicze, stosowano czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) i immunoglobuliny dożylnie (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) oraz wyrównywano zaburzenia krzepnięcia. W kolejnych dniach obserwowano stopniowy spadek gorączki, obniżenie wskaźników zapalnych i poprawę parametrów krzepnięcia. Leczenie było powikłane zapaleniem błon śluzowych jamy ustnej, wzrostem ciśnienia tętniczego wymagającym stosowania leków hipotensyjnych oraz zaburzeniami lipidowymi. Z powodu nawrotowego charakteru HLH chorego zakwalifikowano do procedury allo-HSCT. Z po-

wodu braku dawcy rodzinnego w marcu 2015 roku rozpoczęto poszukiwania dawcy niespokrewnionego, którego w pełni dobrano w zakresie zgodności ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) na początku maja 2015 roku.

W kwietniu 2015 roku rozpoznano u chorego kolejny nawrót HLH z typowymi objawami klinicznymi i odchyleniami w badaniach dodatkowych. W kilkakrotnie wykonywanych posiewach krwi nie obserwowano wzrostu bakterii ani grzybów. Ze względu na towarzyszące cechy znacznego uszkodzenia wątroby (ALT 732 j./l, AST 548 j./l) odstawiono leki potencjalnie hepatotoksyczne, w tym CsA. Ponownie rozpoczęto leczenie według programu HLH-1994, z pominięciem CsA, uzyskując ustąpienie gorączki oraz normalizację wskaźników laboratoryjnych HLH. Chorego w dobrym stanie ogólnym wypisano do domu pod koniec maja 2015 roku.

8 czerwca 2015 roku pacjent został przyjęty do Kliniki Transplantacji Komórek Krwiotwórczych IHT w celu wykonania allo-HSCT od w pełni zgodnego w zakresie HLA dawcy polskiego. Dawcą był 39-letni mężczyzna identyczny z biorcą pod względem grup krwi oraz statusu serologicznego wirusa cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) (zarówno u biorcy, jak i dawcy były obecne przeciwciała anti-CMV w klasie IgG). Chorego poddano kondycjonowaniu składającemu się fludarabiny w dawce 150 mg/m² podawanej przezskórnie (*p.c.*, *percutaneous*), melfalanu w dawce 140 mg/m² *p.c.*, cyklofosfamidu w dawce 30 mg/kg mc. oraz globuliny antylimfocytowej (tymoglobuliny) w dawce 4,5 mg/kg mc. Szpik kostny, w ilości 3,2 × 10⁸ komórek jednojądrzastych, zawierający 1,6 × 10⁶ komórek CD34+/kg mc., przeszczepiono 17 czerwca 2015 roku. Jako profilaktykę choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) stosowano metotreksat (MTX) oraz CsA w standardowych dawkach. Wszczepienie wspomagane filgrastimem osiągnięto w +15. dobie po transplantacji. W +14. dobie po przeszczepieniu wystąpił krwimocz z nasilonymi dolegliwościami bólowymi przy mikcji. W USG uwidoczniono pogrubiłą ścianę pęcherza z obecnością skrzepów krwi w jego świetle. Chory wymagał stosowania narkotycznych leków przeciwbólowych oraz forsowanej diurezy z założeniem trójdrożnego cewnika do pęcherza i płukaniem solą fizjologiczną. Jednocześnie wystąpiły stany gorączkowe do 38,6°C. W badaniach diagnostycznych wykluczono bakteryjne zakażenie dróg moczowych, stwierdzono natomiast obecność DNA wirusa BK (BKV, *BK virus*) oraz DNA adenowirusa (ADV, *adenovirus*) w próbkach moczu oraz krwi. Wdrożono leczenie

cydofowirem w dawce 5 mg/kg mc. wraz z probenecydem co 7 dni. Całkowite ustąpienie stanów gorączkowych osiągnięto po tygodniu od podania pierwszej dawki leku przeciwwirusowego. Zmniejszenie nasilenia krwimoczu i dolegliwości bólowych zaobserwowano dopiero po 4. dawce cydofowiru. W +46. dobie po transplantacji wykonano badanie chimeryzmu hematopoetycznego metodą polimerazy łańcuchowej (PCR, *polymerase chain reaction*) służącej do oceny sekwencji mikrosatelitarnych, nazywane krótkimi tandemowymi powtórzeniami (STR, *short tandem repeats*) w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej, które ujawniło 56% DNA dawcy. Z tego powodu oraz utrzymywania się zapalenia pęcherza o etiologii ADV/BKV zdecydowano o wstrzymaniu leczenia immunosupresyjnego CsA. W efekcie całkowite ustąpienie objawów zapalenia pęcherza uzyskano po kolejnych 13 dniach. Chorego wypisano do domu w dobrym stanie ogólnym w +64. dobie po transplantacji. W +84. dobie, podczas wizyty kontrolnej w Poradni Potransplantacyjnej IHT, rozpoznano ostrą GvHD o manifestacji wyłącznie skórnej o typie wysypki plamisto-grudkowej z zajęciem około 50% powierzchni ciała. Wdrożono leczenie ambulatoryjne metylprednizolonem w dawce 1 mg/kg mc. z szybkim ustąpieniem objawów i całkowitym odstawieniem po 6 tygodniach. W badaniach kontrolnych w +100. dobie po allo-HSCT oraz kolejnych, powtarzanych co 3 miesiące, obserwowano pełną regenerację hematologiczną oraz 100-procentowy chimeryzm dawcy w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Obecnie, 20 miesięcy po allo-HSCT, pacjent pozostaje w remisji HLH, bez objawów niepożądanych związanych z przeszczepieniem i od niemal roku kontynuuje pracę zawodową.

Dyskusja

Prezentowany przypadek jest przykładem sHLH najprawdopodobniej wywołanej zakażeniem bakteryjnym. W trakcie pierwszej hospitalizacji nie rozpoznano u chorego HLH; nie było spełnionych co najmniej 5 z 8 kryteriów według *Histiocyte Society*. Celem prowadzonej diagnostyki było przede wszystkim wykluczenie lub potwierdzenie T-NHL albo choroby autoimmunizacyjnej. Chociaż pacjent został przyjęty do IHT ze stanami gorączkowymi, to od wielu dni otrzymywał szerokospektralną antybiotykoterapię, co najprawdopodobniej było przyczyną negatywnych wyników badań mikrobiologicznych. Dopiero w trakcie drugiej hospitalizacji potwierdzono rozpoznanie HLH, wykryto obecność *Staphylococcus aureus* MRSA w górnych drogach

oddechowych i we krwi, co uznano za prawdopodobny czynnik etiologiczny HLH.

W sHLH kluczowe jest ustalenie przyczyny. Wtórna postać HLH najczęściej występuje w przebiegu takich chorób nowotworowych, jak NHL i białaczki z komórek T/NK, chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) i ostre białaczki szpikowe [10, 16].

Wśród sHLH indukowanej zakażeniami 40% stanowią infekcje wirusowe, najczęściej wirusem Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) i CMV, ale może również towarzyszyć zakażeniom ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), parwowirusem, wirusami zapalenia wątroby A i C, wirusem opryszczki pospolitej (HSV, *herpes simplex virus*), ludzkim wirusem opryszczki (HHV, *human herpesvirus*), grypy, różyczki i odry. Wśród infekcji bakteryjnych połowę przypadków sHLH stwierdza się w zakażeniach *Mycobacterium sp.*, w pozostałych najczęściej czynnikiem etiologicznym jest zakażenie *Staphylococcus aureus* lub *Escherichia coli*. W przypadkach zakażeń grzybiczych sHLH częściej towarzyszy infekcjom *Histoplasma capsulatum* i *Pneumocystis species* [7, 14, 17]. W tabeli 2 przedstawiono czynniki etiologiczne mogące wywołać sHLH [14]. Należy podkreślić, że nawet w przypadku obecności infekcji pacjent wymaga szczegółowej diagnostyki wykluczającej chorobę nowotworową, jak to miało miejsce w prezentowanym przypadku.

Wtórna HLH jako MAS najczęściej towarzyszy takim chorobom autoimmunizacyjnym, jak młodzieńcze zapalenie stawów (50% przypadków), SLE (22%), choroba Still'a (9%), choroba Kawasaki (6%) i pojedynczym przypadkom zapalenia skórno-mięśniowego, twardziny układowej i mieszanej choroby tkanki łącznej [8, 9]. Warto podkreślić, że prawie połowa pacjentów, u których rozwinęła się sHLH, była w stanie immunosupresji (leczenie immunosupresyjne, zakażenie HIV) [18].

Patomorfologiczna diagnostyka różnicowa między SPTCL i zapaleniem tkanki podskórnej w chorobach autoimmunizacyjnych jest trudna, a w niektórych przypadkach niemożliwa. Sugeruje się, że te dwie choroby stanowią spektrum dyskrazji z limfocytów T typu zapalenia tkanki podskórnej. Obecność pasmowatych nacieków z pleomorficznych cytotoksycznych limfocytów T i wysoki indeks proliferacyjny są cechami SPTCL, natomiast obecność nacieków z komórek plazmatycznych, grudek chłonnych oraz plazmocytydnych komórek dendrytycznych przemawia raczej za rozpoznaniem zmian zapalnych. Potwierdzenie

Tabela 2. Przyczyny wtórnej limfohistiocytozy hemofagocytarnej (źródło [14])

Table 2. Causes of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (source [14])

Infekcyjne
Wirusowe: z grupy herpes (EBV, CMV, HHV-8, HSV), HIV, HTLV, adenowirus, wirusy zapalenia wątroby (HAV, HBV, HCV), parwowirus B19, wirusy grypy, H1N1, odry, świnki, różyczki enterowirus, flawiwirus (gorączka denga), hantawirus
Bakteryjne: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Chlamydia spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Rickettsia spp.</i> , <i>Brucella spp.</i> , <i>Ehrlichia spp.</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Pasożytnicze: <i>Leishmania spp.</i> , <i>Plasmodium spp. (vivax, falciparum)</i> , <i>Toxoplasma spp.</i> , <i>Strongyloides spp.</i> , <i>Spirochetes spp.</i> , <i>Babesia spp.</i>
Grzybicze: <i>Candida spp.</i> , <i>Cryptococcus spp.</i> , <i>Pneumocystis spp.</i> , <i>Histoplasma spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Fusarium spp.</i>
Związane z chorobą nowotworową
Hematologiczne: chłoniaki (z limfocytów T/NK, z obwodowych limfocytów T, anaplastyczny, klasyczny chłoniak Hodgkina, z komórek B), ostre białaczki, szpiczak plazmocytowy
Niehematologiczne: rak wątrobowokomórkowy, rak prostaty, rak płuc
Związane z chorobą autoimmunizacyjną — zespół aktywacji makrofagów (MAS)
Młodzieńcze zapalenie stawów, choroba Stilla, toczeń układowy, choroba Kawasaki, reumatoidalne zapalenie stawów, seronegatywne zapalenie stawów
Inne: leki, ciąża, zabiegi operacyjne, hemodializy, szczeniemia, wrzodziejące zapalenie jelita grubego

EBV (Epstein-Barr virus) — wirus Epstein-Barr; CMV (cytomegalovirus) — wirus cytomegalii; HHV-8 (human herpesvirus 8) — ludzki wirus opryszczki typu 8; HSV (herpes simplex virus) — wirus opryszczki pospolitej; HIV (human immunodeficiency virus) — ludzki wirus nabytej niedoboru odporności; HTLV (human T-cell leukemia/lymphoma virus) — ludzki wirus białaczki z komórek T; HAV (hepatitis A virus) — wirus zapalenia wątroby typu A; HBV (hepatitis B virus) — wirus zapalenia wątroby typu B; HCV (hepatitis C virus) — wirus zapalenia wątroby typu C; NK (natural killers) — komórki naturalnej cytotoxiczności; MAS — macrophage activation syndrome

klonalnej rearanzacji genów TCR silnie przemawia za rozpoznaniem chłoniaka. W obu jednostkach może występować zespół hemofagocyтары [19–21].

Objawy, które sugerowały rozpoznanie sHLH u opisanego chorego, to przede wszystkim uporczywa gorączka, będąca wynikiem wysokich stężeń interleukin (IL) prozapalnych, zapalenie wątroby spowodowane nacieczeniem narządu przez makrofagi i limfocyty, a manifestujące się podwyższonymi wartościami transaminaz oraz znacznie podwyższone stężenie ferrytyny (> 30 000 ng/ml), będące wynikiem wychwytywania hemu przez zaktywowane makrofagi [22]. Wysokie stężenie ferrytyny, przekraczające 10 000 ng/ml, charakteryzuje się wysoką czułością (90%) i specyficznością (96%) w HLH [23, 24], natomiast prawidłowe stężenie ferrytyny wykazuje najwyższą negatywną wartość predykcyjną w tej chorobie [25]. Kolejne kryteria HLH, które spełniał pacjent, to hipertriglicydemia, wtórna do zmniejszenia aktywności lipazy lipoproteinowej pod wpływem czynnika martwicy nowotworów α (TNF α , tumor necrosis factor α), hipofibrynogenemia, powstała w wyniku aktywacji fibrynolizy przez uwalniany z makrofagów aktywator plazminogenu, oraz dwuukładowa cytopenia (neutropenia i małopłytkowość), spowodowana działaniem cytokin, takich jak TNF α i interferon γ (IFN γ). W aspiracie szpiku nie stwierdzono obecności hemofagocytozy, ale nie wyklucza to rozpoznania HLH. Obecność hemofagocytozy jako

markera HLH ma niską czułość i swoistość, dotyczy tylko 60% chorych i może też występować w innych stanach chorobowych [26–28]. Podczas diagnostyki chorego nie było możliwości oznaczenia stężenia rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sCD25), aktywności komórek NK ani wykonania badań genetycznych na obecność znanych mutacji występujących w pierwotnej HLH. Badania sCD25 czy test uwalniania radioaktywnego chromu (^{51}Cr), służącego do oceny aktywności komórek NK, są dostępne tylko w wyskospecjalistycznych laboratoriach [14]. U chorego nie obserwowano objawów neurologicznych; badanie płynu mózgowo-rdzeniowego i MRI mózgu nie wskazywały na zajęcie OUN. Nacieczenie OUN przez limfocyty i histiocyty oraz hemofagocytoza mogą wystąpić w 20–50% przypadków HLH [29].

Rozpoznanie HLH wymaga dużego doświadczenia klinicznego. Jak już wspomniano, objawy i kryteria diagnostyczne HLH mogą być podobne do objawów występujących w nowotworach układu chłonnego, w zespole ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS, systemic inflammatory response syndrome), w posocznicy czy w zespole niewydolności wielonarządowej (MODS, multiorgan dysfunction syndrome). Dlatego decyzja o rozpoznaniu i rozpoczęciu leczenia jest oparta raczej na „mocnym” podejrzeniu klinicznym z wykluczeniem innych schorzeń niż na jednoznacznych dowodach. Oczekiwanie na wyniki badań nie powinno

Tabela 3. Protokół leczenia HLH-1994 według *Histiocyte Society* (źródło [11])**Table 3.** The treatment protocol for HLH-1994 according to the *Histiocyte Society* (source [11])

Leczenie indukujące 1.–8. tydzień
Etopozyd 150 mg/m ² 2 razy/tydzień przez 2 tygodnie, a następnie raz/tydzień (w sumie 10 dawek)
Deksametazon 10 mg/m ² /d. 1.–2. tydzień, następnie 5 mg/m ² /d. 3.–4. tydzień, 2,5 mg/m ² /d. 5.–6. tydzień, 1,25 mg/m ² 7. tydzień, w 8. tygodniu zmniejszać dawkę — aż do odstawienia
Leczenie podtrzymujące od 9. tygodnia
Pulsy deksametazonu 10 mg/m ² przez 3 dni co drugi tydzień, na zmianę z etopozydem w dawce 150 mg/m ² /tydzień co drugi tydzień
Cyklosporyna doustnie codziennie od 9. tygodnia; docelowe stężenie leku 200 µg/l
Leczenie dokanałowe: tylko w przypadku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego — metotreksat dokanałowo raz/tydzień do czasu wycofania objawów
Zaleca się profilaktyczne leczenie przeciwgrzybicze w trakcie leczenia indukującego deksametazonem oraz kotrimoksazol 3 razy w tygodniu jako profilatykę <i>Pneumocystis jiroveci</i>

opóźnić wdrożenia właściwej terapii. Niezwykle ważne jest, aby leczenie rozpocząć zanim hiper-cytokinemia spowoduje nieodwracalne zmiany w narządach.

Terapia HLH powinna jednocześnie obejmować intensywne leczenie objawowe związane z ciężkością stanu ogólnego, leczenie eliminujące czynnik wywołujący sHLH lub chorobę podstawową oraz supresję nadmiernej reakcji zapalnej [28]. W leczeniu objawowym stosuje się przede wszystkim przetoczenia preparatów krwiopochodnych i koncentratów czynników krzepnięcia w przypadku wystąpienia koagulopatii i małopłytkowości, profilaktykę przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą, leczenie wtórnych zakażeń, wyrównywanie zaburzeń wodno-elektrolitowych i metabolicznych oraz intensywną terapię w przypadkach niewydolności oddechowej, krążenia, nerek i wątroby. Należy pamiętać, że użycie czynników wzrostu, takich jak G-CSF, w aktywnej HLH może zaostrzyć przebieg choroby [28, 30].

Jak pokazał przebieg kliniczny sHLH w przypadku opisanego chorego, antybiotykoterapia i eliminacja czynnika infekcyjnego nie wystarczają do wygaszenia nadmiernej odpowiedzi immunologicznej. Przyczyną nieprawidłowej reakcji zapalnej są zaburzenia funkcji komórek NK i limfocytów T, dlatego też postępowanie terapeutyczne obejmuje głównie immunomodulacyjne i cytotoksyczne oddziaływania na te komórki. Nie ma perspektywnych badań dotyczących leczenia HLH u osób dorosłych. Schematy leczenia opracowane przez Francuską Grupę Pediatryczną HLH [31] czy międzynarodową grupę badawczą *Histiocyte Society* dotyczyły pacjentów pediatrycznych, u których najczęściej występuje postać FLH.

Francuska Grupa Pediatryczna HLH zaleca przede wszystkim leczenie immunosupresyjne

obejmujące stosowanie metylprednizolonu w dawce początkowej od 2 do 5 mg/kg mc., następnie zmniejszanej w ciągu 2 tygodni, króliczej surowicy antytymocytarnej (ATG, *antithymocyte globulin*) w dawce 10 mg/kg mc. przez 5 dni oraz CsA od 16. dnia w dawce 150–200 ng/ml, pod kontrolą stężenia leku w surowicy, i później jako leczenia podtrzymującego. W przypadku zajęcia OUN podaje się MTX dokanałowo (*i.t.*, *intrathecal*) raz w tygodniu w dawce zależnej od wieku pacjenta przez 5–6 tygodni [31].

Schematem, który wykorzystano w leczeniu opisanego pacjenta, jest protokół HLH-1994 opracowany przez *Histiocyte Society* (tab. 3). Podstawowa terapia HLH obejmuje leczenie etopozydem w połączeniu z deksametazonem i CsA [11]. Etopozyd jest inhibitorem topoizomerazy II i w selektywny sposób usuwa limfocyty T, prowadząc do supresji cytokin prozapalnych i poprawy przeżycia w HLH. Johnson i wsp. uważają, że to właśnie deplecja limfocytów T, a nie zahamowanie ich aktywacji, jest najbardziej efektywnym mechanizmem leczenia HLH [32]. Potwierdzają to Imashuku i wsp., którzy wykazali, że u pacjentów z HLH indukowanym przez infekcję EBV leczonych glikokortykosteroidami, immunoglobulinami, CsA lub kombinacją tych leków wskaźniki przeżycia były znacząco gorsze niż u chorych otrzymujących etopozyd [33]. Mimo potencjalnego ryzyka włączenie etopozydu na wczesnym etapie HLH dodatkowo jeszcze poprawiało wskaźniki przeżycia tych chorych [33].

Należy jednak podkreślić, że nie oceniano skuteczności ani toksyczności schematów HLH-1994 i HLH-2004 u osób dorosłych. Ze względu na większą neurotoksyczność CsA u dorosłych chorych [34] La Rosée i wsp. twierdzą, że w tej grupie schemat HLH-1994 może być korzystniejszy,

ponieważ CsA nie podaje się w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia, jak to ma miejsce w przypadku schematu HLH-2004 [35]. Z tego powodu u opisanego chorego zastosowano schemat HLH-1994.

Dostosowanie dawki do wieku pacjenta dotyczy też etopozydu. Zmniejszenie dawki do 100 mg/m², a nawet 50 mg/m² u pacjentów starszych jest uzasadnione przedłużonym działaniem mielosupresyjnym etopozydu i wzrostem ryzyka wtórnych infekcji. W przypadku nasilonych objawów cholestazy dawkę należy zmniejszyć nawet o 50–75%. Redukcja dawki obowiązuje również w przypadku niewydolności nerek. Jeśli klirens kreatyniny (CrCl, *creatinine clearance*) wynosi poniżej 50 ml/min, to dawkę należy ograniczyć o 25%, a jeśli CrCl utrzymuje się poniżej 15 ml/min — to o 50% [33, 35].

Zastosowanie IVIG w leczeniu HLH jest nie tylko częścią leczenia hamującego nadmierną reakcję zapalną, ale również wspomaga upośledzoną w tej chorobie odporność humoralną. Dożylnie immunoglobuliny powinny być stosowane raczej w większych dawkach immunosupresyjnych, tj. 1–2 g/kg mc. przez 2–3 dni. U pacjentów z przemijającymi epizodami HLH indukowanymi infekcją pulsy IVIG w dawce 0,5 g/kg mc. z glikokortykosteroidami stosowane w leczeniu podtrzymującym często pozwalają na zahamowanie HLH.

W prezentowanym przypadku nie podawano MTX *i.t.*, ponieważ nie obserwowano cech zajęcia OUN w badaniu klinicznym, w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego ani MRI mózgu. Nie ma danych wskazujących na konieczność podawania MTX *i.t.* dorosłym pacjentom bez objawów neurologicznych.

Dla wielu chorych jedynym skutecznym postępowaniem leczniczym jest procedura allo-HSCT. Pierwszy opis allo-HSCT u chorego z HLH pochodzi z 1986 roku [36]. Jest to leczenie z wyboru u pacjentów z rozpoznaniem FLH, u których poprawę po leczeniu konwencjonalnym można uzyskać jedynie na krótki okres, a wrodzony defekt genetyczny determinuje pewność nawrotu i niekorzystne rokowanie. U pacjentów z nabytą postacią HLH procedura allo-HSCT jest wskazana w przypadku braku CR po 8 tygodniach leczenia oraz w przypadku nawrotu HLH. Transplantacja w aktywnej fazie HLH jest przeciwwskazana z powodu bardzo dużego ryzyka powikłań, w tym GvHD oraz braku wszczepienia sięgającego nawet 22% [28, 37]. U opisywanego chorego allo-HSCT przeprowadzono w okresie trzeciej remisji.

Brakuje ścisłych danych epidemiologicznych wskazujących na odsetek trwałych wyleczeń nabytej postaci HLH z zastosowaniem terapii konwen-

cjonalnej, ale szacunkowe dane wskazują, że nie przekracza on 50–60%. Dlatego jest uzasadnione poszukiwanie potencjalnego dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego jak najwcześniej po ustaleniu rozpoznania [38]. W przypadku opisanego chorego poszukiwania wdrożono w okresie nawrotu, ponieważ pierwotna manifestacja HLH nie spełniała wszystkich kryteriów rozpoznania choroby. Potrzebę wczesnego poszukiwania dawcy potwierdza przebieg kliniczny u chorego. Bardzo szybko doszło u niego do kolejnego nawrotu HLH — już bez ewidentnego czynnika sprawczego. Intensyfikacja leczenia umożliwiła bezpieczne przeprowadzenie u chorego procedury allo-HSCT po uzyskaniu kolejnej remisji. W kondycjonowaniu przed transplantacją u pacjenta zastosowano schemat o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*). Jest to postępowanie zalecane, ponieważ istotnie poprawia długotrwałe OS chorych w porównaniu z kondycjonowaniem mieloablacyjnym, zwiększając je z 43% do nawet 95% [39]. Jednak w populacji chorych poddanych RIC istotnymi problemami klinicznymi pozostają utrzymywanie się mieszanego chimeryzmu hematopoetycznego po allo-HSCT i utrata przeszczepu [39]. Dlatego w przypadku omawianego pacjenta klasyczny schemat RIC, złożony z fludarabiny, melfalanu i ATG, uzupełniono o immunosupresyjną dawkę cyklofosfamidu. Mimo to w +46. dobie po allo-HSCT w badaniu chimeryzmu wykazano jedynie 56% DNA dawcy. W takich przypadkach zaprzestanie leczenia immunosupresyjnego jest jedną z zalecanych metod postępowania, co zastosowano u chorego z korzystnym efektem. Utrata chimeryzmu dawcy to czynnik ryzyka nawrotu HLH po allo-HSCT, co jest opisywane nawet u 8,8% chorych [40]. Dlatego wczesna interwencja terapeutyczna ma bardzo duże znaczenie. Największe zagrożenie nawrotami HLH obserwuje się u chorych do 100 dni po allo-HSCT, jednak są one obserwowane nawet do 180 dni po przeszczepieniu [41]. W okresie późniejszym ryzyko to staje się marginalne. W odniesieniu do opisywanego chorego daje to podstawy do stwierdzenia, że zastosowane leczenie wraz z allo-HSCT wiąże się z bardzo dobrym dalszym rokowaniem.

Podsumowanie

Limfohistiocytoza hemofagocytarna nie jest chorobą częstą, ale najprawdopodobniej zbyt rzadko rozpoznawaną. Jej diagnostyka jest trudna z powodu niskiej swoistości kryteriów klinicznych i laboratoryjnych oraz małej dostępności badań genetycznych (w przypadku podejrzenia pierwotnej

HLH) oraz testów o wyższej specyficzności, takich jak badanie sCD25 czy ocena aktywności komórek NK. Brak prospektywnych badań klinicznych u dorosłych chorych na HLH powoduje, że nie ma zaleceń dotyczących ich leczenia. Wydaje się, że proste przeniesienie schematów opracowanych dla dzieci może skutkować większą toksycznością leczenia. Zaprezentowany przypadek ilustruje, jakie trudności diagnostyczne występują u chorego na sHLH, wskazuje na skomplikowany i nawrotowy przebieg kliniczny tej choroby oraz na problemy w leczeniu i wygaszaniu nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej, wymagające intensywnego leczenia, w tym procedury allo-HSCT.

Należy podkreślić potrzebę dużej czujności klinicznej i uwzględniania możliwości wystąpienia HLH u chorych z gorączką, organomegalią i pancytopenią, ponieważ opóźnienie w rozpoznaniu i leczeniu w tym przypadku może doprowadzić do nieodwracalnej niewydolności wielonarządowej i/lub zgonu chorego. Niewątpliwie HLH wymaga dalszych badań nad jej patomechanizmem, ulepszenia metod diagnostycznych oraz określenia zaleceń dotyczących leczenia dorosłych chorych.

Piśmiennictwo

1. Janka G.E. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev. Med.* 2012; 63: 233–246.
2. Verbsky J.W., Grossman W.J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Ann. Med.* 2006; 38: 20–31.
3. Henter J.L., Elinder G., Söder O., Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr. Scand.* 1991; 80: 428–435.
4. Niece JA., Rogers ZR., Ahmad N., Langevin AM., McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race. *Pediatr. Blood Cancer* 2010; 54: 424–428.
5. Janka G.E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology* 2005; 10 (supl. 1): 104–107.
6. Parkih S.A., Kapoor P., Letendre L., Kumar S., Wolanskyj A.P. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89: 484–492.
7. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., López-Guillermo A., Khamashita M.A., Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383: 1503–1516.
8. Atteritano M., David A., Bagnato G. i wsp. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012; 16: 1414–1424.
9. Stabile A., Bertoni B., Ansuini V. i wsp. The clinical spectrum and treatment options of macrophage activation syndrome in the pediatric age. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2006; 10: 53–59.
10. Janka G., Imashuku S., Elinder G. i wsp. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes: secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1998; 12: 435–444.
11. Henter J.L., Samuelsson-Horne A., Arico M. i wsp. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 2367–2373.
12. Arico M., Janka G., Fischer A. i wsp. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996; 10: 197–203.
13. Buyse S., Teixeira L., Galicier L. i wsp. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 1695–1702.
14. Rosado F.G., Kim A.S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am. J. Clin. Pathol.* 2013; 139: 713–727.
15. Henter J.L., Horne A., Arico M. i wsp. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer* 2007; 48: 124–131.
16. Lehmborg K., Nichols K.E., Henter J.L. i wsp. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica* 2015; 100: 997–1004.
17. Roupheal N.G., Talati N.J., Vaughan C. i wsp. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect. Dis.* 2007; 7: 814–822.
18. Rivière S., Galicier L., Coppo P. i wsp. Hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am. J. Med.* 2014; 127: 1118–1125.
19. Magro C.M., Crowson A.N., Kovatich A.J., Burns F. Lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T-cell lymphoma: a spectrum of subcuticular T-cell lymphoid dyscrasia. *J. Cutan Pathol.* 2001; 28: 235–247.
20. Willemze R., Jansen P.M., Cerroni L. i wsp. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008; 111: 838–845.
21. Bosisio F., Boi S., Caputo V. i wsp. Lobular panniculitic infiltrates with overlapping histopathologic features of lupus panniculitis (lupus profundus) and subcutaneous T-cell lymphoma: a conceptual and practical dilemma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015; 39: 206–211.
22. George M.R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J. Blood Med.* 2014; 5: 69–86.
23. Allen C.E., Yu X., Kozinetz C.A., McClain K.L. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer* 2008; 50: 1227–1235.
24. Grangé S., Buchonnet G., Besnier E. i wsp. The use of ferritin to identify critically ill patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit. Care Med.* 2016; 44: e1045–e1053.
25. Nikiforow S., Berliner N. The unique aspects of presentation and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2015: 183–189.
26. Gupta A., Weitzman S., Aldelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer* 2008; 50: 192–194.
27. Strauss R., Neureiter D., Westenburger B. i wsp. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients — a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 1316–1321.
28. Schram A.M., Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood* 2015; 125: 2908–2914.
29. Fisman D.N. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg. Infect. Dis.* 2000; 6: 601–608.
30. Wang S., Degar B.A., Zieske A., Shafi NQ., Rose M.G. Hemophagocytosis exacerbated by G-CSF/GM-CSF treatment in a patient with myelodysplasia. *Am. J. Hematol.* 2004; 77: 391–396.

31. Stéphan J.L., Donadieu J., Ledeist F. i wsp. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids, and cyclosporin A. *Blood* 1993; 82: 2319–2323.
32. Johnson T.S., Terrell C.E., Millen S.H. i wsp. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J. Immunol.* 2014; 192: 84–91.
33. Imashuku S., Kuriyama K., Teramura T. i wsp. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2665–2673.
34. Thompson P.A., Allen C.E., Horton T. i wsp. Severe neurologic side effects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer* 2009; 52: 621–625.
35. La Rosée P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2015: 190–196.
36. Fischer A., Cerf-Bensussan N., Blanche S. i wsp. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *J. Pediatr.* 1986; 108: 267–270.
37. Ouachee-Chardin M., Elie C., de Saint Basile G. i wsp. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report on 48 patients. *Pediatrics* 2006; 117: e734–e750.
38. Jordan M.B., Allen C.E., Weitzman S., Filipovich A.H., McClain K.L. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118: 4041–4052.
39. Marsh R.A., Vaughn G., Kim M.O. i wsp. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2010; 116: 5824–5831.
40. Abdelkefi A., Ben Jamil W., Torjman L. i wsp. Hemophagocytic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective observational study. *Int. J. Hematol.* 2009; 98: 368–373.
41. Jordan M.B., Filipovich A.H. Hematopoietic cell transplantation for lymphohistiocytosis: a journey of a thousand miles with a single (big) step. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42: 433–437.