

Limfohistiocytoza hemofagocytarna — opis serii przypadków. Stężenie ferrytyny w surowicy jako wskaźnik skuteczności leczenia

Haemophagocytic lymphohistiocytosis: case series Serum ferritin level as an indicator of treatment effectiveness

Daria Majowicz^{ORCID}, Konrad Kostrzewa^{ORCID}, Tomasz Gromek, Bożena Sokołowska^{ORCID}, Marek Hus^{ORCID}

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Majowicz D, Kostrzewa K, Gromek T, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: case series. Serum ferritin level as an indicator of treatment effectiveness. *Hematol Clin Pract.* 2022; 13 (3–4): 130–137, DOI: 10.5603/HCPa2022.0015.

Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Wprowadzenie: Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH) jest chorobą związaną z nadmierną aktywacją układu odpornościowego. Charakteryzuje się brakiem aktywności komórek naturalnej toksyczności i niekontrolowaną aktywnością cytotoksycznych limfocytów T i makrofagów, z maszyną odpowiedzią cytokinową. Badanie cytologiczne może wykazać obecność hemofagocytów w różnych tkankach (np. szpiku). W badaniach laboratoryjnych często obserwuje się wyjątkowo duże stężenie ferrytyny. Ze względu na agresywny przebieg choroby śmiertelność jest niezwykle wysoka.

Opis przypadku: Przedstawiono opis 3 pacjentów z nabytą postacią HLH leczonych z powodzeniem w klinice hematoonkologii i transplantacji szpiku od września 2018 do kwietnia 2021 roku. W 1 przypadku HLH rozwinęła się w czasie ciąży. Pacjenta 2. początkowo hospitalizowano na oddziale intensywnej terapii, gdzie przeprowadzono 10 zabiegów plazmaferezy. U obojga chorych wkrótce po zastosowaniu leczenia według protokołu HLH-2004 uzyskano stabilizację stężenia ferrytyny i remisję choroby. U 3. pacjenta HLH wywołało zakażenie wirusem Epsteina-Bárr i koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2). W pierwszym etapie leczenia pacjent otrzymywał leki zgodnie z protokołem HLH-2004, ale stężenie ferrytyny w surowicy nie ulegało normalizacji. W trakcie leczenia doszło do ponownego zakażenia SARS-CoV-2. Ze względu na oporność na leczenie i brak możliwości kontynuacji terapii według protokołu HLH-2004 zdecydowano o rozpoczęciu leczenia ruksolitynibem, co spowodowało stabilizację stężenia ferrytyny w surowicy i poprawę stanu ogólnego. Pacjenta zakwalifikowano do allogenicznego przeszczepienia szpiku.

Podsumowanie: Limfohistiocytoza hemofagocytarna to trudny i interdyscyplinarny problem diagnostyczno-leczniczy. Konieczne jest poszerzanie wiedzy dotyczącej konieczności szybkiej i ukierunkowanej diagnostyki. Stężenie ferrytyny wydawało się szczególnie pomocnym parametrem laboratoryjnym, będącym czynnikiem predykcyjnym skuteczności leczenia. Właściwa diagnostyka i jak najwcześniejsze leczenie może uratować życie pacjenta.

Słowa kluczowe: limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH), hemofagocyty, ferrytyna w surowicy, EBV, SARS-CoV-2

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 179–187

Adres do korespondencji: Marek Hus, Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 11, 20–080 Lublin, tel. 81 534 54 68, faks 81 534 56 05, e-mail: markhus@o2.pl

Abstract

Introduction: *Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a medical condition associated with the over-activation of the immune system. HLH results from the inactivity of natural killer cells and uncontrolled activity of cytotoxic T lymphocytes and macrophages, with a massive cytokine response. Cytological examinations might show haemophagocytes in different tissues (e.g., bone marrow). Among laboratory findings especially (particularly) high ferritin level is often seen. Due to the aggressive course of the disease mortality rate is extremely high.*

Case report: *The study presented three patients with an acquired form of HLH treated successfully in the Haemato-Oncology Department from September 2018 to April 2021. In case 1 HLH developed during pregnancy. Patient 2 was first hospitalized in the Intensive Care Unit and 10 therapeutic plasma exchanges were carried out. In both patients, stabilization of ferritin levels and remission of the disease were achieved soon after the application of treatment according to the HLH-2004 protocol. Case 3 presents a patient in whom HLH was induced by Epstein-Barr virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infections. In the first stage of treatment, the patient received drugs according to the HLH-2004 protocol, but the serum ferritin did not normalize. The reinfection with SARS CoV-2 occurred again during the treatment. Due to the disease resistance and the inability to continue the HLH-2004 protocol, it was decided to start ruxolitinib therapy, which resulted in the stabilization of the serum ferritin and improvement of the general condition. The patient was qualified for allogeneic bone marrow transplantation.*

Conclusions: *HLH is a difficult and interdisciplinary diagnostic and treatment problem. It is necessary to popularize knowledge about fast and targeted diagnostics. Among laboratory finding the ferritin concentration seemed to be especially helpful as a predictor of treatment effectiveness. Proper diagnosis and treatment introduced as early as possible could save patients' life.*

Key words: haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), haemophagocytes, serum ferritin, EBV, SARS CoV-2

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 179–187

Wprowadzenie

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH, *hemophagocytic lymphohistiocytosis*) jest chorobą związaną z nadmierną aktywacją układu odpornościowego. Charakteryzuje się brakiem aktywności komórek naturalnej cytotoxyczności (NK, *natural killer*) i niekontrolowaną aktywnością cytotoksycznych limfocytów T i makrofagów, z masywną odpowiedzią cytokinową [1]. Opisano ją po raz pierwszy w 1952 roku jako zaburzenie regulacji immunologicznej wieku dziecięcego i określono mianem „rodzinnej siatkowicy hemofagocytarnej” [2]. Kolejne lata przyniosły postęp w badaniach nad patogenezą choroby. W 1996 roku opublikowano pierwsze prace, w których wykazano, że głównym zaburzeniem jest upośledzone funkcjonowanie odporności komórkowej, przy zasadniczo niezmiętej odporności humoralnej [3]. Pierwsze doniesienia dotyczące podłoża genetycznego HLH opublikowali w 1999 roku Stepp i wsp. [4], którzy udowodnili związek rodzinnej HLH z defektem genu perforiny.

Wyróżnia się wrodzoną i nabytą postać HLH.

W postaci wrodzonej wyodrębniono podgrupę HLH o podłożu genetycznym, określoną jako rodzina limfohistiocytoza hemofagocytarna (fHLH, *familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*), charakteryzującą się obecnością biallelicznych mutacji patogennych nie tylko w genie perforiny (*PRF1*), ale także w trzech innych genach — *STX11*, *STXBP2* i *UNC13D*. Wszystkie te geny regulują cytotoxyczność zależną od ziarnistości. Uwzględniając powyższe zaburzenia genetyczne, zidentyfikowano cztery podtypy fHLH: rodzinną HLH związaną z *PRF1* (*PRF1*-fHLH: niedobór perforiny), rodzinną HLH związaną z *STX11* (*STX11*-fHLH: niedobór syntaksyny-11), rodzinną HLH związaną z *STXBP2* (*STXBP2*-fHLH: niedobór Munc 18-2), rodzinną HLH związaną z *UNC13D* (*UNC13D*-fHLH: niedobór Munc 13-4) [5]. Podstawą diagnostyki fHLH jest nie tylko identyfikacja mutacji patogennych w jednym z czterech genów, ale także określone parametry kliniczne i laboratoryjne. Postać nabyta jest zwykle następstwem innych chorób (głównie

nowotworów układów krwiotwórczego i limfatycznego), zakażeń (najczęściej wirusem Epsteina-Bárr [EBV, *Epstein-Bárr*]) i działania leków. Od 2004 roku wiadomo, że patomechanizm HLH wiąże się z „paraliżem” komórek NK, cytotoksycznych limfocytów T oraz nadmierną aktywnością cytokin prozapalnych [6].

W HLH-94, pierwszym prospektywnym międzynarodowym badaniu przeprowadzonym w celu analizy i leczenia HLH, rozpoznanie ustalano na podstawie pięciu kryteriów (gorączka, splenomegalia, dwuliniowa cytopenia, hipertriglicerydemia i/lub hipofibrinogenemia oraz hemofagocytoza) [7]. W HLH-2004 zmodyfikowano kryteria diagnostyczne, dodając trzy dodatkowe kryteria, tj.: niską lub brak aktywności komórek NK, hiperferrytynemię oraz wysokie stężenie rozpuszczalnego receptora interleukiny (IL)-2 [7].

Bez leczenia śmiertelność związana z HLH jest niezwykle wysoka; sięga nawet 100%. Wprowadzenie protokołu HLH-94 i późniejszej modyfikacji HLH-2004 umożliwiło zmniejszenie śmiertelności do 20–88% [1].

Celem pracy jest przedstawienie 3 pacjentów z nabytą postacią HLH leczonych z powodzeniem w klinice hematologii i transplantacji szpiku od września 2018 do kwietnia 2021 roku.

Opisy przypadków

Przypadek 1.

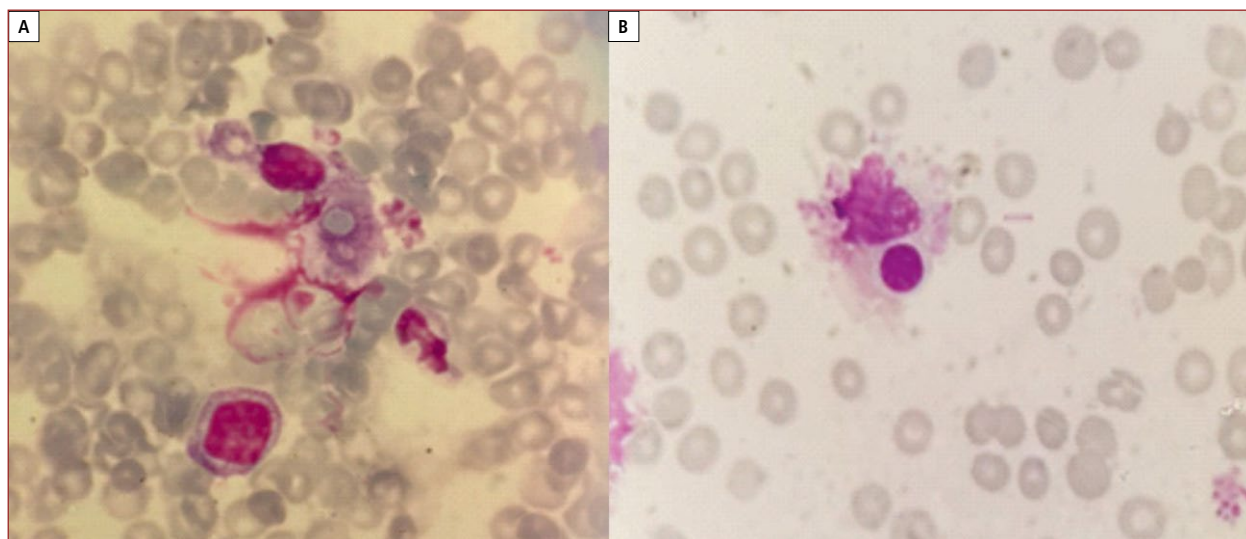
Do kliniki położnictwa i perinatologii przyjęto 31-letnią pacjentkę z powodu powikłań ciąży. Była to jej druga ciąża, której wiek wynosił 34/35 tygodni (wg OM) lub 35/36 tygodni (wg badania ultrasonograficznego [USG]). Chora skarżyła się na ból głowy i gorączkę od około tygodnia ($> 38^{\circ}\text{C}$), okresowy świąd skóry i suchy kaszel. Po pierwszym tygodniu pobytu w szpitalu pacjentkę zakwalifikowano do zakończenia ciąży przez cięcie cesarskie. Decyzję podjęto na podstawie stwierdzonych nieprawidłowości płodu: małowodzia, nieprawidłowych przepływów w tętnicy środkowej mózgu, obrzęku i tachykardii. Jednocześnie u pacjentki stwierdzano również tachykardię, podwyższoną aktywność aminotransferaz, gorączkę oraz wysokie wartości parametrów stanu zapalnego (stężenie białka C-reaktywnego [CRP, *C-reactive protein*] 111 mg/l). Wykluczono zakażenie wirusowe wywołane wirusem zapalenia wątroby typu A (HAV, *hepatitis A virus*), wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV *hepatitis C virus*) i ludzkim wirusem nabytego niedoboru

odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Przeciwciała przeciw wirusowi cytomegalii (anti-CMV, *anit-cytomegalovirus*), anti-EBV, przeciw parwowirusowi B19 w klasie IgG były dodatnie, natomiast w klasie IgM ujemne. Wykonano testy CMV i EBV metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*), które dały wynik negatywny. Wykonano badania obrazowe. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono wątrobę wielkości na granicy normy z cechami stłuszczenia, bez wyraźnych zmian ogniskowych i powiększenie śledziony (165 mm). W tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej stwierdzono również powiększenie wątroby (lewy płąt nachodził na śledzionę), dwubiegunowe powiększenie śledziony (ok. 172 mm) i obecność dodatkowej śledziony (26 mm).

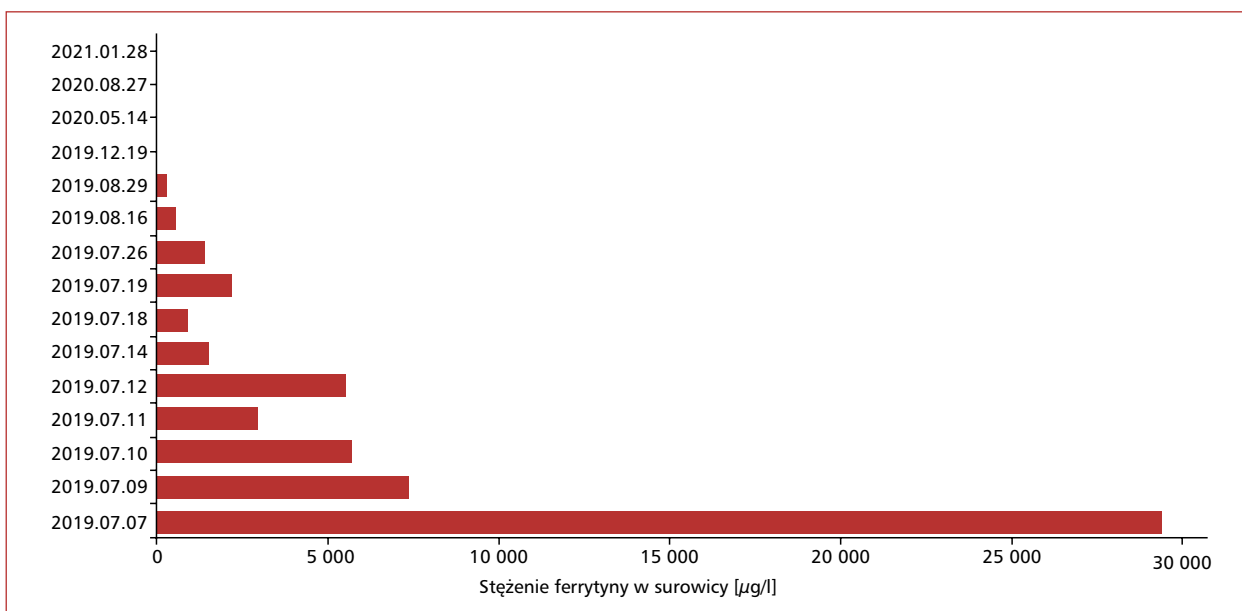
Ze względu na pogarszający się stan ogólny pacjentki, brak poprawy po zastosowaniu antybiotyków o szerokim spektrum działania oraz obecność objawów klinicznych (gorączka $> 38^{\circ}\text{C}$, hiperferrytynemia, splenomegalia, pancytopenia, pogorszenie wyników badań czynności wątroby) wysunięto podejrzenie HLH. Chorą przekazano w trybie pilnym na oddział hematologii. W pierwszej kolejności wykonano trepanobiopsję szpiku, pobierając materiał do oceny cytologicznej i patomorfologicznej. W badaniu cytologicznym szpiku uwidoczniło hemofagocyty. W badaniu patomorfologicznym szpiku stwierdzono pojedyncze rozproszone komórki CD68+, które mogą odpowiadać hemofagocytom (ryc. 1A, B).

Chora spełniała 6/8 kryteriów rozpoznania HLH: gorączka, splenomegalia, cytopenia w 3 liniach komórkowych (w krwi obwodowej), hiperferrytynemia (29 410 $\mu\text{g/l}$), hipertriglicerydemia, hemofagocytoza w szpiku. Zastosowano leczenie zgodnie z protokołem HLH-2004, podając dożylnie etopozyd oraz doustnie cyklosporynę (CSA) i deksametazon. Ponieważ pacjentka była w okresie poporodowym, zalecono zahamowanie laktacji bromokryptyną oraz profilaktykę przeciwzakrzepową enoksaparyną. Po wprowadzeniu odpowiedniego leczenia, czyli protokołu HLH, stan kliniczny pacjentki szybko się poprawił. Przebywała w szpitalu tylko przez pierwsze 2 tygodnie leczenia. Leczenie trwało 8 tygodni i zakończyło się 30 sierpnia 2019 roku. Na podstawie morfologii krwi i badań biochemicznych stwierdzono remisję choroby. Pacjentka pozostaje pod obserwacją poradni ambulatoryjnej. W opisanym przypadku prawdopodobnie ciąża była czynnikiem wywołującym HLH.

Na rycinie 2 przedstawiono zmiany stężenia ferrytyny w surowicy w okresie leczenia u tej pacjentki.



Rycina 1A. Hemofagocyty w badaniu cytologicznym szpiku kostnego; **B.** Pojedyncze rozproszone komórki CD68+ mogące odpowiadać hemofagocytom w badaniu patomorfologicznym szpiku kostnego



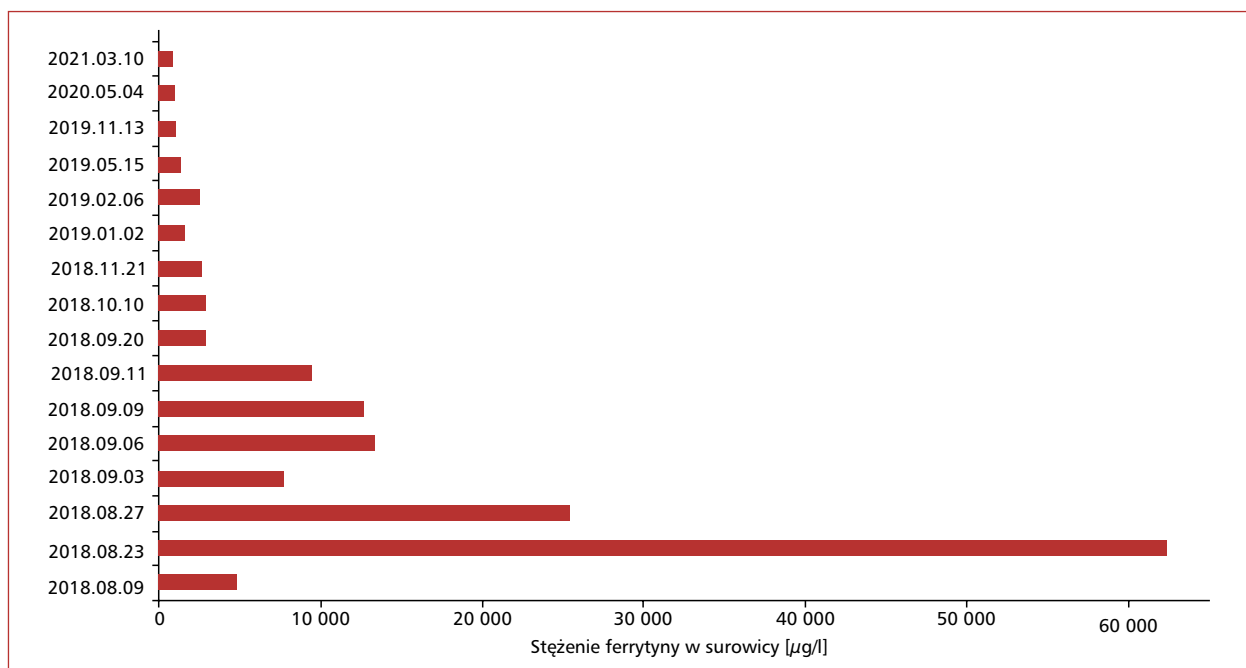
Rycina 2. Stężenia ferrytyny w surowicy w okresie leczenia w przypadku 1.

Przypadek 2.

W lipcu 2018 roku do szpitala przyjęto 31-letniego mężczyznę z powodu utrzymującej się od 3 tygodni gorączki przekraczającej 38°C oraz powiększenia wątroby i śledziony. W badaniach obrazowych (USG jamy brzusznej) stwierdzono powiększoną wątrobę do 165 mm w prawej linii środkowoobojczykowej, jednorodną, normoechogeniczną, bez zmian ogniskowych; śledzionę również powiększoną do 140 × 50 mm, jednorodną, normoechogeniczną. W CT jamy brzusznej

zobrazowano wątrobę powiększoną do 170 mm w projekcji czaszkowo-ogonowej, jednorodną, z cechami stłuszczenia, ze zwapnieniem wielkości 10 × 5 mm w segmencie VIII. W okolicy wnęki wątroby uwidoczniło pojedyncze węzły chłonne, wielkość największego wynosiła 16 × 11 mm. Uwidoczniło również jednorodną, powiększoną śledzionę (150 × 50 mm).

Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych wysunięto podejrzenie HLH. Stężenie ferrytyny w chwili rozpoznania było



Rycina 3. Stężenia ferrytyny w surowicy w okresie leczenia w przypadku 1.

wysokie ($62\,335\ \mu\text{g/l}$). Stwierdzono niewydolność krążenia z tendencją do hipotonii z obecnością płynu w jamach opłucnowych, osierdziu i jamie otrzewnej. Dodatkowo zaobserwowano cechy uszkodzenia wątroby, w związku z czym pacjenta przekazano na oddział intensywnej terapii (OIT) i zakwalifikowano do plazmaferezy (TPE, *therapeutic plasma exchange*). Dodatkowo wykazano pancytopenię w morfologii krwi.

Po konsultacji hematologicznej pacjent otrzymał początkowo deksametazon w dawce 20 mg i immunoglobulinę w dawce 15 g. Następnie kontynuowano leczenie kortykosteroidami w skojarzeniu z CSA i etopozydem zgodnie z protokołem HLH-2004. W czasie pobytu na OIT wykonano 10 zabiegów TPE, dodatkowo pacjent otrzymał łącznie 11 jednostek koncentratu krwinek czerwonych, 14 wlewów koncentratu krwinek płytkowych oraz 10 jednostek krioprecypitatu. Po ustabilizowaniu stanu ogólnego pacjenta przekazano do kliniki hematologii i transplantacji szpiku, gdzie kontynuowano leczenie według protokołu HLH-2004. Ze względu na nieakceptowalną toksyczność leczenia, przedłużające się okresy neutropenii i pogorszenie czynności nerek w kwietniu 2019 roku, tj. w 32. tygodniu protokołu, podjęto decyzję o zakończeniu leczenia. W badaniach laboratoryjnych stężenie ferrytyny ustabilizowało się na poziomie $1361\ \mu\text{g/l}$. Obecnie pacjent pozostaje w remisji choroby, pod

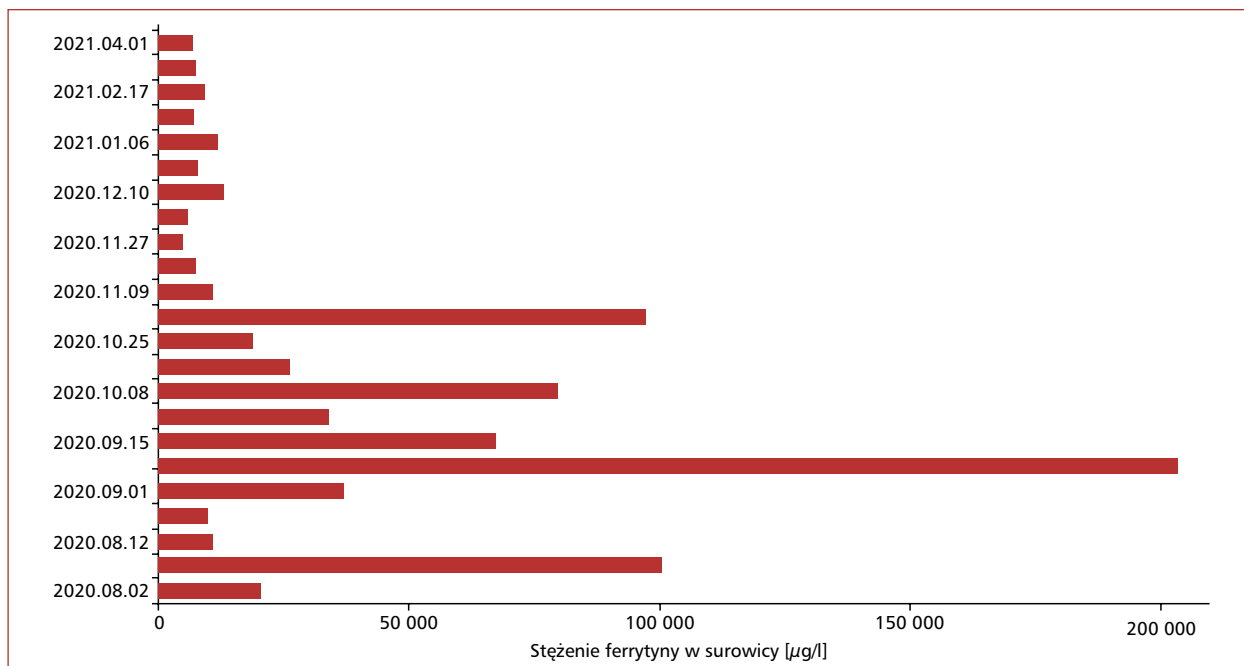
opieką kliniki hematologii i transplantacji szpiku. Stężenie ferrytyny utrzymuje się powyżej górnej granicy normy.

W przedstawionym przypadku czynnikiem wywołującym HLH było prawdopodobnie zakażenie, chociaż podczas hospitalizacji wykonano kilka posiewów krwi, w których nie wyhodowano drobnoustrojów.

Na rycinie 3 przedstawiono zmiany stężenia ferrytyny w surowicy w okresie leczenia u tego pacjenta.

Przypadek 3.

W lipcu 2020 roku do kliniki hematologii i transplantacji szpiku przyjęto 46-letniego mężczyznę, wcześniej hospitalizowanego na OIT z powodu sepsy i ostrego zaburzenia czynności nerek wymagającego leczenia nerkozastępczego. Na podstawie wykonanych badań diagnostycznych (stwierdzenie hemofagocytów w mielogramie, hiperferrytynemia $100\,372\ \mu\text{g/l}$, hipertriglicydemia) oraz obecności gorączki jako objawu ogólnego wysunięto podejrzenie HLH. Początkowo stosowano kortykosteroidy i etopozyd zgodnie z protokołem HLH-2004. Jednak ze względu na ciężki stan ogólny pacjenta zmniejszono dawkę etopozydu, a z powodu ostrej niewydolności nerek nie podano CSA. Zastosowane leczenie doprowadziło do poprawy stanu chorego, bez konieczności kontynuowania



Rycina 4. Stężenia ferrytyny w surowicy w okresie leczenia w przypadku 3.

terapii nerkozastępczej. W 2-krotnie wykonanym kontrolnym badaniu szpiku nie stwierdzono hemofagocytów.

Po kilkudniowej obserwacji stan ogólny pacjenta ponownie się pogorszył. Wystąpiła gorączka, a badania laboratoryjne ujawniły zwiększenie stężenia ferrytyny ($203\,220\ \mu\text{g/l}$) i triglicerydów ($726\ \text{mg/dl}$). W rozmazie szpiku ponownie pojawiły się hemofagocyty. Pacjent spełniał kryteria rozpoznania nawrotowej HLH. W teście PCR krwi wykryto DNA EBV. Zakażenie EBV, jak również przebyte zakażenie SARS-CoV-2, mogło być przyczyną wywołania HLH. Ponownie rozpoczęto leczenie według protokołu HLH-2004. Dodatkowo zastosowano rytuksymab w celu eradykacji EBV. W 3. miesiącu hospitalizacji rozpoznano również reaktywację zakażenia CMV. Zastosowano gancyklowir w dawce dostosowanej do wartości klirensu kreatyniny, uzyskując ostatecznie eradykację wirusa. Hospitalizacja była powikłana wstrząsem septycznym wywołanym przez *Klebsiella pneumoniae* ESBL(+) oraz epizodem migotania przedsionków z objawami ostrej niewydolności serca wymagającej kardiowersji elektrycznej.

Podczas kolejnej hospitalizacji w grudniu 2020 roku u pacjenta rozpoznano reinfekcję SARS-CoV-2, przebiegającą bez powikłań. Ze względu na wyniki badań biochemicznych wskazujących na HLH oraz zły stan ogólny pacjenta zdecydowano o rozpoczęciu leczenia ruksolitynibem poza zare-

jestrowanymi wskazaniami (*off label*). Od stycznia 2021 roku pacjent przyjmuje ruksolitynib w dawce $20\ \text{mg/dobę}$, uzyskując częściową remisję. Obecnie jest w trakcie kwalifikacji do allogenicznego przeszczepienia szpiku od dawcy niespokrewnionego. Trwa poszukiwanie dawcy.

Na rycinie 4 przedstawiono zmiany stężenia ferrytyny w surowicy w okresie leczenia u tego pacjenta.

Dyskusja

Przyczyną HLH jest nadmierna aktywacja układu odpornościowego. Choroba dotyczy bezpośrednio układów krwiotwórczego i tkanki limfoidalnej, a nadmiernie produkowane cytokiny i chemokiny wtórnie uszkadzają inne narządy [8]. Pobudzone limfocyty i makrofagi wytwarzają cytokiny prozapalne, w tym IL-1, IL-6, IL-18 i czynnik martwicy nowotworów alfa ($\text{TNF}\alpha$, *tumour necrosis factor alpha*). Gorączkę wywołują endogenne pirogeny, takie jak IL-1, IL-6 i $\text{TNF}\alpha$ [1, 8]. Cytokiny prozapalne, głównie $\text{TNF}\alpha$ i interferon gamma ($\text{IFN}\gamma$), mogą silnie hamować aktywność lipazy lipoproteinowej, co w konsekwencji prowadzi do nasilonej syntezy triglicerydów [8, 9]. U pacjentów z HLH często stwierdza się również zaburzenia krzepnięcia w postaci izolowanego zmniejszenia stężenia fibrynogenu, najprawdopodobniej w wyniku zwiększonej fibrynolizy. W niektórych

przypadkach hipofibrynogenemia może się wiązać z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym, które może wystąpić w przebiegu ciężkiej HLH [10].

Limfohistiocytozę hemofagocytną należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej sepsy, układowych chorób tkanki łącznej i zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*). W pracy Jordana i wsp. [11] przedstawiono trudności w diagnostyce różnicowej HLH. Bardzo istotną rolę w procesie diagnostycznym odgrywa czas, ponieważ jak najszybsze ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia może umożliwić skuteczne wyleczenie, co w tym przypadku oznacza uratowanie życia pacjenta.

Patogeneza HLH ma najczęściej charakter wieloczynnikowy. Jedną z możliwych przyczyn HLH jest zakażenie EBV [12]. Istnieją również doniesienia dotyczące występowania HLH w przebiegu zakażenia koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) lub po szczepieniu przeciwko chorobie koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*). Dewaele i wsp. [13] przedstawili przypadek pacjenta z ostrą niewydolnością oddechową w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Lubnow i wsp. [14] opisali przypadek 21-letniej pacjentki hospitalizowanej z powodu COVID-19 przebiegającej z zaburzeniami czynności układu oddechowego i wątroby oraz ciężką niedokrwistością hemolityczną. Dodatkowo u pacjentki rozpoznano HLH i z tego powodu stosowano leczenie immunosupresyjne. Z powodu pogorszenia stanu ogólnego pacjentki zaprzestano immunosupresji i z dobrym skutkiem podano osocze uzyskane od ozdowieńców [14]. Tang i Hu [15] opublikowali opis przypadku HLH rozwijającej się u dotychczas zdrowej osoby po szczepieniu przeciw COVID-19. W badaniach laboratoryjnych uzyskano między innymi dodatni wynik testu na obecność DNA EBV. Po potwierdzeniu rozpoznania HLH natychmiast zastosowano kortykosteroidy (octan deksametazonu), po których stan pacjentki uległ poprawie. Autorzy podkreślili znaczenie wykluczenia obecności aktywnego zakażenia EBV lub innych powszechnych wirusów przed szczepieniem przeciw COVID-19 [15].

Obecnie konieczne jest zastosowanie kryteriów diagnostycznych HLH *Study Group* 2004, w których są uwzględnione wszystkie kryteria: laboratoryjne (cytopenia, hipertriglicydemia, hiperferrytynemia, hipofibrynogenemia, niska lub brak aktywności cytotoksycznej komórek NK, wysokie stężenie rozpuszczalnego receptora IL-2

[sCD25]), kliniczne (gorączka, splenomegalia) oraz histologiczne (hemofagocytoza w szpiku, węzle chłonny lub płynie mózgowo-rdzeniowym) [16]. W większości laboratoriów hematologicznych nie ma możliwości oznaczania aktywności komórek NK i stężenia rozpuszczalnego IL-2R α , w przeciwieństwie do stężenia ferrytyny, które jest łatwiejsze do oceny, a wyniki mogą być dostępne w dniu wykonania badania [17]. Stężenie ferrytyny jest bardzo czułym i najlepszym parametrem do monitorowania aktywności choroby — zarówno w chwili rozpoznania, jak i w trakcie leczenia. Allen i wsp. [18] wykazali, że stężenie ferrytyny powyżej 10 000 $\mu\text{g/l}$ może być swoistym i czułym kryterium rozpoznania HLH. Podkreślili jednak potrzebę wykluczenia innych chorób mogących prowadzić do zwiększenia stężenia ferrytyny [18].

Z jednej strony w 2021 roku Sandnes i wsp. [19] opublikowali pracę dotyczącą przyczyn hiperferrytynemii w rutynowej praktyce klinicznej. Według opinii autorów tylko 10% przypadków hiperferrytynemii wynika z przeciążenia żelazem. Pozostałe przyczyny obejmują: zapalenie, zespół metaboliczny, przewlekłe spożywanie alkoholu, uszkodzenia komórek, nowotwory złośliwe. Pierwotna i wtórna HLH są rzadkimi przyczynami hiperferrytynemii niezwiązanej z przeciążeniem żelazem [20].

Z drugiej strony ocena stężenia ferrytyny u pacjentów z HLH może dostarczyć bardzo ważnych informacji. W przedstawionych przypadkach 1. i 2. zaobserwowano tendencję do zmniejszania się stężenia ferrytyny po 2–3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i ostatecznie uzyskano remisję choroby. Z kolei u trzeciego pacjenta współistniejące zakażenia wirusowe (SARS-CoV-2, EBV, CMV) przyczyniły się do ciągłej aktywności HLH i stałego wysokiego stężenia ferrytyny, mimo leczenia cytostatycznego i immunosupresyjnego. Lin i wsp. [21] przedstawili przydatność regularnych pomiarów stężenia ferrytyny w przewidywaniu wyników leczenia pacjentów z HLH. Kohli i wsp. [22] dodatkowo wskazali, że wysokie stężenia ferrytyny w surowicy są istotnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności i zachorowalności.

Wprowadzenie do leczenia protokołu HLH-94, z modyfikacją w HLH-2004, istotnie zmniejszyło śmiertelność z powodu HLH. Oba protokoły, początkowo opracowane dla dzieci, są powszechnie stosowane, choć nie przeprowadzono ich walidacji u dorosłych. W protokole HLH-2004 od samego początku, a nie po 8 tygodniach podaje się CSA, jak w protokole HLH-94 [23]. Leczenie CSA wiąże się z działaniami niepożądanymi, jak również

przeciwwskazaniami, dlatego HLH-94 pozostaje zalecanym standardem postępowania ze względu na mniejszą toksyczność [24, 25]. W przedstawionych przypadkach zastosowano protokół HLH-2004, ponieważ u pierwszej pacjentki przedbieg choroby był ciężki (z bardzo złym stanem ogólnym), a dobre wyniki tego leczenia zachęciły do wprowadzenia tego protokołu u pozostałych 2 pacjentów. Dokonano jednak pewnych modyfikacji w protokole HLH-2004 (jak u pacjenta 2.) przypominających protokół HLH-94. W 2013 roku prof. Machaczka na podstawie własnych doświadczeń przedstawił propozycję leczenia HLH u dorosłych według protokołu HLH-2004 w autorskiej modyfikacji [26]. U chorych po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu lub z nawrotem choroby możliwe jest wykonanie allogenicznego przeszczepienia szpiku z leczeniem pomostowym ruksolitynibem. Wang i wsp. [27] opisali takie zastosowanie ruksolitynibu i odnotowali, że w Chinach trwają badania nad walidacją schematu DEP-R (doksorubicyna, etopozyd, metyloprednizolon, ruksolitynib). Obecnie ruksolitynib otrzymuje trzeci pacjent, u którego chemioterapia pierwszego rzutu zakończyła się niepowodzeniem. Pacjent uzyskał częściową remisję, stabilizację stężenia ferrytyny (6555 $\mu\text{g/l}$), bez reaktywacji zakażenia CMV, EBV i SARS-CoV-2. Nie wymaga hospitalizacji i obecnie trwają poszukiwania dawcy niespokrewnionego w celu wykonania allogenicznego przeszczepienia szpiku.

Trwają również badania nad zastosowaniem terapii ukierunkowanych molekularnie u pacjentów z HLH. Pierwsze doniesienia z 2019 roku dotyczą alemtuzumabu w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnej HLH. Pierwsze badania prospektywne wskazują, że alemtuzumab umożliwi kontrolę aktywności HLH przy korzystnym profilu bezpieczeństwa i tolerancji [28].

Podsumowanie

Limfocytoza hemofagocytarna to trudny i interdyscyplinarny problem diagnostyczno-leczniczy. Konieczne jest poszerzanie wiedzy dotyczącej konieczności szybkiej i ukierunkowanej diagnostyki. Stężenie ferrytyny wydawało się szczególnie pomocnym parametrem laboratoryjnym, będącym czynnikiem predykcyjnym skuteczności leczenia. Właściwa diagnostyka i jak najwcześniejsze leczenie mogą uratować życie pacjenta.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Finansowanie

Brak.

Piśmiennictwo

- Jędrzejczak W, Machowicz R, Ochrem B. Histiocytozy zapalne i nowotworowe; Limfocytoza hemofagocytowa. In: Gajewski P ed. Interna Szczeklika. Duży podręcznik. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020: 1909–1911.
- Farquhar JW, Claireaux AE AE. Familial haemophagocytic reticulosis. Arch Dis Child. 1952; 27(136): 519–525, doi: [10.1136/adc.27.136.519](https://doi.org/10.1136/adc.27.136.519), indexed in Pubmed: [13008468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13008468/).
- Egeler RM, Shapiro R, Loechelt B, et al. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr Hematol Oncol. 1996; 18(4): 340–345, doi: [10.1097/00043426-199611000-00002](https://doi.org/10.1097/00043426-199611000-00002), indexed in Pubmed: [8888739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8888739/).
- Stapp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Science. 1999; 286(5446): 1957–1959, doi: [10.1126/science.286.5446.1957](https://doi.org/10.1126/science.286.5446.1957), indexed in Pubmed: [10583959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10583959/).
- Zhang K, Astigarraga I, Bryceson Y et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al., eds. GeneReviews. University of Washington, Seattle 2006: 1993–2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301617> (September 30, 2021).
- Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, et al. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. Blood. 2004; 104(3): 735–743, doi: [10.1182/blood-2003-10-3413](https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3413), indexed in Pubmed: [15069016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15069016/).
- Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48(2): 124–131, doi: [10.1002/pbc.21039](https://doi.org/10.1002/pbc.21039), indexed in Pubmed: [16937360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16937360/).
- Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. Br J Haematol. 2013; 161(5): 609–622, doi: [10.1111/bjh.12293](https://doi.org/10.1111/bjh.12293), indexed in Pubmed: [23577835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23577835/).
- Henter JI, Carlson LA, Söder O, et al. Lipoprotein alterations and plasma lipoprotein lipase reduction in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatr Scand. 1991; 80(6-7): 675–681, doi: [10.1111/j.1651-2227.1991.tb11928.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1991.tb11928.x), indexed in Pubmed: [1867086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1867086/).
- Valade S, Azoulay E, Galicier L, et al. Coagulation disorders and bleedings in critically ill patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Medicine (Baltimore). 2015; 94(40): e1692, doi: [10.1097/MD.0000000000001692](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001692), indexed in Pubmed: [26448017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26448017/).
- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2011; 118(15): 4041–4052, doi: [10.1182/blood-2011-03-278127](https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-278127), indexed in Pubmed: [21828139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21828139/).
- Rouphael NG, Talati N, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. Lancet Infect Dis. 2007; 7(12): 814–822, doi: [10.1016/s1473-3099\(07\)70290-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(07)70290-6).
- Dewaele K, Claeys R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in SARS-CoV-2 infection. Blood. 2020; 135(25): 2323, doi: [10.1182/blood.2020006505](https://doi.org/10.1182/blood.2020006505), indexed in Pubmed: [32556137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32556137/).
- Lubnow M, Schmidt B, Fleck M, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe liver injury induced by hepatic SARS-CoV-2 infection unmasking Wilson's disease: Balancing immunosuppression. Int J Infect Dis. 2021; 103: 624–627, doi: [10.1016/j.ijid.2020.12.047](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.047), indexed in Pubmed: [33412272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33412272/).

15. Tang LV, Hu Yu. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after COVID-19 vaccination. *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1): 87, doi: [10.1186/s13045-021-01100-7](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01100-7), indexed in Pubmed: [34088334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34088334/).
16. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019; 133(23): 2465–2477, doi: [10.1182/blood.2018894618](https://doi.org/10.1182/blood.2018894618), indexed in Pubmed: [30992265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30992265/).
17. Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48(2): 124–131, doi: [10.1002/pbc.21039](https://doi.org/10.1002/pbc.21039), indexed in Pubmed: [16937360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16937360/).
18. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50(6): 1227–1235, doi: [10.1002/pbc.21423](https://doi.org/10.1002/pbc.21423), indexed in Pubmed: [18085676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18085676/).
19. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, et al. Hyperferritinemia — a clinical overview. *J Clin Med.* 2021; 10(9), doi: [10.3390/jcm10092008](https://doi.org/10.3390/jcm10092008), indexed in Pubmed: [34067164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34067164/).
20. Hearnshaw S, Thompson NP, McGill A. The epidemiology of hyperferritinaemia. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(36): 5866–5869, doi: [10.3748/wjg.v12.i36.5866](https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i36.5866), indexed in Pubmed: [17007054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17007054/).
21. Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE, et al. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 56(1): 154–155, doi: [10.1002/pbc.22774](https://doi.org/10.1002/pbc.22774), indexed in Pubmed: [20842751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20842751/).
22. Kohli S, Chadha R, Rastogi N, et al. High serum ferritin alone as a predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *EJHaem.* 2021; 2(1): 136–138, doi: [10.1002/jha2.153](https://doi.org/10.1002/jha2.153), indexed in Pubmed: [35846094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35846094/).
23. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019; 133(23): 2465–2477, doi: [10.1182/blood.2018894618](https://doi.org/10.1182/blood.2018894618), indexed in Pubmed: [30992265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30992265/).
24. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(5): 1508–1517, doi: [10.1016/j.jaip.2018.05.031](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.031), indexed in Pubmed: [30201097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30201097/).
25. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood.* 2017; 130(25): 2728–2738, doi: [10.1182/blood-2017-06-788349](https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788349), indexed in Pubmed: [28935695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935695/).
26. Machaczka M. Specyfika występowania limfohistiocytozy hemofagocytarnej w okresie wieku dorosłego. *Acta Haematol Pol.* 2013; 44(3): 307–313, doi: [10.1016/j.achaem.2013.07.020](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2013.07.020).
27. Wang JS, Wang YN, Wu L, et al. [Refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with ruxolitinib: three cases report and literatures review]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2019; 40(1): 73–75, doi: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.014](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.014), indexed in Pubmed: [30704233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704233/).
28. Moshous D, Briand C, Castelle M, et al. Alemtuzumab as first line treatment in children with familial lymphohistiocytosis. *Blood.* 2019; 134(Supp_1): 80–80, doi: [10.1182/blood-2019-124477](https://doi.org/10.1182/blood-2019-124477).