

## Zespół hemofagocyтары u dzieci w różnych jednostkach chorobowych

Magdalena ĆWIKLIŃSKA<sup>1</sup>  
 Małgorzata CZOGAŁA<sup>2</sup>  
 Walentyna BALWIERZ<sup>1</sup>  
 Małgorzata HNATKO-KOŁACZ<sup>3</sup>  
 Angelina MORYL-BUJAKOWSKA<sup>1</sup>  
 Iwona MALINOWSKA<sup>4</sup>  
 Małgorzata SŁADEK<sup>2</sup>  
 Maria WIECZOREK<sup>5</sup>  
 Krzysztof FYDEREK<sup>2</sup>  
 Michał MATYSIAK<sup>4</sup>  
 Monika RYGIELSKA<sup>6</sup>  
 Iwona SIERHEJ<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, UJ CM w Krakowie

Kierownik Kliniki:

Dr hab. med. *Walentyna Balwierz*, Prof. UJ

<sup>2</sup>Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywności, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, UJ CM w Krakowie

Kierownik Kliniki:

Dr hab. med. *Krzysztof Fyderk*, Prof. UJ

<sup>3</sup>Oddział Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

Ordynator:

Dr hab. med. *Walentyna Balwierz*, Prof. UJ

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik Kliniki:

Prof. dr hab. med. *Michał Matysiak*

<sup>5</sup>Oddział Hematologii i Onkologii, Chorzowskie Centrum Pediatrii i Rehabilitacji

Ordynator Oddziału:

Dr med. *Maria Wieczorek*

<sup>6</sup>Zakład Biochemii Klinicznej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

Kierownik Zakładu:

Prof. dr hab. *Krzysztof Sztefko*

### Dodatkowe słowa kluczowe:

zespół hemofagocyтары  
 limfohistiocytoza hemofagocyтарыna  
 dzieci

### Additional key words:

hemophagocytic syndrome  
 hemophagocytic lymphohistiocytosis  
 children

Adres do korespondencji:

Dr med. Magdalena Ćwiklińska  
 Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej,  
 Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii UJ CM  
 ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków  
 Tel./Fax: 012 658 20 11 wew. 1724  
 e-mail: mcwikli@op.pl

Zespół hemofagocyтары (Hemophagocytic syndrome - HS) jest zagrażającym życiu stanem nadmiernej reakcji zapalnej. Do głównych objawów należą: przedłużająca się gorączka, cytopenia, hepatosplenomegalia, hemofagocytoza, hiperferrytynemia, hipertriglicerydemia i hipofibrynogenemia. Wyróżnia się postać pierwotną - uwarunkowaną genetycznie oraz wtórną - związaną z zakażeniem, chorobą nowotworową lub autoimmunizacyjną. Nieleczony HS w większości przypadków prowadzi do zgonu. Przeprowadzono retrospektywną analizę przebiegu HS u 7 dzieci (3 chłopców i 4 dziewczynki, w wieku od 10 dni do 14 lat) leczonych w latach 2004-2009 w 3 różnych ośrodkach pediatrycznych. W 3 przypadkach przyczyną HS były zakażenia (EBV, CMV, szczepem prątka gruźlicy Callmette'a i Guerin - Bacillus Calmette Guerin /BCG/), w 1 chłoniak niezłośliwy olbrzymiokomórkowy (ALCL), u 1 dziecka prawdopodobnie działanie niepożądane leku przeciwpadaczkowego. U 2 chorych nie ustalono przyczyny tego zespołu. U wszystkich pacjentów występowała gorączka, hepatomegalia, pan- lub bicytopenia, hiperferrytynemia. Ponadto stwierdzono: splenomegalię u 6 pacjentów, hemofagocytozę u 6 chorych, obniżoną liczbę lub aktywność komórek NK u 4 dzieci, hipofibrynogenemię u 5 i hipertriglicerydemię u 4 pacjentów. Spośród innych objawów występowały: limfadenopatia, objawy niewydolności wątroby, obrzęki, zmiany skórne, zaburzenia neurologiczne, podwyższony poziom wskaźników zapalnych i LDH. U 1 pacjentki stwierdzono ostre zapalenie trzustki. W leczeniu stosowano m.in. antybiotyki, leki przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Immunoterapię zgodnie z protokołem HLH-2004 zastosowano u 4 chorych. U pacjenta z ALCL stosowano chemioterapię i przeszczepienie komórek krwiotwórczych. Czterech dzieci żyje, 2 zmarło z powodu HS, pacjent z ALCL zmarło z powodu uogólnionego zakażenia. W przypadku przedłużającej się gorączki, splenomegalii i cytopenii w diagno-

Hemophagocytic syndrome (HS) is a life-threatening condition of hyperinflammation. Main symptoms are: prolonged fever, cytopenia, hepatosplenomegaly, hemophagocytosis, hyperferritinemia, hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia. Primary genetic form and secondary HS associated with infections, malignancies or autoimmune disorders can be distinguished. Untreated HS in most cases leads to death. We analyzed retrospectively 7 cases of HS in children (3 girls, 4 boys; aged 10 days - 14 years) treated in 3 different pediatric centers from 2004 to 2009. In 3 cases HS was associated with infections (EBV, CMV, Bacillus Calmette Guerin - BCG), in 1 child with non-Hodgkin anaplastic large cell lymphoma (ALCL), in 1 patient probably with side effect of antiepileptic drug. In 2 cases cause of HS remained unknown. Fever, hepatomegaly, pan- or bicytopenia and hyperferritinemia were present in all children. In addition, splenomegaly was noted in 6 cases, hemophagocytosis in 6 children, impaired function or decreased number of NK cells in 4 cases, hypofibrinogenemia in 5 and hypertriglyceridemia in 4 patients. Among other symptoms and signs we observed: lymphadenopathy, hepatic failure, oedema, rash, neurological symptoms, increased level of LDH and inflammatory markers. In one child acute pancreatitis occurred. Among others, antibiotics, antiviral and immunosuppressive drugs were used in therapy. HLH-2004 protocol was applied in 4 cases. Patient with ALCL was treated with chemotherapy and allogeneic stem cell transplantation. Four patients are alive, 2 died because of HS, child with ALCL died because of generalized infection in peritransplantation period. In case of prolonged fever, splenomegaly and cytopenia diagnosis of HS should be considered. Following tests are recommended: complete blood count, ferritin, triglycerides, fibrinogen, bone marrow aspiration and NK cell assessment. Patients should be also screened for infections and malignancies. Early diag-

stycie różnicowej należy rozważyć HS. Do rekomendowanych badań należą: morfologia krwi, oznaczenie stężenia ferrytyny, fibrynogenu, triglicerydów, mielogram i ocena komórek NK. Równocześnie należy prowadzić intensywną diagnostykę w kierunku zakażeń i nowotworów. Wczesne rozpoznanie HS i czynnika wywołującego zespół umożliwia zastosowanie ratującego życie leczenia.

### Wstęp

Zespół hemofagocytarny (*Hemophagocytic syndrome*, HS), zwany także limfohistiocytą hemofagocytarną (HLH), jest zagrożającym życiu stanem nadmiernej reakcji zapalnej, wywołanej najczęściej zakażeniem. Rzadko rozwija się w przebiegu chorób nowotworowych, autoimmunologicznych, metabolicznych i po szczepieniu. Może być także spowodowany niepożądanym działaniem leku, rozwijając się na podłożu genetycznym (pierwotny) lub wtórnie wobec wymienionych stanów chorobowych [1,4,5,8,9,12-16,18-20,22,24-26,29,30]. Postać rodzinna, dziedziczona autosomalnie recesywnie objawia się najczęściej we wczesnym dzieciństwie, w tym w 70-80% w niemowląt i jest obarczona złym rokowaniem [17,32,35,37]. HS wymaga różnicowania m.in. z posocznicą i zespołem uogólnionej odpowiedzi zapalnej. Nie leczony w odpowiedni sposób zwykle ewoluuje w zagrożający życiu stan niedomogi funkcjonalnej cytotoksycznych limfocytów T i komórek NK, niezdolnych do wywoływania apoptozy i eliminacji zakażonych lub zmienionych m.in. nowotworowo komórek [1,2,11,17-19,24,34,36]. Nieefektywna odpowiedź immunologiczna, wysokie stężenie zapalnych cytokin oraz nacieczenie wielu narządów przez makrofagi, tłumaczą główne objawy tego zespołu, do których należą: uporczywa i oporna na stosowane antybiotyki gorączka, pan- lub bicytopenia, hepatosplenomegalia [1,7,14,15,18,19,31,33,36]. Rzadziej spotykane objawy to: żółtaczka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, zmiany skórne, objawy neurologiczne i obrzęki.

### Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie przebiegu zespołu hemofagocytarnego o różnej etiologii u 7 dzieci leczonych w latach 2004-2009 w 3 różnych ośrodkach pediatrycznych.

### Materiał i metody

Dokonano retrospektywnej analizy przebiegu wtórnego zespołu hemofagocytarnego, wywołanego przez różne czynniki etiologiczne u 3 chłopców i 4 dziewczynek w wieku od 10 dni do 14 (mediana 5,5) lat. Oceniono częstość występowania głównych objawów klinicznych tego zespołu oraz najbardziej charakterystycznych zaburzeń w badaniach laboratoryjnych. Przedstawiono rodzaj zastosowanego leczenia i losy pacjentów. Obserwację zakończono w listopadzie 2009 roku.

### Opis przypadków

#### Przypadek 1: HS wywołany szczepem prątku gruźlicy *Callmette'a* i *Guerin*

(*Bacillus Calmette Guerin* - BCG) u noworodka Noworodek płci żeńskiej, urodzony w 39 tygodniu ciąży, siłami natury, oceniony w skali *Apgar* na 9 punktów, został hospitalizowany w 10. dobie życia z powodu

nosis of HS and underlying condition is crucial to start life-saving therapy.

gorączki, hepatosplenomegalii, niedokrwistości i małopłytkowości. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono m.in.: podwyższone stężenie ferrytyny (7380 µg/l), triglicerydów (525 mg/dl), obniżone stężenie fibrynogenu (< 0,5 g/l), prawidłową ekspresję perforyny na komórkach NK i limfocytach T, aktywność komórek NK w dolnej granicy normy (4%). W rozmazie krwi obwodowej i szpiku stwierdzono hemofagocytę, wykazano ponadto podwyższone stężenie sCD25 oraz profil cytokin potwierdzający rozpoznanie HS. Wykluczono zakażenia takie jak: CMV, EBV, HSV, HHV-6 i 8, VZV, PVB19, adenowirusy, toksoplazmozę, kiłę, brucellozę, kandydozę i aspergillozę. Nie stwierdzono zaburzeń metabolicznych, w tym lisynurycznej nietolerancji białka i choroby Gauchera, chorób z autoagresji, zwojaka zarodkowego oraz ciężkiego złożonego niedoboru odporności. Płyn mózgoworodzeniowy był prawidłowy. Po zastosowaniu leczenia wg protokołu HLH-2004 wraz z terapią wspomagającą m.in. z zastosowaniem biseptolu i flumykonu obserwowano szybką poprawę kliniczną, znaczne obniżenie stężenia ferrytyny, normalizację liczby płytek krwi i stężenia fibrynogenu. Po 2 miesiącach doszło jednak do nawrotu HS, pojawiła się ponownie gorączka, powiększenie węzła chłonnego pod lewą pachą, hepatosplenomegalia i wzrost stężenia transaminaz. W badaniach stwierdzono 2-krotny wzrost stężenia ferrytyny, a w szpiku i płynie mózgowo-rdzeniowym hemofagocytę. Ponownie wprowadzono immunochemioterapię, zgodnie z HLH-2004, połączoną tym razem z leczeniem przeciwprątkowym (izoniazyd z ryfampicyną), w związku z podejrzeniem zakażenia BCG. Obserwowano stopniową poprawę, ustąpienie hepatosplenomegalii, normalizację wartości morfologii oraz stężenia ferrytyny. Po około 2 miesiącach zakończono leczenie immunosupresyjne, kontynuując terapię przeciwprątkową, jednak ze względu na kolejny nawrót HS konieczne było ponowne włączenie protokołu HLH-2004. Nie powiodła się również następną próbą redukcji immunosupresji. Ze względu na nawrotowy charakter HLH dziecko zakwalifikowano do przeszczepienia komórek krwiotwórczych od dawcy rodzinnego. Leczenie przeciwprątkowe utrzymano do 6 miesięcy, uzyskując całkowite ustąpienie objawów zakażenia BCG.

#### Przypadek 2: ciężki przebieg HS o nieznannej etiologii

Prawidłowo rozwijający się, zdrowy 6,5-miesięczny chłopiec został hospitalizowany z powodu wysokiej gorączki, w przebiegu trwającego od kilku dni zakażenia górnych dróg oddechowych. Badaniem klinicznym stwierdzono: hepatosplenomegalie (H-3 cm, L-5 cm), błądź powłok, wybroczyny oraz uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. W badaniach laboratoryjnych obecna była: niedokrwistość (Hb: 6,4 g/dl), leukopenia (WBC: 2300/mm<sup>3</sup>), neutropenia i małopłytkowość (Plt: 13 000/mm<sup>3</sup>). Zastosowano antybiotyki, dożylnie preparaty immunoglobulin (IVIg) oraz preparaty krwiopochodne. W drugim miesiącu leczenia stan chłopca pogorszył się, pojawiły się objawy neurologiczne (ataksja, drżenia rąk, niepokój), narastała hepatosplenomegalia. Biopsja wątroby wykazała nacieki makrofagowe przestrzeni wrotnych. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego ujawniło leukofagocytę, podwyższoną cytozę (36/3) oraz wyższe stężenie białka (1,79 g/l). Obrazowanie mózgowia w MRI wykazało zmiany dys- i demielinizacyjne istoty białej (fotografia 2). Pomimo leczenia z zastosowaniem glikokortykosteroidów, winblastyny i IVIg dziecko zmarło w czwartym miesiącu hospitalizacji, po szybko postępującym pogorszeniu stanu neurologicznego.

#### Przypadek 3: HS w przebiegu zakażenia CMV

Ośmiomiesięczna dziewczynka leczona była wstępnie w szpitalu rejonowym z powodu gorączki, zapalenia jamy ustnej, braku apetytu i osłabienia. Pomimo skojarzonej empirycznej antybiotykoterapii i intensywnego leczenia wspomagającego doszło do pogorszenia stanu dziecka, wystąpienia wysięku w worku osierdziowym i lewej jamie opłucnowej oraz zmian zapalnych płuc, co zdecydowało o przeniesieniu dziecka do szpitala referencyjnego. Przyjęta w stanie ciężkim, z dusznością, gorączkującą. Badaniem fizykalnym stwierdzono ponadto hepatomegalię (3,5 cm) i obrzęki obwodowe. W badaniach laboratoryjnych obecna była: pancytopenia, hipofibrinogenemia, hipertriglicydemia, hipoproteinemia, obniżone miano komórek NK. W trakcie poszukiwania sprawczego czynnika zakaźnego kontynuowano skojarzoną antybiotykoterapię, leczenie przeciugrzybicze, stosowano preparaty immunoglobulin i inne leki wspomagające. Progresa zmian w płucach doprowadziła do niewydolności oddechowej, która wymagała leczenia w oddziale intensywnej terapii (OIT) z zastosowaniem respiratoroterapii. Pojawiła się splenomegalia i powiększenie węzłów chłonnych szyjnych; w badaniach zwiększyło się stężenie ferrytyny (7535 µg/l). Po ocenie histopatologicznej węzła chłonnego do leczenia włączono glikokortykosteroidy, a rozpoznanie zakażenia CMV zadecydowało o wprowadzeniu gancykwiru. Stan dziecka uległ stopniowej poprawie, całkowicie ustąpiły zmiany zapalne, wysięki w jamach ciała oraz stopniowo ustępowała hepatosplenomegalia. Dziecko jest zdrowe i pozostaje w obserwacji ambulatoryjnej.

#### Przypadek 4: ciężki przebieg HS w przebiegu uogólnionego zakażenia

Chłopiec w wieku 5,5 lat został przyjęty do oddziału hematologii i onkologii z podejrzeniem choroby rozrostowej z dwutygodniowym wywiadem infekcyjnym i utrzymującą się pomimo antybiotykoterapii wysoką gorączką. Przy przyjęciu stan dziecka był ciężki, obecna była tachykardia, okresowo nieznaczalne ciśnienie krwi, gorączka 41°C, uogólniona wysypka drobnoplamista, obrzęki podudzi, powiększone węzły chłonne szyjne i podżuchwowe oraz hepatomegalia. Badania laboratoryjne wykazały: niedokrwistość (Hb: 9,5 g/l, Hct: 27%), małopłytkowość (Plt: 71 000/mm<sup>3</sup>), podwyższoną liczbę leukocytów (WBC: 17 540/mm<sup>3</sup>) z odmlodzeniem obrazu, wysokie CRP (141 mg/l), podwyższoną aktywność transaminaz (ALT: 73 IU/l, AST: 245 IU/l), LDH (3819 IU/l), obniżoną aktywność antytrombiny III (ATI) (55,7% normy), podwyższone stężenie D-dimerów, hipeferrytynię (38100 µg/l). W jaskowym płynie mózgowo-rdzeniowym podwyższona była cytoza (67/µl) z przewagą pobudzonych limfocytów, a także podwyższone stężenie białka i obniżone glukozy. W posiewach krwi, moczu i wymazie spojówek nie stwierdzono patologicznej flory, wykluczono zakażenia wirusami EBV, CMV i HCV. Zastosowano leczenie objawowe oraz wlew immunoglobulin obserwując przejściową poprawę stanu ogólnego, a następnie nawrót gorączki, narastanie parametrów stanu zapalnego, cechy ostrego uszkodzenia wątroby z zaburzeniami krzepnięcia (fibrinogen: 0,5 g/l) oraz hipertriglicydemie (6,3 mmol/l). Ze względu na pogorszenie stanu ogólnego, niewydolność wielonarządową z objawami wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), masywnym krwawieniem z przewodu pokarmowego, przesiekami w jamie opłucnej i otrzewnowej, chłopiec wymagał leczenia w OIT. Zastosowanie glikokortykosteroidów i wlewu immunoglobulin doprowadziło do stopniowej poprawy stanu ogólnego, obniżenia aktywności transaminaz, poprawy wartości układu krzepnięcia, jednak

**Tabela I**  
**Charakterystyka 7 dzieci z zespołem hemofagocytarnym.**  
 Characteristics of 7 children with hemophagocytic syndrome.

Oceniane parametry	Pacjenci						
	2 /12 K	7/12 M	8/12 K	5,5 lat M	9 lat K	12 lat K	14 lat M
Czynniki etiologiczne	BCG	? (gdo)	CMV	?	lek	EBV	LCAL
gorączka	+	+	+	+	+	+	+
splenomegalia	+	+	+	+	-	+	+
hepatomegalia	+	+	+	+	+	+	+
cytopenia (minimum 2 linii)	+	+	+	+	+	+	+
Hb < 90 g/l	+	+	+	+	+	+	+
plt < 100 000/l	+	+	+	+	-	+	+
WBC < 4000/l	-	+	+	+	+	+	-
↑ ferrytyna	+	+	+	+	+	+	+
↑ TG	+	bd	+	+	bd	-	+
↓ fibrynogen	+	-	+	+	-	+	+
↓ NK	-	+	+	bd	bd	+	+
↑ receptor IL-2	+	nb	nb	nb	nb	nb	nb
hemofagocytoza	+	+	-	+	+	+	+
inne	↑ węzeł chłonny pachowy po BCG	↑ węzły chłonne, objawy neurologiczne	↑ węzły chłonne, obrzęki, zapalenie płuc, ↓ białka, ↑ LDH	↑ węzły chłonne, obrzęki, rumień, ↑ LDH	wysypka, objawy neurologiczne, zapalenie trzustki, niewydolność wątroby	↑ węzły chłonne, obrzęki, niewydolność wątroby, ↓ białka, ↑ LDH	↑ węzły chłonne, zmiany skóme, zapalenie spojówek, ↑ LDH
Leczenie zespołu hemofagocytarnego	protokół HLH-04	sterydy IVIG Velbe	sterydy IVIG gancyklowir	sterydy IVIG protokół HLH-04	sterydy	protokół HLH-04	protokół HLH-04 chemio-terapia BMT
Efekt leczenia	żyje	zgon	żyje	żyje	żyje	zgon	zgon

gdo - infekcja górnych dróg oddechowych; nb - nie badano; BMT - przeszczepienie szpiku kostnego; bd - brak danych, płęć: M- chłopcy, K- dziewczynki

postępowała pancytopenia (WBC: 0,4/mm<sup>3</sup>, Plt: 40 000/mm<sup>3</sup>, Hb - 8,3 g/l). Pomimo antybiotykoterapii i leczenia przeciwgrzybiczego utrzymywała się gorączka, dodatkowo pojawiła wysypka o charakterze rumienia wielopostaciowego. W mielogramie stwierdzono obraz zaniku szpiku kostnego, a w kolejnym badaniu hemofagocytozę. Rozpoznano HS, prawdopodobnie wtórny, w przebiegu uogólnionego zakażenia. Rozpoczęto leczenie zgodnie z protokołem HLH-2004 uzyskując ustępowanie objawów klinicznych i stopniową normalizację wyników badań laboratoryjnych. Kilka miesięcy po zakończeniu leczenia u chłopca ponownie wystąpiły stany gorączkowe. Wykluczono nawrót HS. W momencie zakończenia obserwacji pacjent był w trakcie diagnostyki w kierunku choroby układowej.

#### Przypadek 5: HS wywołany lekiem przeciwpadaczkowym

U 9-letniej dziewczynki, chorującej od 4 lat na padaczkę, po 2 tygodniach od modyfikacji leczenia (zmiana na kwas walproinowy na lamotryginę) wystąpiła gorączka, uogólniona drobnoplamista wysypka, wymioty oraz przeczulica. Została przyjęta do oddziału zakaźnego z podejrzeniem różyczki. Ze względu na pogorszenie stanu ogólnego i podejrzenie posocznicy dziecko przeniesiono do OIT, a następnie z podejrzeniem niewydolności wątroby i zapalenia trzustki do oddziału gastroenterologii. W badaniu fizykalnym stwierdzono stan średniociężki, z ograniczonym kontaktem, duszność, hepatomegalie i wodobrzusze. Na całym ciele obecna była zlewająca się drobnoplamista osutka, a na dloniach i policzkach rumień. Badania laboratoryjne wykazały: podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych (ALT: 547 IU/l, ALT: 92 IU/l, fosfataza alkaliczna: 803 IU/l, GGTP: 2089 IU/l), LDH (9917 IU/l), amylazy (w surowicy: 881 IU/l, w moczu: 6581 IU/l), niedokrwistość (Hct: 29,8%,

Hb: 9,6 g/l), dodatnie autoprzeciwciała ANA i ASCA. Posiewy krwi były ujemne, wykluczono zakażenia wirusowe (HAV, HBV, HCV, EBV, CMV, HIV). Wyniki badań w kierunku zaburzeń metabolicznych były prawidłowe (Tandem MAS, GC-MS w moczu, MPS w moczu). W kolejnych badaniach obserwowano narastanie niedokrwistości oraz pojawienie się neutropenii. Wysłunięto podejrzenie HS, co potwierdzono stwierdzając hemofagocytozę w szpiku kostnym i znacznie podwyższone stężenie ferrytyny (18 030 µg/l). Za czynnik, który wywołał HS uznano lamotryginę. Lek zastąpiono fenobarbitaliem, a następnie lipiramalem. Rozpoczęto leczenie glikokortykosteroidami (7 pulsów metylprednisolonu z następową redukcją dawki), forswano diurezę, stosowano żywienie pozajelitowe, a następnie enteralne, kwas ursodezoksycholowy, leki hepatoprotekcyjne, antybiotyki, leki antyhistaminowe, 1lenoterapię bierną. Obserwowano stopniowe ustępowanie objawów klinicznych i normalizację parametrów biochemicznych, co pozwoliło zakończyć stosowanie glikokortykosteroidów. Aktualnie dziewczynka jest zdrowa, pozostaje w opiece ambulatoryjnej.

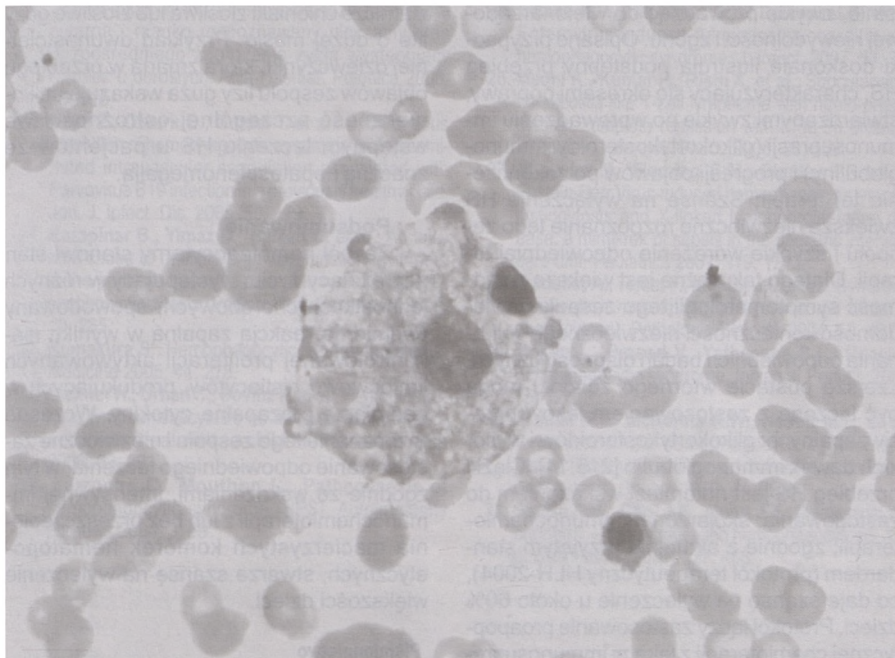
#### Przypadek 6: HS w przebiegu zakażenia EBV

Dwunastoletnia dziewczynka została hospitalizowana w szpitalu rejonowym z powodu gorączki do 40°C, narastającej hepatomegalii oraz pancytopenii. W wielokrotnie wykonywanych biopsjach aspiracyjnych szpiku kostnego, trepanobiopsji oraz badaniu histopatologicznym węzła chłonnego nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych. Na podstawie badań serologicznych u dziewczynki rozpoznano zakażenie EBV i HCV, a badaniem PCR zakażenie Parvovirusem B 19. Po 4 tygodniach ze względu na narastające objawy niewydolności wątroby dziecko przekazano do ośrodka o wyższej referencyjności. Badaniem fizykalnym stwierdzono przy przyjęciu: ciężki stan ogólny, gorączkę, wodobrzusze,

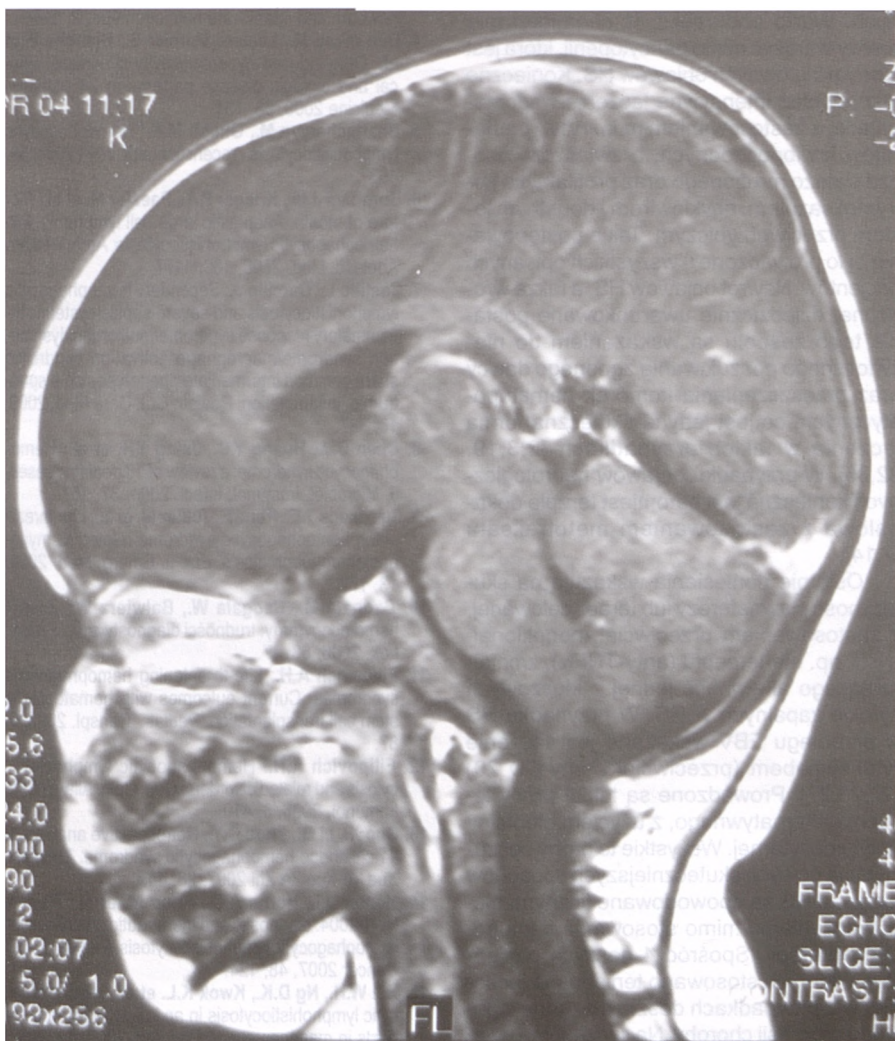
znaczna hepatosplenomegalie, obrzęki obwodowe, liczne wybroczyny i wylewy podskórne oraz uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Badania laboratoryjne wykazały: znaczną niedokrwistość (Hb: 6,1 g/dl), leukopenię (WBC: 300/mm<sup>3</sup>), malopłytkowość (Plt: 7000/mm<sup>3</sup>), hipoproteinemię (4,9 g/dl), hipofibrynogenię (0,45 g/l), hiperferrytynię (27 903 µg/l), wysoką aktywność LDH (3711 IU/l), podwyższone CRP i transaminazy, obniżone stężenie cholesterolu, trójglicerydy na górnej granicy normy. W preparatach szpiku kostnego z biopsji wykonanej w poprzednim szpitalu stwierdzono hemofagocytozę. Wysłunięto podejrzenie HS, prawdopodobnie w przebiegu zakażenia EBV i HCV. Za rozpoznaniem dodatkowo przemawiały: obniżona aktywność ferrytyny w komórkach NK (32,7%) i obniżona liczba komórek NK we krwi obwodowej (1,33%; N: 9-16%). Wdrożono leczenie zgodnie z protokołem HLH-2004. W ciągu 24 godzin doszło do zespołu lizy guza, z DIC i narastającymi cechami niewydolności wielonarządowej. Dziewczynka została przeniesiona do OIT, gdzie pomimo intensywnego leczenia i zabiegów reanimacyjnych zmarła. W preparatach histopatologicznych materiału pobranego w czasie badania pośmiertnego stwierdzono obecność histiocytów fagocytujących erytrocyty (śledziona, węzły chłonne, szpik kostny). Nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych.

#### Przypadek 7: HS współistniejący z chłoniakiem złośliwym

Chłopiec 14-letni został przyjęty do kliniki onkologii i hematologii dziecięcej z dwutygodniowym wywiadem jednostronnego powiększenia pachwinowych węzłów chłonnych z towarzyszącą wysoką gorączką, nie reagującą na antybiotykoterapię. Przy przyjęciu był w stanie ogólnym średnim, gorączkujący, cierpiący, z cechami odwodnienia, hepatosplenomegalie, pakietem węzłów



**Fotografia 1**  
**Hemofagocytoza w krwi obwodowej - makrofag ze sfagocytowanymi: limfocytom, erytrocytem i płytkami krwi.**  
 Hemophagocytosis in peripheral blood - macrophage with phagocytosed lymphocyte, erythrocyte and blood platelets.



**Fotografia 2**  
**Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu zespołu hemofagocytyzacji w badaniu MRI.**  
 Central nervous system lesions during hemophagocytic syndrome in MRI scan.

chlonych, ropną wydzieliną w workach spojówkowych, nadżerkami na śluzówkach jamy ustnej. Badania laboratoryjne wykazały podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (CRP: 197 mg/l, WBC: 18000/mm<sup>3</sup>), graniczne wartości krwinek czerwonych i płytek krwi (Hb: 11,5 g/dl, Hct: 34%, Plt: 144000/mm<sup>3</sup>), prawidłowe wyniki badań biochemicznych. Wykluczono przyczyny infekcyjne (zakażenia wirusowe - HBV, HCV, CMV, HSV, EBV, HIV, bakteryjne, gruźlicę, boreliozę), choroby autoimmunologiczne i nowotworowe. W trakcie trwającej diagnostyki do dotychczasowych objawów dołączyły zmiany skórne (twardzina, następnie masywne złuszczenie naskórka), bóle mięśniowo-stawowe. Pomimo stosowania antybiotyków o szerokim spektrum i leków przeciwgrzybiczych utrzymywała się gorączka, doszło do pogorszenia stanu ogólnego z objawami niewydolności oddechowej. Chłopiec wymagał leczenia w OIT. Zastosowanie glikokortykosteroidów i immunoglobulin doprowadziło do krótkotrwałej poprawy stanu ogólnego, po której doszło do szybkiego narastania hepalosplenomegalii i limfadenopatii oraz ponownie pojawiła się uporczywa gorączka. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono pogłębiającą się niedokrwistość (Hb: 70 g/l) i małopłytkowość (18000/mm<sup>3</sup>), dodatkowo wykazano hiperferytynię (3023 µg/l) i obniżony odsetek komórek NK (2%). Rozpoznano HLH i rozpoczęło leczenie zgodnie z protokołem HLH-2004 (cyklosporyna, deksametazon). W uzyskanym w tym czasie wyniku kolejnego badania histopatologicznego powiększonego węzła chłonnego, stwierdzono obecność komórek anaplastycznego chłoniaka wielkomórkowego (ALCL). Rozpoczęło leczenie przeciwnowotworowe według programu ALCL-99. W związku z opornością na standardowe leczenie, stosowano dodatkowo kilka innych protokołów chemioterapii (COP, FLAG, CVBA), uzyskując ostatecznie remisję całkowitą. Chłopca zakwalifikowano do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Pacjent zmarł po przeszczepieniu z powodu powikłań infekcyjnych.

### Wyniki

U 3 z 7 dzieci wykazano związek zespołu z zakażeniem: wirusem CMV i EBV oraz BCG. U 1 pacjenta czynnikiem wywołującym HS był najprawdopodobniej lek, a u innego dziecka HS współistniał z niezłaziowym chłoniakiem złośliwym. W 2 pozostałych przypadkach nie udało się ustalić czynnika inicjującego proces chorobowy, choć obraz kliniczny sugerował zakażenie wirusowe. Przebieg zespołu i losy dzieci były różne. Główne objawy HS, takie jak gorączka, powiększenie wątroby oraz cytopenia wystąpiły u wszystkich 7 pacjentów. Obserwowane objawy chorobowe, odchylenia w najistotniejszych badaniach laboratoryjnych oraz zastosowane leczenie i losy dzieci przedstawiono w tabeli I.

Rodzaj zastosowanego leczenia zależał od stwierdzonego zakażenia, choroby podstawowej i przebiegu HS. W zależności od wskazań stosowano antybiotyki, leki przeciwwirusowe (gancyklowir, acyklowir) i przeciwgrzybicze. U 2 dzieci przeprowadzono leczenie immunosupresyjne z użyciem samych glikokortykosteroidów lub w skojarzeniu z immunoglobulinami. U 4 innych pacjentów, w związku z ciężkim przebiegiem klinicznym zespołu, zastosowano immunochemioterapię (glikokortykosteroidy, etopozyd, cyklosporyna), zgodnie z wytycznymi protokołu HLH-2004. Dwoje z tych dzieci pozostaje w obserwacji, bez objawów choroby. U wszystkich pacjentów stosowano preparaty krwiopochodne. Pacjent z ALCL otrzymał chemioterapię, po której przeprowadzono przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego.

Z przedstawianej grupy 7 pacjentów z

HS żyje 4 dzieci (57%), zmarło 3 (43%). Czas obserwacji żyjących pacjentów wynosił 10-15 miesięcy. Dwoje dzieci zmarło z powodu progresji HS, wśród objawów niewydolności wielonarządowej. W jednym przypadku zgon wystąpił z powodu powikłań infekcyjnych w okresie poprzyszczepowym.

### Omówienie i dyskusja

W większości przedstawionych w obecnej pracy przypadków (5/7 dzieci) czynnikiem wywołującym wystąpienie HS było zakażenie, częściej wirusowe (tabela I). Jest to zgodne z innymi doniesieniami dotyczącymi wtórnej postaci HS [8,16,18,20,25,27,35]. W każdym przypadku rozpoznania HS we wczesnym dzieciństwie, zwłaszcza w okresie niemowlęcym, wskazane jest przeprowadzenie diagnostyki genetycznej w kierunku obecności mutacji genów charakterystycznych dla rodzinnych postaci HS [14,17,18], wymagających specjalnego postępowania (immunochemioterapia i przeszczepienie komórek krwiotwórczych). Identyfikacja czynnika zakaźnego nie przesądza o wykluczeniu formy wrodzonej zespołu, gdyż zakażenie może ujawniać dotąd niemy klinicznie wrodzony defekt funkcji komórek prezentujących antygen [3,10]. Wydaje się, że pomimo coraz liczniejszych opisów przebiegu zespołu hemofagocytarnego jest on wciąż zbyt rzadko i zbyt późno rozpoznawany. W opisanych przypadkach u wszystkich dzieci występowały: gorączka, powiększenie wątroby i pan- lub bicytopenia. Są to najbardziej charakterystyczne objawy kliniczne HS, które zawsze powinny być wskazaniem do podjęcia wstępnej diagnostyki w kierunku tego zespołu [5,10,11,18,19,21,23]. Należy wtedy wykonać oznaczenia m.in. stężeń ferrytyny, triglicerydów, fibrynogenu, aktywności komórek NK. Hemofagocytozę, wynikającą z pobudzenia układu makrofagów można stwierdzić w badaniu krwi, szpiku, węzła chłonnego, płynu mózgowo-rdzeniowego lub biopsji wątroby i warto te badania, zwłaszcza mniej inwazyjne, powtarzać. Cechy hemofagocytozy obecne były w różnym materiale u 6 z 7 opisanych pacjentów. Należy jednak pamiętać, że stwierdzenie hemofagocytozy nie jest warunkiem koniecznym dla rozpoznania HS.

Każdy przypadek zespołu wymaga także wnikliwej diagnostyki w kierunku choroby rozrostowej, nawet wobec identyfikacji czynnika infekcyjnego, który może wstępnie maskować objawy nowotworu. HS może rozwinąć się także w trakcie leczenia przeciwnowotworowego lub u pacjentów poddanych przeszczepieniom. W literaturze opisano dotąd w populacji dziecięcej nieliczne przypadki HS współistniejącego ze schorzeniem nowotworowym, najczęściej chłoniakiem złośliwym [6,23,26,31,33]. Sposób postępowania w takich przypadkach u dzieci nie został jednoznacznie rekomendowany. Zwykle leczenie ogranicza się do chemioterapii, choć doświadczenia z chorymi dorosłymi zachęcają do podjęcia prób następowej wysokodawkowanej chemioterapii z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych [10,11,23,31].

Przebieg kliniczny HS cechują okresy poprawy oraz zaostrzeń; nie leczony tylko w wyjątkowych przypadkach ustępuje samo-

istnie, zwykle prowadząc do wielonarządowej niewydolności i zgonu. Opisane przypadki doskonale ilustrują podstępny przebieg HS, charakteryzujący się okresami poprawy, stwierdzanymi zwykle po wprowadzeniu immunosupresji (glikokortykosteroidy immunoglobuliny) i progresji objawów po zakończeniu tej terapii. Szanse na wyleczenie HS zwiększa niezwłoczne rozpoznanie tego zespołu i szybkie wdrożenie odpowiedniej terapii. Dlatego tak ważna jest większa znajomość symptomatologii tego zespołu i świadomość konieczności niezwłocznego wykonania odpowiednich badań diagnostycznych. Lżejsze postaci wtórnego zespołu mogą być leczone z zastosowaniem leków przeciwzapalnych: glikokortykosteroidów i wysokich dawek immunoglobulin [2, 5,14]. Ciężki przebieg HS jest natomiast wskazaniem do zastosowania, skojarzonej immunochemioterapii, zgodnie z aktualnie przyjętym standardem (protokół terapeutyczny HLH-2004), co daje szansę na wyleczenie u około 60% dzieci. Protokół łączy zastosowanie proapoptycznej chemioterapii z lekami immunosupresyjnymi, skierowanymi przeciw nadreaktywnym limfocytom T i histiocytom [2,11,12,14,17,18]. Takie skojarzone leczenie zastosowano w 4 obecnie przedstawionych przypadkach, 2 z tych dzieci jest wyleczonych. Warto podkreślić, iż chemioterapię należy wdrożyć mimo pancytopenii, która jest jednym z głównych objawów HS. Konieczne jest również intensywne leczenie wspomagające, z zastosowaniem m.in. IVIG, preparatów krwiopochodnych, a zwłaszcza osocza świeżo mrożonego oraz profilaktyka kotrymoksazolem, acyklowirem i doustnym lekiem przeciwgrzybiczym. Takie postępowanie było prowadzone u wszystkich opisanych pacjentów. Nawrót objawów HS, a także wrodzone, dziedzicznie uwarunkowane postaci tego zespołu są wskazaniem do niezwłocznego poszukiwania zgodnego dawcy oraz przeszczepienia komórek hematopoetycznych, co jest jedyną skuteczną formą leczenia w takich przypadkach [2,3,19,32,35]. W przypadku objawów neurologicznych konieczna jest natomiast terapia dokałowa z zastosowaniem metotreksatu [2,14].

Ostatnie doniesienia wskazują na skuteczność plazmaferezy lub terapii celowanej, z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, np. etanerceptu (anty-TNF $\alpha$ ), zmniejszającego aktywność jednej z kluczowych cytokin zapalnych w HS. W przypadku HS w przebiegu EBV wskazane jest leczenie rytuksymabem (przeciwciałem anty-CD 20) [22,23,27]. Prowadzone są także próby leczenia alternatywnego, z użyciem globuliny antytymocytarnej. Wszystkie te próby poszukiwania nowych skuteczniejszych sposobów leczenia HS są spowodowane licznymi niepowodzeniami, mimo stosowania immunochemioterapii. Spośród 4 naszych pacjentów, u których stosowano ten sposób leczenia, w 2 przypadkach doszło do zgonu z powodu progresji choroby. Na szczególną uwagę zasługuje opisany dramatyczny przebieg zespołu lizy guza, jaki wystąpił po wdrożeniu terapii HLH-2004. W piśmiennictwie to powikłanie opisywane jest w kontekście wstępnego leczenia chorób nowotworowych, takich jak białaczki z hiperleukocytozą, nie-

ziarnicze chłoniaki złośliwe lub złośliwe guzy lite o dużej masie. Przykład dwunastoletniej dziewczynki, która zmarła w przebiegu objawów zespołu lizy guza wskazuje na konieczność szczególnej ostrożności we wstępnym leczeniu HS u pacjentów ze znaczną hepatosplenomegalia.

### Podsumowanie

Zespół hemofagocytarny stanowi stan zagrażający życiu, występujący w różnych jednostkach chorobowych, spowodowany nadmierną reakcją zapalną w wyniku niekontrolowanej proliferacji aktywowanych limfocytów i histiocytów, produkujących w nadmiarze prozapalne cytokiny. Wczesne rozpoznanie tego zespołu i niezwłoczne zastosowanie odpowiedniego leczenia, w tym zgodnie ze wskazaniami, intensywnej immunochemioterapii z lub bez przeszczepienia macierzystych komórek hematopoetycznych, stwarza szansę na wyleczenie większości dzieci.

### Piśmiennictwo

1. Allen C.E., McClain K.L.: Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Child Health* 2008, 18, 136.
2. Arcenci R.J.: When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes. *Curr. Opin. Hematol.* 2008, 15, 359.
3. Arico M.: Hemophagocytic lymphohistiocytosis in newborn and infants. *Hematology* 2006, 2, 118.
4. Ben m'rad M., Leclerc-Mercier S., Blanche P. et al.: Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine* 2009, 88, 131.
5. Bhattacharyya M., Ghosh M.K.: Hemophagocytic lymphohistiocytosis - recent concept. *JAPI* 2008, 56, 453.
6. Burnham J.M., Krieger P.A., Paesler M. et al.: Picture of month. Anaplastic large cell lymphoma with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006, 160, 1177.
7. Castillo L., Carcillo J.: Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermedial phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2009, 10, 387.
8. Chen C.J., Huang Y.C., Jaing T.H. et al.: Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2004, 37, 157.
9. Claessens Y.E., Pene F., Tulliez M. et al.: Life-threatening hemophagocytic syndrome related to mycobacterium tuberculosis. *Eur. J. Emerg. Med.* 2006, 13, 172.
10. Czogała M., Czogała W., Balwierz W.: Zespół hemofagocytarny: trudności diagnostyczne. *Przegl. Lek.* 2006, 63, 47.
11. Filipovich A.H.: Life-threatening hemophagocytic syndromes: Current outcomes with hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr. Transpl.* 2005, 9, 87.
12. Filipovich A.H.: Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2006, 6, 410.
13. Guo X., Li Q., Zhou C.Y.: Retrospective analysis of 41 childhood hemophagocytic syndrome. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2007, 28, 449.
14. Henter J.I., Horne A.C., Arico M. et al.: Review HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer* 2007, 48, 124.
15. Hui W.H., Ng D.K., Kwok K.L. et al.: Hemophagocytic lymphohistiocytosis in an infant: important aspects in management. *J. Paediatr.* 2007, 12, 205.
16. Jain D., Singh T.: Dengue virus related hemophagocytosis: a rare case report. *Hematology* 2008, 13, 286.
17. Janka G.E.: Hemophagocytic syndromes. *Blood Reviews*, 2007, 21, 245.
18. Janka G.E.: Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur. J. Pediatr.* 2007, 166, 95.

19. Jędrzejczak W.W.: Limfohistiocytoza hemofagocytarna - rzadko rozpoznawany uleczalny stan bezpośredniego zagrożenia życia występujący również u dorosłych. *Acta Haemat. Polonica* 2008, 39, 515.
20. Kaya Z., Ozturk G., Gursel T. et al.: Spontaneous resolution of hemophagocytic syndrome and disseminated intravascular coagulation associated with Parvovirus B19 infection in a previously healthy child. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2005, 58, 149.
21. Karapinar B., Yimaz D., Balkan C. et al.: An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in the pediatric intensive care unit: hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2009, 10, 285.
22. Kumakura S.: Hemophagocytic syndrome. *Internal Medicine* 2005, 44, 278.
23. Lackner H., Urban C., Sovinz P. et al.: Hemophagocytic lymphohistiocytosis as adverse event of anti-neoplastic treatment in children. *Haematologica* 2008, 93, 291.
24. Larroche C., Mouthon L.: Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmunity Reviews* 2004, 3, 69.
25. Letsas K.P., Filippatos G.S., Delimpasi S. et al.: Enterovirus-induced fulminant myocarditis and hemophagocytic syndrome. *J. Infect.* 2007, 54, 75.
26. Medhi K., Kumar R., Rishi A. et al.: Subcutaneous panniculitis like T-cell lymphoma with hemophagocytosis: complete remission with BFM-90 protocol. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2008, 30, 558.
27. Mischler M., Fleming G.M., Stanley T.P. et al.: Epstein-Barr Virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis and X-linked lymphoproliferative disease: a mimikre of sepsis in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 2007, 119, 1212.
28. Pradalier A., Teillet F., Molitor J.L. et al.: Syndrome d'activation macrophagique (syndrome d'hémophagocytose). *Pathologie Biologie* 2004, 52, 407.
29. Rajam L., Prasad V., Yatheesha B.L.: Reactive hemophagocytic syndrome. *Indian J. Pediatr.* 2008, 75, 1261.
30. Risdall R.J., McKenna R.W., Nesbit M.E. et al.: Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979, 44, 993.
31. Sevilla D.W., Choi J.K., Gong J.Z.: Mediastinal adenopathy, lung infiltrates and hemophagocytosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007, 127, 458.
32. Shah A.J., Kapoor N., Cooper R.M. et al.: Pre- and post-natal treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer* 2009, 52, 139.
33. Shimada A., Kato M., Tamura K. et al.: Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with uncontrolled inflammatory, cytokinemia and chemokine was caused by systemic anaplastic large cell lymphoma: a case report and review of the literature. *J. Pediatric Hematol. Oncol.* 2008, 30, 785.
34. Su I.J.: Perspectives on the pathogenesis and therapy of hemophagocytic syndrome. *Formos Med. Assoc.* 2008, 107, 277.
35. Suzuki N., Morimoto A., Ohga S. et al.: Characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonates: a nationwide survey in Japan. *J. Pediatr.* 2009, 155, 235.
36. Tang Y., Xu X., Song H. et al.: Early diagnostic and prognostic significance of a specific Th1/Th2 cytokine pattern in children with haemophagocytic syndrome. *British J. Haemat.* 2008, 143, 84.
37. Yarali N., Akyurek N., Ucar S. et al.: Haemophagocytosis: the cause of anemia and thrombocytopenia in congenital syphilis. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009, 26, 461.