

# Hemofagocitinė limfohistiocitozė: literatūros apžvalga

Simona Bereikienė<sup>1</sup>,

Jelena Rascon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Vilniaus universiteto  
Medicinos fakulteto  
Vaikų ligų klinika

<sup>2</sup> Vaikų ligoninė,  
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės  
Santariškių klinikų filialas,  
Vaikų onkohematologijos centras

Hemofagocitinė limfohistiocitozė – tai sindromas, besivystantis dėl sutrikusios imuninio atsako aktyvacijos ir slopinimo pusiausvyros. Išskiriama pirminė (genetinė arba šeiminė) sindromo forma, nulemta genų, dalyvaujančių imuninių ląstelių sąveikoje, mutacijų; ir antrinė (sporadinė) forma, besivystanti dėl infekcijos, navikinio, autoimuninio proceso ar metabolinių sutrikimų. Antrinės hemofagocitinės limfohistiocitozės genetinis pagrindas kol kas nežinomas. Pirminei ir antrinei formoms būdingas toks pats specifinis hiperuždegiminių reakcijų bei klinikinių simptomų kompleksas, kuriuo grindžiama patologijos diagnostika. Tačiau pirminės ir antrinės formų atskyrimas dažnai tampa iššūkiu dėl patologijos retumo, plataus klinikinių požymių spektro, dėl riboto specifinių testų prieinamumo ir, svarbiausia, gydymo taktikos ypatumų. Etiopatogenetinis pirminės formos gydymas yra skubi alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, be kurios išėitis neišvengiamai fatali. Antrinės formos gydymas priklauso nuo klinikinės išraiškos ir ją sukėlusios infekcijos pobūdžio. Labai svarbi laiku atlikta diagnostika norint kuo skubiau pradėti tinkamą gydymą bei pagerinti išgyvenamumą. Hemofagocitinės limfohistiocitozės gydymą komplikuoja didelis su gydymu susijęs mirtinumo dažnis bei ligos polinkis recidyvuoti.

**Raktažodžiai:** hemofagocitinė limfohistiocitozė, imunodeficitas, diagnostiniai kriterijai

## ĮVADAS

Hemofagocitinė limfohistiocitozė (HLH) – tai klinikinis sindromas, kuriam būdinga padidėjusio citotokinių kiekio kraujyje nulemta hiperuždegiminė reakcija bei audinių destrukcija dėl užsitęsios ir perteklinės makrofagų aktyvacijos. HLH vystosi sutrikus normaliai imuninės sistemos funkcionavimo pusiausvyrai. Imuninės sistemos disreguliaciją gali

lemti genetinės mutacijos, pažeidžiančios normalų citotoksinių T (CD8+) limfocitų (CTL) arba natūralių žudikų (NK ląstelių) citotoksinį aktyvumą ir / ar daugelis kitų etiologinių veiksnių, tokių kaip infekcijos, piktybiniai navikai, reumatinės ligos. HLH skirstoma į pirminę (šeiminę, genetinę), nulemtą genų mutacijų, dažniausiai pasireiškiančią kūdikystėje, ir antrinę (sporadinę, įgytą), pasireiškiančią vyresniems vaikams ir suaugusiems. Atnaujintoje imunodeficitų klasifikacijoje pirminė HLH priskiriama imuninės sistemos disreguliacijos paveiktiems pirminiams imunodeficitams (14). Pirminę ir antrinę HLH formas gali išprovokuoti infekciniai ar kiti

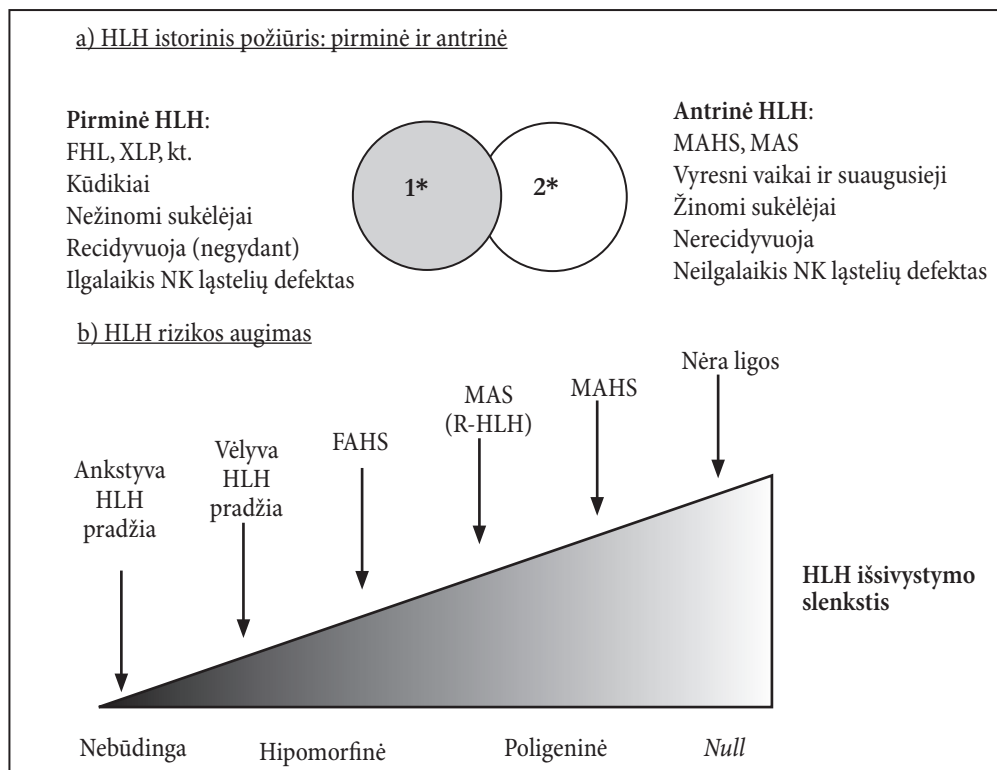
imunologiškai aktyvūs veiksniai (navikas, autoimuninė liga, medžiagų apykaitos sutrikimas), o genų mutacija gali būti nustatyta įvairaus amžiaus ir skirtingas šeimines anamnezės turintiems pacientams. Taigi, tobulėjant molekulinei genetinei diagnostikai bei nustatant naujas genetines priežastis vis sunkiau nubrėžti ribą tarp pirminės ir antrinės HLH formų (1 pav.). Negydoma pirminė HLH yra mirtina liga, vidutinis išgyvenamumas po diagnozės nustatymo siekia mažiau nei 2 mėn. Etiopatogenetinis pirminės HLH gydymas – skubi alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (KKLT). Nustačius antrinę HLH formą šiuo metu nerandama žinomų genetinių mutacijų, dažniausiai pavyksta nustatyti HLH epizodą sukėlusį veiksnį (virusinė infekcija, autoimuninė jungiamojo audinio patologija arba piktybinė liga) (1, 8). Pagrindinė antrinės HLH gydymo taktika – HLH sukėlusios priežasties gydymas.

Tarptautinė Histiocitozijų draugija (Histiocyte Society [www.histiocytesociety.org](http://www.histiocytesociety.org)) 1991 m. pateikė pirmąsias diagnostines HLH gaires, o 1994 m. buvo pradėtas akademinis tarptautinis daugiacentris klinikinis tyrimas HLH-94, kuris apibrėžė HLH gydymo kryptis. HLH-94 klinikinio tyrimo rezultatai panaudoti tobulinant HLH diagnostinius kriterijus, suformuluotus HLH-2004 klinikiniame tyrime, kuris yra praktinis diagnostikos ir gydymo vadovas (8), ir nustatant gydymo gaires. Šiame straipsnyje apžvelgiami naujausi literatūros duomenys apie HLH etiopatogenezę, diagnostiką ir gydymą.

## LIGOS FORMOS IR NOMENKLATŪRA

### Pirminė HLH

HLH skirstoma į du tipus: pirminę ir antrinę. Pirminė HLH dar vadinama šeimine arba genetinė



**1 pav.** Istorikai susiklosčiusios pažiūros apie pirminės ir antrinės HLH skirtumus. Vyrauojuo nuomonė, kad pirminė ir antrinė HLH formos yra dvi didelės visiškai skirtingos patologinės grupės dėl skirtingų jų etiologinių veiksnių bei manifestavimo amžiaus – HLH paveldima AR būdu ar su X chromosoma kyla jaunesniame amžiuje, o sporadinė – vyresniems pacientams. Tobulėjant diagnostikai bei aiškėjant HLH patogenezėi, buvo nuspręsta apibūdinti šią ligą kaip vientisą sindromą, susijusį su daugialybiais rizikos veiksniais. Sudėtingos mutacijos (*null*), dėl kurių formuojasi funkciškai beveik visiškai genai, nedidelės mutacijos (*missense*) / polimorfizmas ar kelių genų komplekso pažeidimas gali predisponuoti HLH išsivystymo riziką, kaip atsaką į švelnų ar ryškų imuninį stimulą (3)

(paveldima). Abi formos pasireiškia tuo pačiu simptomų kompleksu, todėl nėra patikimų kliniki- nių ar histologinių požymių, padedančių jas dife- rencijuoti. Vienintelis tikslus būdas, patvirtinantis pirminę ir antrinę HLH kilmę, – funkcinis citotok- sinės degranuliacijos tyrimas bei specifinės geneti- nės mutacijos patvirtinimas (10).

Pirminei HLH formai būdingas šeiminis paveldėjimas, aptinkama specifinė genetinė mutaci- ja, dėl kurios sutrinka citotoksinė NK ląstelių ir CTL funkcija (7, 9). Liga manifestuoja pirmaisiais gyvenimo metais, kai išsivysto išvardyti simpto- mai bei laboratoriniai pokyčiai (5 lentelė). Ligai būdinga agresyvi eiga, o pradėjus gydymą recidy- vo dažnis siekia 70–80 % (13). Priklausomai nuo genetinio defekto, pirminė HLH gali būti skirsto- ma į du potipius: šeiminę HLH ir su kitais pirmi- niais imunodeficitiniais sindromais susijusią HLH (1 lentelė) (10, 13).

**Šeiminė HLH** (arba FLH, angl. *familial he- mophagocytic lymphohistiocytosis*) paveldima au- tosominiu recesyviniu būdu, todėl šeimos anam- nezė neretai būna neigiama (13). Identifikuoti keturi genai (FLH 2-5, 1 lentelė), kurių mutacijos lemia šeiminę HLH. Šių genų defektai sutrikdo imuninių ląstelių (NK ląstelių ir CTL) citotoksi- nę funkciją, nutraukdami citotoksinių granulijų (perforino, granzimo) išskyrimą iš citoplazmos į membranos paviršius (2b pav.). Tokiu būdu nei- vyksta ląstelės taikinio apoptozė (4). Pažeisti genai

koduoja įvairius baltyminius komponentus, regu- liuojančius citotoksiškumą.

Gyvybei grėsmingoms būklėms HLH metu iš- sivistyti įtakos turi ir su X chromosoma susijusios limfoproliferacinės ligos (XLP1 tipas – SH2D1A geno, koduojančio NK ir T ląstelių normalias funkcijas, ir XLP 2 tipas – BIRC4 geno mutaci- jų padariniai) (10). Su X chromosoma susijusių limfoproliferacinių sindromų atvejais mutacijos įvyksta genuose, koduojančiuose normalų T lą- stelių funkcionavimą (10). Dažniausia gyvybei pa- vojinga XLP1 komplikacija yra EBV sukelta žai- binė infekcinė mononukleozė (10). Šis fenomenas vadinamas Duncan liga – tai anomali organizmo reakcija į EBV infekciją. XLP1 gali manifestuoti hipogamaglobulinemija, ir šiems pacientams bū- dinga didelė limfomų rizika (10). XLP2 atveju taip pat gali pasireikšti EBV sukeltas HLH sindromas bei hipogamaglobulinemija, dažna lėtinio hemora- ginio kolito klinika, bet priešingai nei XLP1 atveju nesivysto limfomos (10). Pacientai su XLP ar XLP2 defektais gali išgyventi iki suaugusiųjų amžiaus, kol atsiranda HLH klinika.

Paminėtini **įgimti imunodeficitiniai sindro- mai**, susiję su gyvybiškai pavojingais HLH epizo- dais, galinčiais pasireikšti ankstyvoje vaikystėje. Pirminių imunodeficitų, pasireiškiančių akių ir odos albinizmu, klinikiniai, laboratoriniai radiniai apibendrinti 2 lentelėje (11). Svarbiausi jų yra 2-o tipo Griscelli sindromas (GS-2) (įvyksta RAB27A

**1 lentelė.** Etiologinė pirminės HLH klasifikacija

Genetinė HLH	Genas	Koduojamas baltymas	Vieta chromosomoje
Šeiminė HLH			
FHLH-1	Nežinomas	Nežinomas	9q21.3–q22
FHLH-2	PFR1	Perforinas	10q21–22
FHLH-3	UNC13D	Munc13-4	17q25
FHLH-4	STX11	Syntaxin11	6q24
FHLH-5	STXBP2(UNC18B)	Munc18-2	19p13.2–3
Imunodeficitiniai sindromai			
CHS	LYST	Lyst	1q42.1–q42.2
GS-2	RAB27A	Rab27a	15q21
XLP-1	SH2D1A	SAP	xq25
XLP-2	BIRC4	XIAP	xq25
Kiti reti imuninės sistemos defektai (pvz. HPS-2, SCID, ITK trūkumas)			

Santrumpos: FHL – šeiminė HLH; CHS – Chediak-Hisgashi sindromas; GS-2 – Griscelli sindromas, 2 tipas; XLP – su X chromosoma susijęs limfoproliferacinis sindromas; HPS-2 – Hermansky-Pudlak sindromas, 2 tipas; SCID – sunkus kombinuotas imunodeficitas; ITK – interleukino-2 indukuojama T limfocitų kinazė (10).

**2 lentelė.** Pirminiai imunodeficitai su akių ir odos albinizmu

	Lokusas	Albinizmas	Kraujavimas	Mažas ūgis	CNS	HLH	Neutropenija	NK defektai	CTL defektai	Gigantinės granulės
CHS	CHS1	+	+	-	+	+	+/-*	+	+	+
GS-2	RAB27A	+	-	-	-	+	+/-*	+	+	-
XLP-1	ADTB3A	+	+	-	-	+	+	+	+	-
XLP-2	PLDN	+	-	-	-	-	-	+	-	-
MAPBPIP trūkumas	LAMTOR2	+		+	-	-	+	+	+	-

\* Galima tranzitorinė neutropenija (11).

geno mutacijos, simptomai – hipoalbinizmas, imunodeficitas ir / ar neurologinė simptomatika), Chediak-Higashi sindromas (CHS) (CHS1/LYST geno mutacija, simptomai – dalinis akių ir odos albinizmas, neutrofilų defektai, neutropenija ir neurologinis pakenkimas), Hermansky-Pudlak sindromas (HPS) (HPS-2 tipas – pasireiškia akių ir odos albinizmas, trombocitų agregacijos sutrikimas ir neseniai atrasta sąsaja tarp imunodeficito ir albinizmo, apibūdinama HPS-9 tipu) (6, 11). Šių heterogeninių, autosominiu recesyviniu būdu paveldimų būklių mutacijos įvyksta genuose, koduojančiuose proteinus, svarbius lizosomų biogenezei, funkcionavimui bei tranzitinei funkcijai (6, 11). Nepaisant identifikuotų pažeistų genų, 50–60 % HLH vaikų atvejų nėra išaiškinamas tikslus genetinis defektas (13). HLH epizodus gali išprovokuoti ir infekciniai veiksniai (EBV, CMV ar ŽIV) ar vakcinavimas (2, 9). Pacientams būdinga didelė HLH recidyvo rizika, todėl nepersodinus sveiko donoro kaulų čiulpų pacientų ilgalaikio išgyvenamumo tikimybė maža (9).

## ANTRINĖ HLH

Antrinė (įgyta arba sporadinė) HLH gali išsivystyti bet kokiame amžiuje, taip pat ir suaugusiems. Jos vystymosi mechanizmas tradiciškai nesiejamas su konkrečiomis mutacijomis. Pastaruoju metu daugėja duomenų apie identifikuojamas genų pažaidas, sukėlusias HLH būdingą patologinę hiperuždegiminę reakciją vyresniame amžiuje. Todėl riba tarp pirminės ir antrinės formos vis labiau nyksta. Antrinės HLH epizodus, kai nėra šeiminių anamnezės ar identifikuotų gene-

tinių priežasčių (6, 10), dažniausiai išprovokuoja infekciniai veiksniai, autoimuninė patologija ar navikinis procesas (7, 9, 10). Dažniausios antrinės HLH priežastys išvardytos 3 lentelėje (7). Pagrindiniai HLH inicijuojantys infekciniai veiksniai yra virusai – visų pirma Epšteino-Baro virusas (10). G. E. Jankos ir kt. duomenimis, EBV sukkelto HLH sindromo metu virusų genomo daugiausia randama T ląstelėse arba lygiomis dalimis jo nustatoma tiek B, tiek T ląstelėse (10).

Antrinę HLH gali išprovokuoti pirmuonys, bakterinė ar grybelinė infekcija (*Leishmania*, *Mycobacterium tuberculosis* ar *Salmonella typhimurium*) (10). Infekcinių veiksnių persistavimas retikuloendotelinėje sistemoje turi įtakos patologijos išsivystymui.

Pacientams, turintiems jatrogeninės kilmės imunodeficitą (sukeltą medikamentų, dažniausiai citostatikų ir imunosupresantų, arba po solidinių organų ar KKL) ar sergantiems AIDS, būdinga didelė HLH išsivystymo rizika (6, 10). Metabolinės ligos rečiau sukelia antrinę HLH sindromą (10). Su navikiniu procesu, ypač su limfomomis ar leukemijomis, susiję HLH epizodai yra kur kas retesni vaikų populiacijoje, palyginti su suaugusiais (10). Tačiau antrinė HLH lemia blogesnę onkologinės ligos gydymo prognozę (18). K. Lehmbargas ir kt. pateikia dvi sunkiai diferencijuojamas HLH ir onkologinio proceso sąsajas. Vienu atveju navikinės ligos fone ar jos atkryčio metu prisidėjusi virusinė infekcija išprovokuoja HLH sindromą (pvz., su EBV asocijuotos limfomos atveju HLH sukelia tiek virusas, tiek limfomos procesas). Kita situacija, kai HLH susiformuoja onkologinės ligos remisijos metu po chemoterapijos sukeltos imunosupresijos

**3 lentelė.** Dažniausios antrinės HLH priežastys

Infekcijos	Veiksniai
Virusinės	Herpes virusai (EBV, CMV, HHV-8), ŽIV, adenovirusai, HAV, HBV, HCV, tymai, raudonukė, parotitas, parvovirusas B19, enterovirusas, dengue virusas, hanta virusas, gripo virusas
Bakterinės	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Campylobacter</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Chlamydia</i> spp., <i>Legionella</i> spp., <i>Salmonella typhi</i> , <i>Rickettsia</i> spp., <i>Brucella</i> spp., <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Grybelinės	<i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp., <i>Pneumocystis</i> spp., <i>Histoplasma</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp.
Parazitinės	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Plasmodium vivax</i> , <i>Toxoplasma</i> spp., <i>Babesia</i> spp., <i>Strongyloides</i> spp., <i>Leishmania</i> spp.
Piktybinės ligos	Periferinė T ląstelių / NK ląstelių limfoma, ADLL, ŪLL, Hodžkino limfoma, ūminė eritroidinė leukemija, dauginė mieloma
Hematologinės	Prostatos ir plaučių vėžys, hepatocelulinė karcinoma
Nehematologinės MAS	sJIA, Kawasaki liga, SRV, seronegatyvios spondiloartropatijos

Santrumpos: ADLL – anaplastinė didelių ląstelių limfoma; ALL – ūminė limfoblastinė limfoma; sJIA – sisteminis juvenilinis idiopatinis artritas; SRV – sisteminė raudonoji vilkligė (7).

(imuninė sistema tampa neatspari invazyviai grybelinei ir / ar bakterinei infekcijai) (18). HLH sąsaja su T ląstelių limfoma turi blogesnę prognozę nei HLH, išsivysčiusi B ląstelių limfomos fone (18).

Pažymėtina, kad mirtingumas nuo antrinės HLH yra didelis, tačiau patologijos recidyvai reti. K. L. McClainas ir kt. nurodo, kad HLH recidyvo atveju, kai nėra autoimuninių ar navikinių ligų įtarimo, reikia pagalvoti apie pirminę HLH formą (9).

**MAKROFAGŲ AKTYVACIJOS SINDROMAS (MAS)**

Makrofagų aktyvacijos sindromas (MAS) – tai sunki, potencialiai mirtina reumatinių, autoimuninių ligų komplikacija. Dažniausiai jis išsivysto sergant sisteminiu juveniliniu idiopatinu artritu (sJIA), nors pastaruoju metu daugėja duomenų apie tai, kad MAS gali pasireikšti sergant juveniline sisteminė raudonąja vilklige (SRV) (*lupus erythematosus*) arba Kawasaki liga (7, 10, 12). Pagrindiniai MAS klinikiniai simptomai, laboratoriniai ir histologiniai radiniai yra tapatūs HLH, todėl šis sindromas klasifikuojamas kaip antrinė, įgyta HLH forma ir jo patvirtinimui rekomenduojama naudoti HLH diagnostines gaires, išdėstytas 4 lentelėje (10, 12). 2 pav. matomas patofiziologinis MAS ir HLH ryšys (12). Tačiau keli su sJIA susiję MAS klinikiniai aspektai skiriasi nuo klasiki-

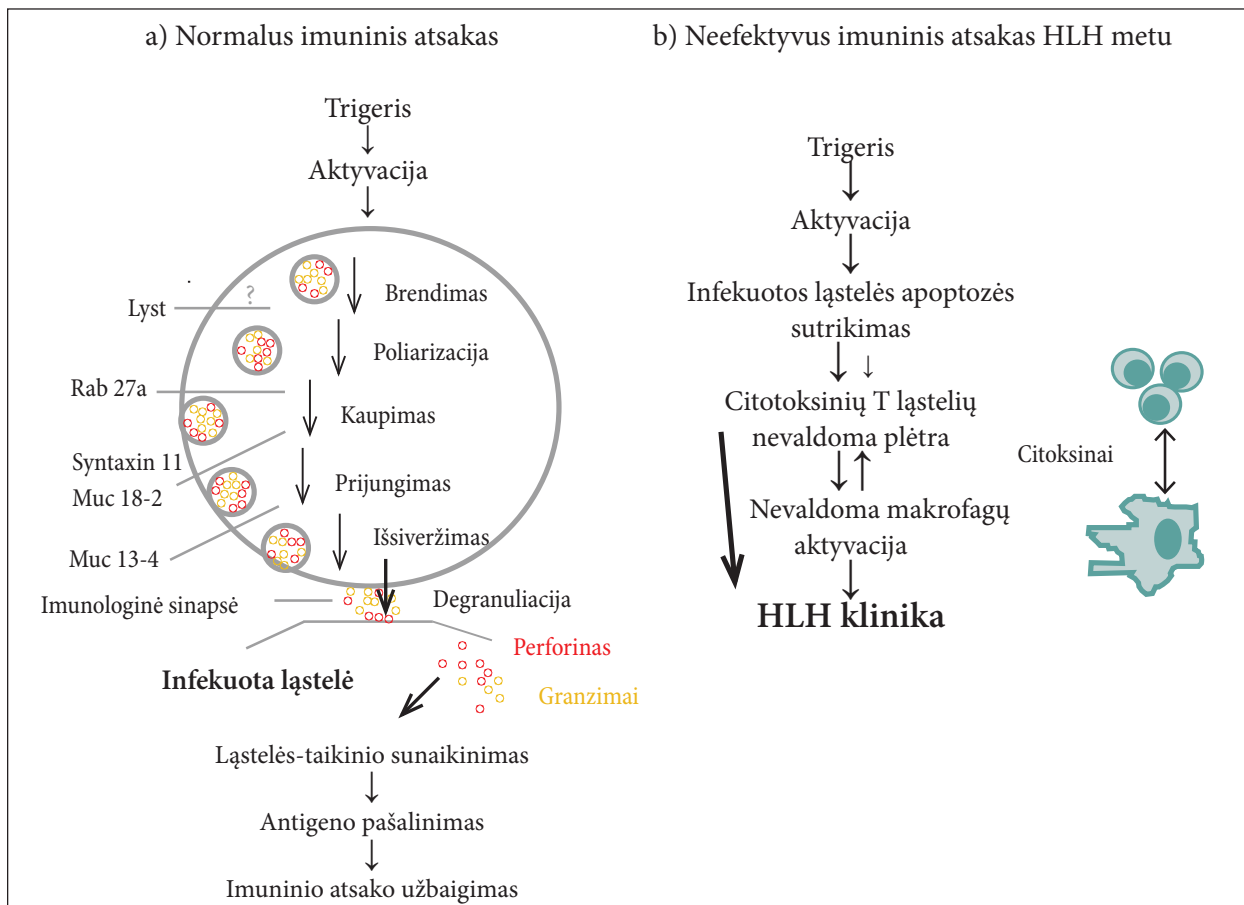
nės HLH diagnostikos. Sergant sJIA ir išsivysčius MAS, kaip atsakas į uždegiminį procesą visada išsivysto leukocitozė, trombocitozė bei padidėja

**4 lentelė.** Pagrindiniai MAS klinikiniai, laboratoriniai požymiai

Klinikiniai požymiai
Neremituojantis febrilus karščiavimas
Hepatosplenomegalija
Limfadenopatija
Hemoragijos
CNS disfunkcija
Laboratoriniai radiniai
Citopenija
Kepenų veiklos sutrikimai
Koagulopatija
ENG sumažėjimas
Hipertrigliceridemija
Hiponatremija
Hipoalbuminemija
Hiperferitinemija
Padidėjęs sCD25 ir sCD163 kiekis
Histologiniai radiniai
Makrofagų hemafagocitozės požymiai KČ
Padidėjęs CD163 dažymo intensyvumas KČ

Šaltinis: Ravelli A., et al. Cron. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes and Immunity*. 2012; 13: 289–298.





**2 pav.** Normalus imuninis atsakas (a) ir nekontroliuojamas imuninis atsakas HLH metu (b). Vaizduojama perforino ir granzimų sekrecija citotoksinių granulių pavidalu bei ląstelės taikinio apoptozės iniciacija. Šioms granulėms formuotis būtini keli etapai: brendimas, poliarizacija, susijungimas ir susiliejimas su ląstelės membrana – egzocitozė (10)

serumo fibrinogeno kiekis, todėl šiems pacientams HLH būdinga citopenija bei hipofibrinogenemija nustatoma tik vėlyvosiose sindromo stadijose (12). Antroji diagnostinė problema susijusi su tuo, kad aktyvaus sJIA metu, net nesant MAS, feritino koncentracija visada būna didesnė nei 500 ng/ml, o ūmios MAS fazės metu gali siekti ir >5 000 ng/ml. Todėl 500 ng/ml feritino koncentracija nėra efektyvus rodiklis, padedantis diferencijuoti sJIA paūmėjimą nuo MAS (12).

## EPIDEMIOLOGIJA

HLH yra reta liga (remiantis [www.orpha.net](http://www.orpha.net) duomenimis). Pirminė HLH forma dažniausiai serga vyresni nei 3 mėn. kūdikiai (20). Tačiau pirminė HLH gali pasireikšti ir vyresniame amžiuje. Teksaso valstijoje atliktos retrospektyvinės analizės duomenimis, pirminė HLH pasireiškė 1:100000 pacientų, jaunesnių nei 18 m. amžiaus

(13). Šeiminės HLH paplitimas skirtingas įvairiose geografinėse platumose. Švedijos duomenimis, šeiminė HLH forma stebima maždaug 1:50 000 gyviems gimusiems kūdikiams, o Japonijoje jos dažnis tesiekia apie 0, 342:100 000 atvejų (1, 10, 13). Turkijoje didesnis ligos paplitimas nustatomas dėl dažnų giminingų santuokų bei didesnio perforino geno defektų dažnio (7,5:10 000) (13).

Antrinės HLH formos dažnis tiksliai nėra žinomas. Ji gali pasireikšti tiek vyresniems vaikams, tiek suaugusiems (20). Kūdikystėje antrinė HLH gali būti pirmuoju imunodeficito požymiu (14). M. B. Jordano ir bendraautorių duomenimis, tretinio lygio sveikatos priežiūros įstaigose HLH diagnozuojama 1 iš 3 000 į ligoninę atvykusių vaikų (8). Mergaičių ir berniukų sirgimo dažnis vienodas (1:1), nors vyresniame amžiuje dažniau serga berniukai ir vyrai (8). Pastebėta dažnesnė HLH manifestacija vasaros mėnesiais (13). Remiantis ankstesnių metų epidemiologinių HLH apžvalgų

rezultatais, pavyzdžiui, 1970 m., HLH buvo nustatoma apie 1,2 iš 1 mln. vaikų per metus (8). Taigi ši patologija tampa vis dažniau aptinkama dėl pagerėjusių etiopatogenetinių procesų suvokimo ir diagnostikos.

## ETIOPATOGENEZĖ

HLH metu kylančią hiperuždegiminę reakciją lemia pakitusi sąveika tarp kelių imuninių ląstelių tipų: makrofagų, NK ląstelių ir CTL. Pirminės HLH formos metu ši sąveika sutrinka dėl sutrikusio NK ląstelių ir CTL gebėjimo lizuoti ląstelę-taikinį (dažniausiai antigeną pateikiančias ląsteles, t. y. makrofagus, histiocitus, dendritines ląsteles, virusu infekuotą arba navikinę ląstelę) išskiriant citotoksines granules (sutrikusio citotoksiškumo).

Normalaus imuninio atsako metu antigenas inicijuoja imuninių reakcijų kaskadas, kurių metu T limfocitų pagalbinių (Th1 ląstelės) išskiriami citokinai (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ir GM-KSF) skatina makrofagų, NK ląstelių, CTL proliferaciją. NK ląstelės ir CTL ląstelę-taikinį eliminuoja per perforino reguliuojamą citotoksinį kelią (2a pav.). Perforinas – tirpus, poras formuojantis citolizinis proteinas kartu su kitomis proteazėmis (pvz., granzimu B) kaupiamas NK ir CTL citoplazmoje esančiose specialiose sekrecinėse lizosomose, kurios išskiriamos imuninėms ląstelėms susidūrus su virusu infekuota ar navikinio proceso paveikta ląstele taikiniu (1, 2, 3, 13). Taigi šios citotoksinės granulės egzocitozės būdu per susidariusią imuninę sinapsę patenka į kontakto su patogenu zoną. Esant kalcio jonams, perforinas patenka į ląstelės taikinio membraną (ją perforuoja), polimerizuojasi ir membranoje susiformuoja poros, kurių dėka ląstelė ima irti dėl osmotinės lizės (8, 10, 13). Galiausiai, į pakitusios ląstelės citoplazmą per poras prasiskverbęs granzimas B per kaspazių kaskadą inicijuoja jos apoptozę (1, 3, 5, 8, 10, 13). Suirus patogeninei ląstelei nutraukiama antigeninė stimuliacija ir užbaigiamas imuninis atsakas. Pirminės (šeiminės, genetinės) HLH metu NK ląstelių ir CTL normalios citotoksinės funkcijos praradimas lemia sumažėjusią sekrecinių lizosomų sudedamųjų dalių produkciją, inhibuojamas taisyklingas citotoksinų granulių formavimasis bei sutrikdomas jų egzocitozės mechanizmas (13).

Visos šeiminės HLH genetinės mutacijos sukelia arba paties perforino defektus (FHL2), arba netinkamą citotoksinų granulių sekreciją į imuninę sinap-

sę (FHL3-5 ir įgimti imunodeficitiniai sindromai) (3, 13). Tikslios priežastys, dėl kurių antrinės HLH metu sutrinka NK ląstelių ir CTL citotoksinė funkcija, yra mažiau aiškios. Pastebėta, kad HLH metu esant neadekvačiai antigeno eliminacijai iš organizmo dėl citotoksinio kelio sutrikimų imuninė stimuliacija nėra nutraukiama, todėl nekontroliuojamai daugėja Th1 išskiriamų citokinių (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  bei IL-18) ir vyksta nuolatinė makrofagų aktyvacija (13). Sumažėja NK ląstelių, CTL gebėjimas iš kraujotakos pašalinti aktyvuotus makrofagus, skatinama jų nevaldoma aktyvacija (8). Dėl užsitęsusios makrofagų aktyvacijos yra sekretuojamas didelis citokinių kiekis. Taip susidaro citokinių „audros“ fenomenas, sukiantis audinių destruktijas, progresuojantį organų funkcinių nepakankamumą bei pacientų mirtį. HLH metu pacientų plazmoje dažniausiai randami labai padidėję IL-1b, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IF- $\gamma$  ir tirpių IL-2 receptorių (sCD25) kiekiai (3, 4, 8). Taip pat pastebėta, kad šio neadekvataus imuninio atsako metu ne tik vyksta makrofagų aktyvacija, bet pakinta ir jų fiziologinė funkcija. Makrofagai ima fagocituoti ląsteles-taikinius nepriklausomai nuo tipiškos receptorių sąveikos, todėl praryjami nefiziologiniai ląstelių kiekiai ir neindukuojama ląstelių apoptozė (13).

Dėl užsitęsusio Th1 ląstelių atsako pasireiškianti hipercitokinemija bei limfohistiocitozė paaiškina daugelį HLH būdingų klinikinių ir laboratorinių pakeitimų. IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  hipersekrecija slopina anksstyvasias ir vėlyvasias hemopoezės stadijas ir sukelia kraujodaros ląstelių apoptozę (13). Taip pat per dideli šių citokinių kiekiai inhibuoja lipoproteinų lipazę, todėl vystosi hipertrigliceridemija (13). Aktyvuoti makrofagai sekretuoja plazminogeno aktyvatorių, dėl kurio daugėja plazmino koncentracija ir vystosi hiperfibrinolizė. O dėl aktyvintų makrofagų išskiriamų IL-1 ir IL-6 poveikio indukuojamas karščiavimas (13). Tirpus IL-2 receptoriaus (sCD25) kiekis padidėja dėl Th1 ląstelių nuolatinio aktyvinimo (13). Hepatosplenomegalija, transaminazių bei bilirubino koncentracijos padidėjimas ir neurologinė patologija – tai audinių infiltracijos aktyvuotais limfocitais, makrofagais bei histiocitais ir jų sukeltos audinių lizės padarinys (13).

## DIAGNOSTINIAI KRITERIJAI

Pagrindiniai HLH diagnostiniai kriterijai apibendrinti 5 lentelėje. HLH būdinga klinikinių, laboratorinių ir pathistologinių požymių visuma.

**5 lentelė.** Diagnostiniai HLH kriterijai**HLH diagnozė nustatoma, kai pasitvirtina A arba B kriterijai:**

**A. Molekuliniiais tyrimais patvirtinta HLH: patloginės PRF1, UNC13D, Munc 18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A ar BIRC4 genų mutacijos**

**B. Turi atitikti 5 iš 8 kriterijų:**

1. Karščiavimas (38,3 °C)

2. Splenomegalija

3. Citopenija (bent 2 iš 3 kraujodaros šakų pakenkimas periferiniame kraujyje)

Hemoglobinas <90 g/l (naujagimiams <100 g/l)

Trombocitai <100 × 10<sup>9</sup>/l

Neutrofilai <1,0 × 10<sup>9</sup>/l

4. Hipertrigliceridemija (>3,0 mmol/l) ir / ar hipofibrinognemija (<1,5 g/l)

5. Hemaagocitozė kaulų čiulpuose ar blužnyje, ar limfmazgiuose, ar kepenyse (nesant naviko įtarimui)

6. Sumažėjęs ar visai išnykęs NK ląstelių aktyvumas

7. Feritinas >500 ng/ml\*

8. Padidėjęs tirpaus IL-2 receptoriaus (sCD25) kiekis (>2 400 U/ml)

\* Kelių autorių straipsniuose nurodoma, kad feritino kiekis >3 000 ng/ml yra dažnas HLH požymis, o jo padidėjimas >10 000 ng/ml – labai jautrus ir specifinis HLH rodmuo (1, 5, 9).

Tarptautinė histiocitozų draugija ([www.histiocyte.org](http://www.histiocyte.org)) suformulavo HLH diagnostines gaires, atsižvelgdama į dažniausius klinikinius, laboratorinius ir histopatologinius radinius. Gerėjant diagnostikai buvo pastebėta, kad HLH gali pasireikšti netipiškai, ir kad daugeliui pacientų vienas ar keli diagnostiniai kriterijai gali išryškėti ir vėlesnėse ligos stadijose. Ligoniams, kuriems pirminė HLH yra patvirtinta molekuliniiais tyrimais, nebūtina atitikti visų išvardytų diagnostinių kriterijų (9).

**KLINIKINIAI POŽYMIAI**

HLH būdinga įvairi klinikinė išraiška: užsitęsęs atkaklus neaiškios kilmės karščiavimas, hepatitas, dauginio organų nepakankamumas, sepsio ar Kawasaki ligos vaizdai, hemoraginis sindromas, neurologinė simptomatika. Pacientų klinikinių simptomų visuma gali būti skirtinga. Ne visi HLH požymiai gali pasireikšti pirminėse ligos stadijose, todėl svarbu nuolat sekti klinikinių požymių ir laboratorinių rodiklių kitimus (7, 9).

Aptariant klinikinius HLH kriterijus verta paminėti, kad užsitęsęs karščiavimas – tai labai dažna bendroje klinikinėje praktikoje pasitaikanti problema. Tad HLH diferencijavimas nuo kitų karščiavimą sukeliančių patologijų yra rimtas iššūkis. HLH metu stebimas febrilus karščiavimas

(>38,5 °C), užtrukęs nuo 4 iki 41 dienos ir pasitaikantis apie 91–97 % pacientų (5, 8, 9). Užsitęsęs febrilus karščiavimas kartu esant kitiems pakitimams – citopenijai, žymiai padidėjusiai feritino (>3 000 ng/ml) ar sCD25 koncentracijai kraujyje (>2 400 U/ml) – tai HLH įtarimą pavirtinantys kriterijai (9). Tačiau naujagimystės periodu (ypač neišnešiotiems naujagimiams) HLH gali pasireikšti be karščiavimo epizodų (tokiu atveju dažnai klaidinamai diagnozuojamas sepsis).

Maždaug 84 % atvejų echoskopiskai randama splenomegalija, ir nors hepatomegalija neįtraukta į diagnostinių kriterijų sąrašą, ji nustatoma net 90–95 % pacientų. M. B. Jordano ir K. L. McClaino teigimu, ūminis kepenų nepakankamumas turi būti diferencijuojamas nuo HLH, ypač jei biopsijos metu matomi limfocitiniai infiltratai (6, 9). Mirusių pacientų, kuriems buvo diagnozuota HLH, autopsijos metu dažnai matomas lėtinio persistuojančio hepatito vaizdas su periportine limfocitine infiltracija (6, 9). 50–90 % HLH atvejų stebimi daugiau kaip 3 kartus viršutinę normos ribą viršijanti alaninaminotransferazės (ALT) ir aspartataminotransferazės (AST) koncentracija, o laktatdehidrogenazė (LDH) padidėja 85 % atvejų (7, 8). Gama glutamiltransferazės (GGT) koncentracijos padidėjimas yra jautrus rodiklis ir jo pokyčio dinamika padeda sekti galimą biliarinio



trakto infiltraciją limfocitais ar makrofagais (8). Bilirubino koncentracija 30–250 mg/l randama 80 % HLH atvejų (8). Kepenų funkcijos sutrikimas lemia hipoalbuminemią ir skysčių retenciją (ascitą, periferines edemas, poliserozitą). Naujagimiams gali pasireikšti kepenų nepakankamumo klinika ir hydrops fetalis (5, 8). Dėl HLH būdingos hipofibrinogenemijos ir kepenų funkcijos sutrikimo dažnai vystosi koagulopatija: maždaug 95 % pacientų, kuriems vystosi kraujavimo klinika, būdinga diseminuota intravazalinė koagulopatija (DIK). Be trombocitopenijos taip pat galima trombocitų disfunkcija. Todėl HLH metu yra didelė ūminio nukraujavimo rizika (5, 8).

Klinikiniame tyrime dalyvavo 193 vaikai, kuriems buvo patvirtinta HLH ir atlikta juosmeninė punkcija. Nustatyta, kad 63 % pacientų pasireiškė neurologinė simptomatika (dažniausiai traukuliai, meningizmas, irzlumas, ataksija, sutrikusi sąmonė, hipotonija, psichomotorinis atsilikimas) (5, 9). Dėl aktyvuotų makrofagų gali vystytis mielinio dangalo destrukcija, sukelianti difuzinę periferinę neuropatiją su skausminiu sindromu bei silpnumu (9). Naujagimiams HLH metu gali būti randamos kraujosruvos tinklainėje, optinio nervo edema ar gyslainės infiltracija (9). Pasak K. L. McClaino, likvoras būna pakitęs daugiau nei 50 % atvejų vyraujant pleocitozei, padidėjusiam baltymo kiekiui ir / ar hemafagocitozei (6). Esant pakitimams likvoro, būdingas didesnis mirtingumas (6, 8). MRT radiniai gali svyruoti nuo pavienių pažeidimų iki difuzinės edemos (vaizdai koreliuoja su neurologinė simptomatika) (1, 9).

Galimi ir rečiau pasitaikantys klinikiniai požymiai, pavyzdžiui, odos ar plaučių audinio pažeidimai (5). Odos pakenkimas gali manifestuoti generalizuotu makulopapuliniu eriteminiu bėrimu, petechijomis, purpura ar edema, o jų dažnis siekia 6–65 % (1, 7, 9). Kai kuriems pacientams liga gali pasireikšti ir Kawasaki ligos požymiais – eriteminiu bėrimu, konjunktyvitu, kaklo limfadenopatija (1, 9). Ryškėjantis plautinis pakenkimas HLH metu asocijuojasi su neadekvačia ligos kontrole ar prasidėjusia infekcija (1, 9). Ūminis kvėpavimo nepakankamumas, nustatant alveolių ar intersticinį pažeidimą, 88 % atvejų siejamas su letalia baigtimi (7, 9). Literatūroje aprašomi ir būdingi inkstų pakenkimo atvejai, lydimi hiponatremijos ir inkstų funkcijos nepakankamumo su hemodializės poreikiu (8).

## LABORATORINIŲ RODIKLIŲ POKYČIAI

Vertinant laboratorinius radinius, anemija ir trombocitopenija nustatoma daugiau nei 80 % pacientų (5, 6, 7, 8). Kaulų čiulpų aspirate ląstelingumas gali būti tiek normalus, tiek sumažėjęs ar padidėjęs (9). Šeiminės ir antrinės HLH metu hipertrigliceridemija ir / ar hipofibrinogenemija stebima atitinkamai tik 60–70 ir 40 % atvejų (5). Hipertrigliceridemija pasireiškia 68 % atvejų HLH metu ir ji siejama su sunkiu kepenų pažeidimu (TAG kiekis gali būti normalus, kol nėra kepenų pakenkimo klinikos) bei sutrikusia lipoproteinlipazės funkcija (8).

Feritinas mūsų organizme turi dvejopą vaidmenį – veikia kaip viduląstelinės geležies rezervas arba kaip ūmios fazės baltymas, išsiskiriantis iš yrančių ląstelių (pvz., eritrocitų) (5). Remiantis HLH diagnostiniais kriterijais, feritino kiekio padidėjimo per >500 ng/ml jautrumas siekia 84 %, per 2 000 ng/ml vertinamas kaip turintis 70 % jautrumą ir 68 % specifiškumą, o feritino padidėjimas >10 000 ng/ml siekia 90 % jautrumą ir yra 96 % specifiškas HLH (1, 5). Taip pat nustatyta, kad vaikams feritino kiekio padidėjimas yra specifiškesnis HLH žymuo nei suaugusiems, kuriems ryški hiperferitinemija (>50 000 ng/ml), dažniau sietina su inkstų nepakankamumu, infekcija, hematologinės kilmės navikiniu procesu, reumatologine būkle (1, 5). Šis feritino kiekio didėjimas serume aiškinamas augimo – absoliučia diferenciacijos veiksnio (15) disreguliacija, o feroportino – geležies apykaitos sutrikimu (8).

Padidėjusi tirpaus IL-2 receptoriaus alfa grandies (sCD25) koncentracija atspindi citotoksinių T limfocitų aktyvaciją ir, J. I. Henter teigimu, yra apie 93 % jautrus HLH rodiklis (5, 8). Padidėjęs sCD25 ir gama IFN kiekiai žymi T limfocitų aktyvaciją, o aukštas feritino, CD163 ir neopterino lygis asocijuojasi su makrofagų / histiocitų padidėjusiu aktyvumu (5). Specifinio citokinų profilio tyrimai – žymus IFN gama, IL-10 bei saikingas IL-6 kiekio padidėjimas – pasižymi dideliu HLH diagnostikos patikimumu ir yra vertingi diferencinės diagnostikos požymiai, atskiriant HLH nuo infekcinių ligų, sukeliančių febrilius karščiavimus (5, 23). 2016 m. Y. Chen ir kt. studijos duomenimis, patikimu pirminės ir antrinės HLH diferenciacijos būdu gali tapti specifinio citokino profilio analizė – esant IL-4 kiekiui mažesniau nei

1,7 pg/ml, o IFN- $\gamma$  koncentracijai mažiau kaip 433,9 pg/ml labiau tikėtina yra pirminės HLH diagnozė (24). M. F. Ibarro's ir kolegų atlikto tyrimo duomenimis, neopterino kiekio padidėjimas serume (apie 38,9 nmol/l) yra 70 % jautrus ir 90 % specifinis HLH nustatymo požymis, reikšmingai koreliuojantis su feritino kiekio pokyčiais (25).

Pirminės ir antrinės HLH diferencinei diagnostikai labai svarbus NK ląstelių funkcinis degranuliacijos tyrimas – tai rutininės HLH diagnostikos dalis, kai tėkmės citometrijos būdu nustatoma su lizosomomis susijusio membranoso baltymo (LAMP-1, vadinamojo CD107a) ekspresijos ląstelių paviršiuje pajėgumas (8). Pirminės HLH galutiniu patvirtinimu laikoma specifinės genetinės mutacijos patvirtinimas.

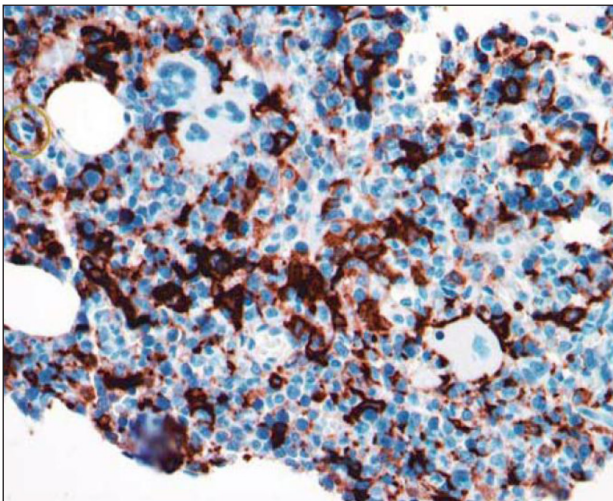
### HISTOLOGINIAI PAKITIMAI

Tipinis histopatologinis vaizdas, matomas audinių biopsiatuose arba autopsijos medžiagoje, yra difuzinės limfocitų ir brandžių makrofagų sankaupos, galinčios formuoti hemofagocitozės plotus. Dažniausiai šie infiltratai stebimi kaulų čiulpuose, bet gali būti matomi ir limfmazgiuose, blužnyje, kepenyse, plaučiuose, likvoro, smegenų dangaluose, odoje ir retai poodiniuose sluoksniuose (11, 13). Hemofagocitozės radimas (audinio biopsiate ma-

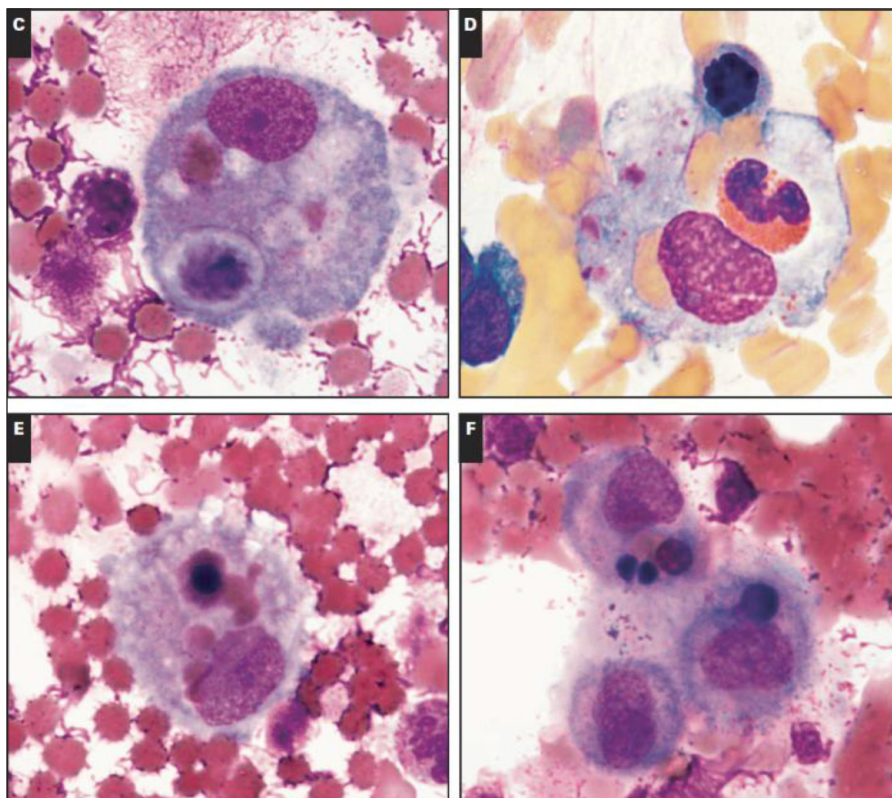
toma vienas ar daugiau fagocituojantis makrofagas tarp 500-ų branduolinių ląstelių) HLH metu gali svyruoti nuo 25 iki 100 %. Limfinių audinių (kepenų, blužnies, limfmazgių) biopsiatuose ar kaulų čiulpų aspirate ir / ar trepanobiopate matomi makrofagai, kurių citoplazmoje randama fagocituotų šeimininko kraujo ląstelių (eritrocitų, trombocitų, leukocitų ar jų fragmentų) (3 ir 4 pav.) (8, 10, 11, 13). Pastaruoju metu tai nėra būtinas ar pakankamas kriterijus HLH diagnozei suformuluoti, nes šiam morfologiniam fenomenui įtakos gali turėti kitos situacijos – kraujo komponentų transfuzijų, infekcijų, autoimuninių patologijų ir kitų kaulų čiulpų nepakankamumą ar eritrocitų destrukciją sukeliančios aplinkybės (5, 9). Taigi atsižvelgiant vien tik į hemafagocitozės, kaip izoliuoto fenomeno, radimą ar nebuvimą, negalima patvirtinti ar atmesti HLH diagnozės. K. L. McClainas ir bendraautoriai siūlo šį požymį vadinti vienu iš mažiausiai reikšmingų HLH diagnostikai (6). Papildomai aptinkama kaulų čiulpų ar kepenų infiltracija aktyvintais makrofagais / histiocitais bei esant kitiems klinikiniais kriterijams padeda atskirti HLH nuo kitų hemafagocitozės priežasčių (9). Y. Chen ir kolegos su HLH susijusiame histopatologiniame kepenų vaizde aptiko dažną portinę ir sinusoidinę CD3+, CD8+ limfocitų su granzimu B+, CD68+ ir CD1a histiocitų infiltraciją (5, 8).

### GYDYMAS

Kaip minėta anksčiau, svarbiausias HLH sėkmingo gydymo veiksnys – tai laiku atlikta diagnostika. Vėluojant patvirtinti diagnozę ir išsivysčius komplikacijoms, daugelis pacientų patenka į intensyviosios terapijos skyrių. Taigi efektyvus pirminis gydymas – proapoptotinės chemoterapijos ir imunosupresinių medikamentų kombinacija, nukreipta prieš hiperaktyvius T limfocitus bei makrofagus / histiocitus – turi būti pradėta iš karto, kai tik kyla HLH įtarimas, net ir nesulaukus visų tyrimų rezultatų (4, 9). Pabrėžiama, kad specifinė HLH terapija neturi būti atidėta ar nutraukiama laukiant genetinės patologijos išvadų, nes šiuo metu genetinių defektų analizės duomenys nėra pakankamai išsamūs bei reikalauja didelių laiko sąnaudų. Netaikant gydymo, pacientai, kuriems įtariama aktyvi pirminė (šeiminė) HLH forma, vidutiniškai išgyvena apie 2 mėn. (8, 9).



**3 pav.** KČ tepinėlis su histiocitais / makrofagais MAS atveju. KČ biopsijos metu paimtas mėginys, apdorotas anti-CD163 (haptoglobino receptoriai) antigenais. Matoma daugybė aktyvuotų histiocitų / makrofagų, vaizduojančių hemafagocitinį aktyvumą (12)



4 pav. Įvairios hemafagocitozės formos KČ aspirate (7)

Kumuliacinis penkerių metų išgyvenamumo dažnis nuo diagnozės nustatymo taikant gydymą siekia apie 50–70 %, per 6 mėn. laikotarpį nuo diagnozės nustatymo miršta apie 20 % (3, 4).

Pirmasis gydymo protokolas (HLH-94) buvo sudarytas iš pradinės etopozido ir kortikosteroidų kombinacijos, vėliau skiriamų etopozido ir kortikosteroidų pulsinės terapijų, papildytų ciklosporino A bei intratekalinio metotreksato, esant CNS pažeidimui (1). Pagal šį protokolą alogeninė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (KKLT) indikuotina persistuojančios ar recidyvuojančios patologijos atvejais (8).

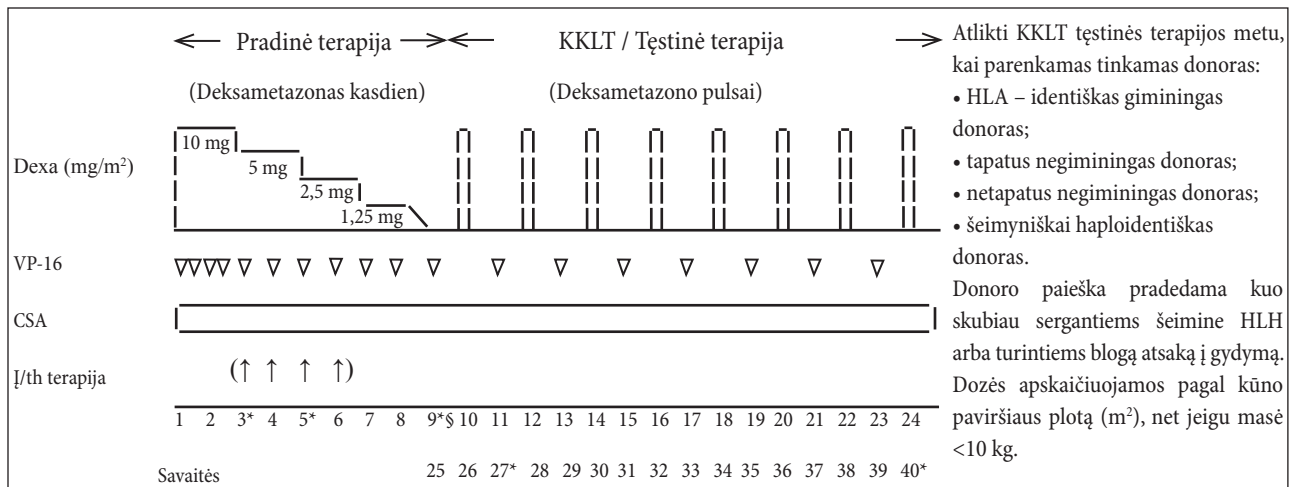
Antrinės HLH atveju nėra vieningo gydymo standarto. Gydymo taktikai parinkti labai svarbu ir lydinčių infekcijų – galimų HLH provokuojančių veiksnių – nustatymas ir gydymas (4, 9). Šiuo metu rekomenduojama gydymą pradėti deksametazonu ir imunoglobulinu, o jei procesas nevaldomas – skirti etopozidą. Remiantis K. L. McClaino tyrimų duomenimis, jeigu pacientas yra stabilios būklės, etiologinio veiksnio eliminuojanti terapija derinama su specifiniu HLH gydymu (6). Būtina apsvaistyti kortikosteroidų naudojimo tikslumą, reikalingas kruopštus paciento būklės sekimas (9). T. Greenwoodo atliktame tyrime išnagrinėti 65 asmenų, gydytų Stokholmo intensyviosios

terapijos skyriuose dėl hiperuždegiminių būklių bei dauginio organų nepakankamumo, duomenys skelbia išliekantį didelį šių pacientų mirtingumo lygį reanimacijos skyriuose (21). Pasak autoriaus, svarbi užduotis yra plėsti ir intensyviosios terapijos skyrių gydytojų žinias apie HLH / hiperuždegimines būkles norint sumažinti pacientų mirtingumo dažnį (21).

#### HLH-2004 GYDYMO PROTOKOLAS

Šiuo metu svarbiausias terapinės gairės apibrėžtos HLH-2004 tarptautiniame daugiacentriniame klinikiniame tyrime, kuris yra ir geriausias įmanomas gydymo protokolas. Protokolas sukurtas pirminės (šeiminės) HLH gydymui, bet yra veiksmingas ir bet kokio sunkumo laipsnio antrinei HLH asmenims, jaunesniems nei 18 metų. Kaip minėta anksčiau, daugeliu atvejų gydymas pradamas esant tik klinikiniam HLH įtarimui be tikslios diagnozės patvirtinimo, norint išvengti nesustabdomo ligos progreso sukiamų negrįžtamų pakenkimų (1). HLH-2004 gydymo schema pateikta 5 pav. Terapijos pagrindą sudaro etopozido, steroidų, ciklosporino A derinys, o tais atvejais, kai randami pakitimai likvoro, intratekalinio gydymo (metotreksato bei prednizolono) skyrimas (8).





Dexa = deksametazonas kasdien (pradinė dozė – 10 mg/m<sup>2</sup> pirmas 2 sav., vėliau dozė kas 2 sav. mažinama perpus).

VP-16 = etopozidas (pirmas 2 sav. skiriamas 2 k/sav. po 150 mg/m<sup>2</sup>, vėliau vieną kart per savaitę pradinio gydymo fazėje).

Tęstinės terapijos metu – 1 dozė kas 2 sav. Išimtis: jei Neu < 0,5 × 10<sup>9</sup>/l arba KČ hipoląsteliniai (pasitaiko retai), galima praleisti pirmas 2 dozes.

CSA = ciklosporinas A (siekiamoji dozė yra apie 200 µg/l. Pradėti terapiją nuo 6 mg/kg dozės × 2 k/d, jeigu nesutrikusi inkstų funkcija).

I/th terapija: ↑ = Metotreksato dozė pagal amžių: <1 m. 6 mg, 1–2 m. 8 mg, 2–3 m. 10 mg, >3 m. 12 mg kiekviena dozė.

Prednizolono dozė pagal amžių: <1 m. 4 mg, 1–2 m. 6 mg, 2–3 m. 8 mg, >3 m. 10 mg kiekviena dozė.

Maksimaliai rekomenduojamos 4 dozės, bet intratekalinė terapija skiriama tik tuo atveju, kai išsivysto CNS pažeidimo požymiai arba išlieka patologiniai pakitimai likvoro.

### 5 pav. HLH gydymo schema (HLH-2004 protokolas) (8)

Pagrindinis tikslas – stabilizuoti klinikinę būklę, kad būtų galima atlikti alogeninę KLLT. Remiantis HLH-2004 protokolu, gydymas skirstomas į kelis etapus. Pradinė terapija – etopozido skiriama pirmąsias 2 sav. po 150 mg/m<sup>2</sup> i/v 2 k/sav., vėliau retinamas iki 1 k/sav. 3–8 gydymo savaites; neindikuotino, jeigu kraujo tyrime Neu < 0,5 × 10<sup>9</sup>/l arba yra hipoląsteliniai KČ); deksametazono (dozės perpus mažinamos kas 2 sav. iki 8 gydymo sav.); ciklosporino A (dozės koreguojamos pagal kraujo tyrimo rodiklius bei inkstų funkcinį pajėgumą) ir esant CNS pažeidimui – intratekalinės metotreksato ir prednizolono injekcijos juosmeninę punkciją rekomenduojama atlikti diagnozės nustatymo momentu, o kontrolė turi būti atliekama po 2 sav. Jeigu po 2 sav. išryškėja neurologinio pažeidimo požymiai ar išlieka pakitimai likvoro, skiriama 4 sav. intratekalinė terapija. Palaikomoji – tai pradinės terapijos tęsa, sudaryta iš etopozido, deksametazono bei ciklosporino A kombinacijos, skiriama norint išvengti ligos reaktyvumo nuo 9 iki 40 gydymo savaitės (kai blogėja klinikinė būklė kai kuriems pacientams tenka didinti gydymo apimtį).

Pacientams, kuriems HLH nėra genetiškai pavirtinta ir kuriems nenustatyta šeiminių formų, tęstinė terapija indikuotina tik jei po pradinės gydymo fazės išlieka aktyvi ligos forma (1). Ligos reaktyvacija apibrėžiama, kai pacientas pasiekia remisiją, bet vėliau vėl pasireiškia 3 iš 8 požymių: karščiavimas, splenomegalija, trombocitopenija (<100 × 10<sup>9</sup>/l), hipertrigliceridemija (TAG koncentracija nevalgius siekia >3,0 mmol/l), hipofibrinogenemija (≤1,5 g/l), hiperferitinemija, hemafagocitozė, sCD25 padidėjimas >2 400 U/ml (1). Naujų CNS pažeidimo simptomų atsiradimas vertinamas kaip pakankamas kriterijus nustatant ligos reaktyvaciją (8). HLH reaktyvacija dažna šeiminių formų atveju ir ją gali sukelti prisidėjusios infekcijos, vakcinacija arba sumažintas gydymo intensyvumas (8). Tokiu atveju gydymas turi būti sustiprinamas, atsižvelgiant į individualią paciento situaciją. Ligos eigos įvertinimas ir būtini kontroliniai tyrimai pateikti 6 pav. (8).

Pagrindinis HLH-2004 protokole apibrėžtos gydymo schemas trūkumas – etopozido (citosatikio) kraujodaros slopinimas, dėl ko dar labiau

Būtina įvertinti <sup>1</sup>	Gydymo savaitės																Kas 12 mėn.	Reaktyvacija	CNS pažeidimas	Prieš KKLIT						
	←	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	13	15	17	19	21					23	25	27	29	31	33
Leu, HgB, trombocitai	←	1 k/sav.		→←		rekomenduojama kas 2 sav.																→	×	×	×	×
Feritinas, transaminazės	←	kas 2 sav.		→←		rekomenduojama kas 2 sav.																→	×	×	×	×
Trigliceridai, fibrinogenas	←	kas 2 sav.		→×		×																×	×	×	×	
Kreatininas	←	kas 2 sav.		→←		rekomenduojama kas 2 sav.																→	×	×	×	×
Ciklosporino A kiekis <sup>2</sup>	←	rekomenduojama pradžioje kas 1 k/sav., vėliau kas 2 sav.																→	×	×	×					
DATL/PT/D-dimerai	(tada sekti pagal kliniką)																×	×	×							
GFG	rekomenduojamas kuo anksčiau, kai pradeda ciklosporino A terapija, kai ↑ kreatininas, vėliau pagal indikacijas																									
Likvoro punkcija	×	(××××)		(×)	(×)	(×) <sup>7</sup>	(×)	×	×	×																
Histologija / citologija <sup>3</sup>	×																	×	×							
Krūtinės rentgenografija (ar KT)	×	(×)		(×)	(×) <sup>7</sup>	(×)	×	×	×																	
Pilvo organų echoskopija (ar KT)	×	(×)		(×)	(×)	×	×	×																		
Galvos smegenų KT	×	(×)		(×)	(×) <sup>7</sup>	(×)	×	×	×																	
NK ląstelių aktyvumas <sup>4</sup>	×	(×)		(×)	(×) <sup>7</sup>	(×)	×	×	×																	
Genetinė analizė <sup>5</sup>	×																									
sCD25 kiekis <sup>6</sup>	(×)	(×)	(×)	(×)	(×)	(×) <sup>7</sup>	(×) <sup>7</sup>	(×)	(×)	(×)																

<sup>1</sup> Papildomas ištyrimas prieš pradedant gydymą (retikulocitai, serumo elektrolitai, infekcijų serologija), ŽLA tapatumo nustatymas turi būti atliktas kuo skubiau.

<sup>2</sup> Periferinio kraujo tyrimas dėl monokloninių antikūnų.

<sup>3</sup> Saugūs ir prieinami mėginiai (pvz., kaulų čiulpai, limfmazgiai, kepenys arba likvoras).

<sup>4</sup> Siūloma atlikti specifinėse HLA-2004 laboratorijose.

<sup>5</sup> Rekomenduojamas genetinis perforino ar hMunc genų defektų nustatymas; perforino analizę atlikti tėkmės citometrijos būdu specifinėse HLA-2004 laboratorijose.

<sup>6</sup> sCD25 kiekio nustatymas, jei yra galimybių. Gali būti nustatomas ir dažniau.

<sup>7</sup> Papildomas pacientų, baigusį gydymą, ištyrimas po 40 sav.

## 6 pav. HLH pacientų būklės vertinimo schema (HLH-2004 protokolas) (8)

gilėja neutropenija, anemija ir trombocitopenija bei deksametazono ir ciklosporino potencijuojama imunosupresija. Nors etopozido sukelta pancitopenija yra laikina, jos metu galima diseminuota gyvybei pavojinga bakterinė ir / ar grybelinė ir virusinė infekcija, reikalaujanti plataus veikimo spektro antibiotikų, priešgrybelinių bei antivirusinių preparatų. Pastaruoju metu ieškoma alternatyvių gydymo elementų ir etopozidas keičiamas antilimfocitariniu imunoglobulinu, alemtuzumabu, antikūnai prieš gama interferoną (22). Tačiau

šie preparatai dar tiriami. Mėginama taip pat sumažinti etopozido dozę nuo 150 iki 100 mg/m<sup>2</sup> bei retinti jo skyrimą nuo dviejų iki vieno karto per savaitę. Tai ypač aktualu vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems antrine HLH. Taip pat patariama skirti ciklosporiną ne kartu su deksametazonu ir etopozidu, bet po dviejų savaitių nuo gydymo pradžios. Esminę gydymo sėkmę lemia ir adekvati priešgrybelinių bei priešvirusinių, *Pneumocystis jirovecii* sukeltų komplikacijų profilaktika (18). Rekomenduojama, kad HLH pacientai būtų gydomi



vaikų hematologų, turinčių patirties su imunosu-  
presiniais bei transplantuojamais pacientais.

### KRAUJODAROS KAMIENINIŲ LĄSTELIŲ TRANSPLANTACIJA (KKLT)

Pradinio (indukcijos) bei palaikomojo gydymo metu slopinamos hiperaktyvios uždegiminės reakcijos, bet vis dėlto pagrindinė gydymo taktika, kuria įmanoma išgydyti šeimine HLH sergantį pacientą ar apsaugoti antrinę HLH turintį pacientą nuo ligos recidyvų, yra alogeninė KKLT (3, 4, 8, 5–7, 8). Vyrauja dvi pagrindinės problemos – greitai surasti tinkamą donorą ir palaikyti stabilią paciento klinikinę būklę. Alogeninės KKLT rezultatai yra daug geresni, jei ji atliekama esant neaktyviai ligos formai, kai tik identifikuojamas tinkamas donoras. Sporadinės HLH metu šis gydymo metodas indikuotinas tik tada, jei po pradinio gydymo 8 sav. kurso išsivysto ligos reaktyvacija (8). Jeigu negalimas HLA-tapataus giminingo donoro parinkimas, alogeneinei KKLT rekomenduojama pasirinkti negiminingą tapatų donorą. Jeigu nėra ir tokios galimybės, siūloma rinktis netapatų donorą arba virkštelės kraują (nors šiais atvejais donorų pasirinkimas turi būti įvertintas gydančio gydytojo) (8).

### APIBENDRINIMAS

HLH yra retas ir dideliu mirtingumu pasižymintis imuninės sistemos disreguliacijos sindromas. Daugelio metų patirtis, sukaupta iš klinikinės praktikos gydant HLH bei atliekamų genetinių tyrimų, sudarė sąlygas tobulinti žinias apie imunologines bei etiopatofiziologines šios patologijos grandis. Paviieniai simptomai ir požymiai yra nespecifiniai, bet jų visuma formuoja unikalų HLH patologijos modelį, sudarytą iš imunodeficitinių, imuninės aktyvacijos bei imunopatologinių požymių. Išsamesnės informacijos apie HLH sindromą sklaida leidžia sveikatos priežiūros specialistams laiku atpažinti patologijos požymius, atlikti reikiamus tyrimus, pradėti taikyti gyvybiškai būtiną specifinį gydymą ir pagerinti prognostinius rodiklius. Įtarus HLH (ar bet kokį kitą pirminį imunodeficitą), pacientas turi būti siunčiamas į specializuotą gydymo įstaigą, koncentruojančią retomis ligomis sergančius pacientus, kaupiančią klinikinę, diagnostinę ir terapinę patirtį, turinčią

visas šiuolaikinius reikalavimus atitinkančias diagnostikos priemones bei multidisciplininę, įvairaus profilio specialistų komandą.

### SANTRUMPOS

APL – antigenus pateikiančios ląstelės;  
CHS – Chediak-Higashi sindromas;  
CTL – citotoksiniai T limfocitai;  
GM-KSF – granulocitų ir monocitų kolonijas stimuliuojantis veiksnys;  
GS – Griscelli sindromas;  
HLH – hemofagocitinė limfohistiocitozė;  
HPS – Hermansky-Pudlak sindromas;  
IFN – interferonas;  
IL – interleukinas;  
KKLT – kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija;  
NK – natūralūs žudikai;  
TAG – triacilgliceroliai;  
TNF – tumoro nekrozės veiksnys.

Gauta 2016 11 10  
Priimta 2017 03 14

### Literatūra

1. Henter JI, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer*. 2007; 48(2): 124–31.
2. Somanath P, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Critical reappraisal of a potentially under-recognized condition. *Frontiers of Medicine*. 2013 October; 7(4): 492–8.
3. Risma K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: updates and evolving concepts. *Curr Opin Pediatr*. 2012 February; 24(1): 9–15.
4. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 127–31.
5. Weinstein L, et al. Deconstructing the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis using illustrative cases. *Journal of Hematopathology*. 2015; 8: 113–25.
6. McClain KL. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis.

- Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis>.
- Rosado FGN, et al. An Update on Diagnosis and Pathogenesis. *American Society for Clinical Pathology*. 2013; 139: 713–27.
  - Henter JI, et al. Histiocyte Society. Treatment Protocol of the second International HLH Study 2004 (HLH-2004). 2004 January.
  - Jordan MB, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011 October; 118(15): 4041–52.
  - Janka GE. Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu. Rev. Med.* 2012; 63: 233–46.
  - Dotta L, et al. Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculo-cutaneous albinism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013; 8: 2–10.
  - Ravelli A, et al. Cron. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes and Immunity*. 2012; 13: 289–98.
  - Rosário C, et al. The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Medicine*. 2013; 11(185): 2–11.
  - Picard C, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. 2015. 2015; 35: 696–726.
  - Bode SFN., et al. The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: implications for differential diagnosis and pathogenesis. *Haematologica*. 2015; 100(7): 978–88.
  - Henter JI, et al. Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*. 2002; 100(7): 2367–73.
  - Tabatabaie P, et al. Griscelli Syndrome Type 2; A Pediatric Case with Immunodeficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2007; 6(3): 155–7.
  - Lehmsberg K, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica*. 2015; 100(8): 997–1004.
  - Bode SF, et al. The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: implications for differential diagnosis and pathogenesis. *Haematologica*. 2015 Jul; 100(7): 978–88.
  - Zhang Z, et al. Clinical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults is less typical than in children. *Clinics*. 2016; 71(4): 205–9.
  - Greenwood T. Hyperinflammation, HLH and mortality in critically ill. Available from: [http://www.nopho.org/annual\\_meetings/oulu2015/NOPHO%20program%20booklet%20v2%202015-05-11kevyt.pdf](http://www.nopho.org/annual_meetings/oulu2015/NOPHO%20program%20booklet%20v2%202015-05-11kevyt.pdf)
  - Moshous D. Treatment of Familial Lymphohistiocytosis (C-HLH). *ClinicalTrials.gov*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02472054>
  - Xu XJ, et al. Diagnostic accuracy of a specific cytokine pattern in hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *J Pediatr*. 2012; 160(6): 984–90.
  - Chen Yuanyuan, et al. Comparison of Th1/Th2 cytokine profiles between primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ital J Pediatrics*. 2016; 42(50): 1–11.
  - Ibarra MF, et al. Serum neopterin levels as a diagnostic marker of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome. *Clin Vaccine Immunol*. 2011; 18: 609–14.

**Simona Bereikienė, Jelena Rascon**

## **HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS: A LITERATURE REVIEW**

### *Summary*

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is an immune dysregulatory syndrome that is associated with alteration in the immune response activation and inhibition balance. There are two basic forms of the syndrome: primary (genetic or familial) determined by genes mutations involved in immune cell interactions, and secondary or sporadic developing as a result of an infectious process. The exact genetic background of the secondary form is still unknown. These forms are characterized by same combination of specific hyperinflammatory reactions and clin-

ical signs and symptoms. Discrimination between primary and secondary forms is often challenging due to the rarity of the pathology, a wide spectrum of clinical signs, and limited availability of specific tests. Etiopathogenetic treatment of the primary form is an urgent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, otherwise a fatal outcome is inevitable. Meanwhile, the approach to the secondary form depends on the clinical manifestation and the type of the infectious trigger. To rescue the patient, a timely diagnosis is crucial for prompt administration of appropriate treatment. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis is complicated by the high incidence of treatment-related mortality and the propensity to relapse.

**Keywords:** hemophagocytis lymphohistiocytosis, immunodeficiency, diagnostic criteria