

Hemofagocytární lymfohistiocytóza u dospělých: review a kazuistika

Jiří Šrámek¹, Thomas Karvunidis², Daniel Lysák¹, Martin Harazim², Michal Karas¹, Pavel Jindra¹

¹Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

²Jednotka intenzivní péče I. interní kliniky LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH) je vzácný, život ohrožující syndrom charakterizovaný excesivní aktivací imunitního systému s následným proinflamatorním stavem a multiorgánovým postižením. Nejčastěji je HLH popisována u pediatrických pacientů jako primární onemocnění způsobené mutací genů podílejících se na regulaci imunitní odpovědi. Stále častěji je však tato jednotka diagnostikována jako sekundární u dospělých pacientů, u kterých je způsobena aberantní imunitní odpovědí při virových či bakteriálních infekcích, malignitách s převahou lymfoproliferací a dále autoimunitních onemocněních. Včasná diagnostika a zahájení terapie jsou klíčové a výrazně zvyšují šanci na přežití. HLH se často manifestuje jako febrilní multisystémové onemocnění s nutností rozsáhlé diferenciální diagnostiky. Diagnóza HLH je definována kombinací klinických a laboratorních nálezů, případně průkazem specifické mutace. Základní mechanismus terapie spočívá v přerušení aberantní imunitní odpovědi, a to destrukcí a potlačením funkce T-lymfocytů. Toho se nejčastěji dosahuje pomocí kortikosteroidů a etopozidu. V tomto přehledovém článku je sumarizován aktuální pohled na patofyziologii, diagnostiku a terapii HLH. Dále je prezentována kazuistika 22leté pacientky se sekundární HLH manifestovanou dominantně postižením plic s respiračním selháním charakteru syndromu náhlé dechové tísně.

Klíčová slova: akutní respirační selhání – hemofagocytární lymfohistiocytóza – HLH-94 – MODS – syndrom aktivovaných makrofágů

Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: review and case report

Summary

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is rare, life-threatening condition, characterized by excessive activation of immune system with subsequent proinflammatory state resulting in multiorgan failure. Most frequently, it appears in infancy as a primary disorder caused by mutation of immune-regulatory genes. Increasingly, HLH is being diagnosed as a secondary – adult – form, which occurs as a result of aberrant immune response. Viral or bacterial systemic infections, malignancy with a predominance of lymphoproliferative disorders and autoimmune diseases are the most common triggers. Early diagnosis and initiation of therapy is crucial and increase the chance for recovery. HLH is usually presented as multisystem febrile illness, where an extensive differential diagnosis is needed. Diagnosis of HLH is defined by a combination of clinical and laboratory findings, eventually by a proof of specific mutation. The basic mechanism of therapy is an interruption of aberrant immune response by destruction and suppression of T-lymphocytes function. This is mostly achieved by corticosteroid and etoposide therapy. This review summarizes pathophysiology, diagnostics and therapy of HLH. Furthermore, a case-report of 22-years old patient with secondary HLH being manifested predominantly with acute respiratory failure is presented.

Key words: acute respiratory failure – hemophagocytic lymphohistiocytosis – HLH-94 – macrophage activation syndrome – MODS

Úvod

Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH) je vzácný, život ohrožující syndrom charakterizovaný nekontrolovanou aktivací imunitního systému. Prvně byl popsán v roce 1939 jako familiární onemocnění u dětí charakterizované febriliemi, cytopenií, hepatosplenomega-

lií a nálezem hemofagocytózy ve tkáních [1]. Incidence syndromu v pediatrické populaci u kavkazské populace je přibližně 1 případ na 50 000 a odhaduje se v širokém rozmezí 1 až 225 na 300 000 živě narozených dětí [2]. Epidemiologická data u dospělých nejsou k dispozici, nicméně častější výskyt je evidován v asijské populaci,

zejména v asociaci s nádorovým onemocněním. Během posledních dekád a zejména několika posledních let stoupá počet diagnostikovaných případů, což pravděpodobně svědčí pro časté nerozpoznání tohoto syndromu v minulosti. K tomu jistě přispívá skutečnost, že klinická symptomatologie a laboratorní nálezy jsou nespecifické a mají širokou diferenciální diagnostiku překrývající se s celou řadou jiných klinických jednotek, zejména infekcemi, sepsí se syndromem multiorgánové dysfunkce (multiple organ dysfunction syndrome – MODS), vzplanutím autoimunitního onemocnění, onemocněním jater a dalšími. Základní klasifikaci představuje rozdělení na primární HLH způsobenou mutací v genech podílejících se na regulaci funkce NK buněk (natural-killer cells – přirození zabijáče) a T-lymfocytů typicky se vyskytující u dětí do 18 měsíců věku [3]. Sekundární HLH se vyskytuje u starších pacientů bez věkového omezení. V pozadí lze někdy vystopovat spouštěč, zejména virovou či bakteriální infekci, nádorové onemocnění s převahou lymfoproliferací anebo autoimunitní onemocnění. Rovněž terapeutické postupy u dospělých vycházejí z publikovaných klinických studií na pediatrických pacientech.

Patofyziologie a klasifikace HLH

Hemofagocytární lymfohistiocytóza je definována abnormální odpovědí imunitního systému na antigenní stimulaci s následným nekontrolovaným proinflamatorním stavem, cytokinovou bouří a z toho vyplývajícím tkáňového poškození a orgánového selhání. Klíčovou roli v patogenezi HLH hrají makrofágy jako buňky dominantně zodpovědné za produkci prozánětlivých cytokinů. Základní mechanismus rozvoje neregulované zánětlivé reakce spočívá v poruše funkce NK buněk a cytotoxických lymfocytů, které nejsou schopny eliminovat infikované, nádorové či poškozené buňky, a představující tak trvající antigenní stimulaci [4]. Identicky selhávají v eliminaci aktivovaných makrofágů v rámci zpětnovazební regulace imunitní odpovědi. Právě mutace v genech podílejících se na cytotoxické funkci perforin-granzym dráhy jsou detekovány u primárních HLH s familiárním výskytem, neboli u **familiární hemofagocytární lymfohistiocytózy** (FHL1-FHL5). Jedná se o mutace způsobující ztrátu funkce proteinu, a tyto syndromy se vyznačují autosomálně recesivní dědičností, případně jsou postižení složení heterozygoti. Nejčastěji jsou popisovány mutace v genech *PRF1* (perforin) u FHL2, *UNC13D* (mutace cytotolytických granul) u FHL3, *STX11* (syntaxin 11 – regulace exocytózy cytotoxických granul) u FHL4 a *STXBP2* u FHL5 [5]. Mutace u FHL1 dosud nebyla upřesněna, nicméně postižený gen je lokalizován na chromozomu 9q21 [6]. U těchto nemocných dochází spontánně, či vlivem imunitní stimulace (často infekce virem Epstein-Barrové – EBV) k rozvoji HLH. Další velkou skupinou onemocnění spojených s rizikem rozvoje HLH jsou imunodeficitní syndromy, při kterých dochází k protrahované antigenní stimulaci v důsledku neefektivní imunitní reakce. Jedná se zejména o Griscelliho syndrom, Chediak-Higashiho syndrom, lymfoproliferativní syndrom

vázaný na chromozom X (XLP), Heřmanského-Pudlákův syndrom a další [7].

Sekundární HLH se naproti tomu vyskytuje častěji u dospělých pacientů bez věkového omezení. V patogenezi sekundární formy HLH se uplatňují identické mechanismy jako v případě primárního onemocnění vedoucí k vystupňované generalizované zánětlivé odpovědi při poruše regulačních mechanismů. V souboru 62 dospělých pacientů z Mayo Clinic trpělo nejvíce nemocných maligním onemocněním (52 %), dále infekcí (34 %) a nejmenší část autoimunitním onemocněním (8 %) [3]. Mezi maligními onemocněními jsou s rozvojem HLH nejčastěji spojovány T-lymfoproliferativní onemocnění, anaplastický velkobuněčný lymfom, malignity z NK buněk a B lymfomy [8]. U řady nemocných s HLH asociovanou s malignitou lze rovněž vystopovat infekční spouštěče. Z těchto jsou nejčastější EBV, cytomegalovirus (CMV), parvovirus B19, lidský herpesvirus 6 (human herpes virus – HHV-6) a virus lidského imunodeficitu (human immunodeficiency virus – HIV) [9]. Méně často se uplatňují bakteriální, parazitární a mykotické infekce (mykobakteria, leishmanie, malárie aj) [5]. Samostatnou jednotkou je výskyt HLH v terénu revmatologických onemocnění, kdy se označuje jako syndrom aktivovaných makrofágů (MAS). Nejčastěji se vyskytuje u Stillovy choroby dospělých, systémové juvenilní idiopatické artritidy a systémového lupus erythematoses (SLE), ale i řady dalších autoimunitních onemocnění [10]. MAS se na rozdíl od ostatních forem HLH liší v terapii, která je rovněž imunosupresivní, nicméně zaměřené primárně na vyvolávající autoimunitní proces.

Genové mutace s autosomálně recesivní dědičností způsobující ztrátu funkce proteinu hrají klíčovou roli u primárních HLH, tedy u FHL a imunodeficientních syndromů. Nicméně se zdokonalováním molekulárně genetických metod včetně celoxomového sekvenování se poněkud stírá hranice mezi primárním a sekundárním onemocněním, jelikož jsou stále častěji u sekundárních HLH identifikovány polymorfismy a heterozygotní mutace v klíčovém genech pro regulaci NK buněk a T-lymfocytů, a tedy lze předpokládat parciální defekt funkce proteinu, což by mohlo vysvětlovat pozdní nástup onemocnění [11,12].

Diagnostika

Hemofagocytární lymfohistiocytóza se často manifestuje jako febrilní systémové onemocnění s prudkým rozvojem a rychlou deteriorací zdravotního stavu, které může imitovat sepsi, febrilie nejasné etiologie (fever of unknown origin – FUO), encefalitidu či hepatitidu. Diagnostika je stanovena kombinací klinických a laboratorních nálezů, případně průkazem specifické mutace [3]. Vzhledem k absenci specifického markeru je diagnóza obtížná zvláště v případě sekundární HLH, při které se nejčastěji diferenciatně diagnosticky zvažovaná onemocnění, jako infekce, sepsa a hematologická onemocnění, mohou často podílet na vlastní iniciaci HLH. To vše komplikuje skutečnost, že se jedná o život ohrožující onemocnění, které bez včasné a specifické terapie vede

k progresivnímu MODS s často fatálním koncem. Z uvedeného vyplývá, že HLH se musí brát v úvahu v rámci diferenciální diagnostiky řady onemocnění. Klinický obraz je typicky charakterizovaný torpidními febriliemi (v 93 % případů), hepatosplenomegalií (95 %), lymfadenopatií (33 %), neurologickou symptomatologií (33 %) a exantémem (31 %) [13]. Z laboratorních nálezů je přítomna cytopenie (anémie, trombocytopenie, méně leukocytopenie), hyperferitinemie, hypetriglyceridemie, hypofibrinogenemie a elevace jaterních testů. Neurologická symptomatologie může být vysoce variabilní, od křečí, kvantitativní, kvalitativní změny vědomí s encefalopatií až po ataxii [4]. Magnetická rezonance mozku často odhalí hypodenzní ložiska i fokusy nekrózy [14]. Vyšetření likvoru často detekuje proteino-cytologickou asociaci. Současně jsou nemocní s HLH ve vysokém riziku rozvoje syndromu posteriori reverzibilní encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES), zvláště pokud jsou léčeni kalcineurinovým inhibítorem (cyklosporin A). Dále bývá často přítomno poškození plic až charakteru akutní respirační tísně dospělých (acute respiratory distress syndrome – ARDS), které je popisováno až u 42 % dospělých nemocných [8]. Často je také přítomna hypotenze/vazoplegie s nutností vazopresorické podpory oběhu a poškození funkce ledvin včetně případů s potřebou náhrady jejich funkce [8]. Frekventní je výskyt hemoragické diatézy multifaktoriální etiologie (porucha syntetické funkce jater, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, porucha hemato-poézy). Současně mohou být přítomny otoky, hypoalbuminemie, elevace laboratorních markerů systémové inflamace a D-dimerů [15].

Mezi prominentní laboratorní nálezy patří elevace feritinu, která je pro HLH relativně senzitivním, nicméně nespecifickým markerem. Koncentrace feritinu zpravidla dosahují hodnot $> 500 \mu\text{g/l}$, s mediánem $5\,823 \mu\text{g/l}$ u dospělých nemocných [3]. Ani nižší hodnoty feritinu však nevylučují HLH. Zejména v pediatrické populaci je elevace feritinu zvláště cenným nálezem budícím podezření na HLH, jelikož u dětí mnoho onemocnění a stavů, které by způsobovaly takto zvýšenou hladinu feritinu. Naproti tomu u dospělých nemocných existuje řada onemocnění a stavů, které se pojí se zvýšenou koncentrací feritinu, např. systémové infekce, maligní onemocnění, chronické záněty, poškození jater, přetížení železem a další. Ačkoli u málokterého z těchto onemocnění dosahuje elevace feritinu tak vysokých hodnot jako u HLH, a zejména není přítomna tak rychlá dynamika změn koncentrace – u HLH můžeme pozorovat vzestup koncentrace feritinu o několik tisíc $\mu\text{g/l}$ v horizontu dnů. Tisícové hodnoty feritinu pak ohraničují diferenciální diagnostiku na HLH, SLE, Stillovu chorobu dospělých a hemosiderózu. Mezi další možné laboratorní nálezy patří elevace jaterních testů, která je různou mírou vyjádřena prakticky u všech nemocných. Konkrétně se jedná o elevaci jak celulárních, tak cholestatických enzymů a bilirubinu. S poruchou funkce jater souvisí zvýšení triglyceridů při jejich nedostatečné eli-

minaci z oběhu, které se vyskytuje v průběhu onemocnění u asi 68 % nemocných [16]. Kromě výše zmíněných rutinních laboratorních vyšetření se v diagnostice HLH využívají i specializovaná imunohematologická vyšetření. Mezi ně patří stanovení solubilního receptoru pro interleukin 2 (IL2 α , sCD), vyšetření funkce a degranulace NK buněk, analýza exprese perforinu a granzymu B pomocí průtokové cytometrie, stanovení solubilního scavengerového receptoru pro hemoglobin-haptoglobinový komplex sCD163 a rozlišení jednotlivých lymfocytárních subpopulací. Vedle toho se uplatňuje molekulárně genetické testování s HLH asociovaných genů (viz část Patofyziologie), při němž se stále častěji uplatňuje sekvenování nové generace.

Zvláště u dospělých pacientů, u nichž předpokládáme sekundární HLH, je nutné aktivně pátrat po vyvolávající příčině syndromu. Kauzální terapie vyvolávajícího onemocnění může způsobit remisi HLH, a tím se lze vyhnout potencionálně vysoce toxické chemoterapii včetně transplantace kostní dřeně. Diagnostika vyvolávajícího onemocnění však nesmí zpozdit zahájení specifické terapie HLH u kriticky nemocných. HLH vzniklá v terénu maligního onemocnění je v krátkodobém horizontu více život ohrožující stav než primární nádor. V diagnostickém algoritmu a zároveň v rámci pátrání po maligním onemocnění se provádí vyšetření kostní dřeně s průtokovou cytometrií. Vlastní nález hemofagocytózy v kostní dřeni však není pro HLH specifický a může se vyskytovat jako reaktivní změna u řady jiných onemocnění s vystupňovanou imunitní odpovědí. Stejně tak absence hemofagocytózy nevylučuje HLH. Rovněž se doporučuje provedení zobrazovacího vyšetření (výpočetní tomografie, CT či hybridní pozitronová emisní tomografie s CT, PET-CT) k identifikaci morfologického orgánového poškození, tumoru, lymfadenopatie aj.

Dále je důležitá diagnostika případné vyvolávající infekce se zaměřením na virové (EBV, CMV, HSV, VZV, HHV6, HIV, influenza), ale i bakteriální (*Brucella* spp., *Mycobacterium* spp.), parazitární (malárie, *Leishmania* spp.) a mykotická agens [8]. V neposlední řadě je důležitá znalost ev. autoimunitního/revmatologického onemocnění (Stillova choroba dospělých, systémový lupus erythematos, revmatoidní artritida, vaskulitidy) [17]. Mezi další predisponující faktory patří imunodeficeience jak kongenitální, získaná, tak iatrogeně navozená např. transplantací solidních orgánů a kostní dřeně či imunosupresivní léčbou.

Diagnostická kritéria HLH definovaná studií HLH-2004 spočívají v molekulárně genetickém průkazu mutace asociované s HLH, nebo splněním minimálně 5 z 8 následujících nálezů: febrilie, splenomegalie, cytopenie postihující 2 a více krve tvorných řad, hypetriglyceridemie anebo hypofibrinogenemie, průkaz hemofagocytózy (např. v kostní dřeni, slezině, lymfatické uzlině aj), hyperferitinemie, poruchy funkce NK buněk a elevace receptoru pro IL2 (sCD25) [18]. Je třeba upozornit, že tato kritéria byla vytvořena primárně pro diagnostiku HLH u pediatrických nemocných a byla převzata k diagnos-

tice sekundární HLH u dospělých [3]. Vzhledem k odlišnostem dospělých nemocných se sekundární HLH, byly vypracovány další skórovací systémy, které by měly být lépe aplikovatelné v této populaci nemocných [3]. Jedná se o HScore, které začleňuje 9 parametrů a Delphi studie zahrnující obdobné parametry [19,20]. HScore kalkulátor je dostupný na adrese <http://saintantoine.aphp.fr/score/>.

Diagnostická kritéria HLH-2004

Detekce mutace asociované s HLH, nebo splnění 5 z 8 následujících kritérií:

- horečka
- splenomegalie
- cytopenie postihující 2 a více linií
 - hemoglobin < 90 g/l
 - trombocytopenie < $100 \times 10^9/l$
 - neutropenie < $1,0 \times 10^9/l$
- hypertriglyceridemie a/nebo hypofibrinogenemie
 - triglyceridy ≥ 3 mmol/l
 - fibrinogen $\leq 1,5$ g/l
- hemofagocytóza v kostní dřeni, slezině, lymfatických uzlinách
- nízká nebo žádná aktivita NK buněk
- feritin ≥ 500 µg/l
- sIL2R/receptor pro interleukin 2 (sCD25) $\geq 2\,400$ U/ml

Další skórovací systémy a kritéria sekundární HLH Hscore

- známá imunosuprese
- vysoké febrilie
- hepatosplenomegalie
- hyperferitinemie
- cytopenie
- hemofagocytóza
- hypertriglyceridemie
- hypofibrinogenemie
- zvýšení GMT/ALT

Delphi study

- známé predisponující onemocnění
- febrilie
- hepatosplenomegalie
- hyperferitinemie
- cytopenie
- hemofagocytóza
- zvýšení LDH

S ohledem na často progresivní průběh onemocnění vedoucí k deterioraci klinického stavu s rozvojem MODS, není nutné při výrazném podezření na HLH splnit potřebná kritéria a v těchto případech je indikováno časně zahájení specifické terapie. Stejně tak nelze čekat na výsledky molekulárně genetických vyšetření.

Terapie a prognóza

HLH je svým průběhem progresivní multisystémové onemocnění, které vede bez zahájení specifické terapie ke zhoršení klinického stavu s multiorgánovým selháním a smrtí v horizontu týdnů. Včasně zahájení terapie je klíčové k dosažení remise onemocnění a prevenci orgánového poškození. Právě rychlá diagnostika HLH je často největším úskalím, jelikož symptomatologie HLH není, zvláště u dospělých nemocných, specifická, a na toto onemocnění je v rámci diferenciální diagnostiky nutno aktivně myslet. Základní mechanismus terapie HLH spočívá v přerušení aberantní deregulované imunitní odpovědi, a to destrukcí a potlačením funkce T-lymfocytů. U nemocného ve stabilním klinickém stavu a sekundární HLH se znalostí vyvolávající příčiny lze zahájit cílenou terapii primárního onemocnění, a tím se vyhnout potencionálně vysoce toxické terapii (etopozid, alogenní transplantace kostní dřeně). V případě prokázané infekce se jedná o antimikrobiální terapii s ev. přidáním kortikosteroidu. U pacientů s revmatologickým onemocněním a HLH resp. MAS se uplatňují vysoké dávky kortikosteroidů spolu s další specifickou imunosupresivní terapií dle vyvolávajícího onemocnění a tento postup často vede k odeznění syndromu bez nutnosti aplikace etopozidu [3]. Komplikovanější je situace u maligních onemocnění, u nichž zahájení chemoterapie často nevede k dostatečně rychlému přerušení imunitní stimulace a prognóza těchto nemocných je zvláště závažná. Jak již bylo uvedeno, HLH se vyskytuje nejčastěji v asociaci s T lymfoproliferativními onemocněními. V tomto případě se používá rozšíření standardní chemoterapie o etopozid, nejčastěji jako protokol CHOEP (cyklofosamid, doxorubicin, vincristin, etopozid, prednison). V případě absence klinické odpovědi při terapii vyvolávající příčiny v průběhu 2–3 dnů je indikováno zahájení specifické terapie HLH, nejčastěji dle protokolu HLH-94 [3]. Stejnou léčebnou strategii volíme i u kriticky nemocných pacientů či nenalezení vyvolávající příčiny, což představuje většinu případů HLH. Terapeutický protokol HLH-94 byl vytvořen pro pediatrické pacienty mladší 16 let s primární HLH. Ačkoliv nebyla tato léčebná strategie dosud validována prospektivními studiemi u dospělých, je široce využívána i v této populaci se sekundární HLH [3]. Protokol HLH-94 se skládá z dexametazonu a etopozidu aplikovaných dle schématu po dobu 8 týdnů. Etopozid v dávce 150 mg/m^2 se podává 2krát týdně po dobu prvních 2 týdnů, následně se pokračuje v aplikaci 1krát týdně po dobu 8 týdnů [13]. V případě přítomnosti renální či hepatální dysfunkce je třeba redukce dávky; rovněž vzhledem k vazbě na bílkoviny lze předpokládat vyšší expozici v případě těžké hypoalbuminemie. Rozvoj a prohloubení cytopenie typicky nekontra-

ním a smrtí v horizontu týdnů. Včasně zahájení terapie je klíčové k dosažení remise onemocnění a prevenci orgánového poškození. Právě rychlá diagnostika HLH je často největším úskalím, jelikož symptomatologie HLH není, zvláště u dospělých nemocných, specifická, a na toto onemocnění je v rámci diferenciální diagnostiky nutno aktivně myslet. Základní mechanismus terapie HLH spočívá v přerušení aberantní deregulované imunitní odpovědi, a to destrukcí a potlačením funkce T-lymfocytů. U nemocného ve stabilním klinickém stavu a sekundární HLH se znalostí vyvolávající příčiny lze zahájit cílenou terapii primárního onemocnění, a tím se vyhnout potencionálně vysoce toxické terapii (etopozid, alogenní transplantace kostní dřeně). V případě prokázané infekce se jedná o antimikrobiální terapii s ev. přidáním kortikosteroidu. U pacientů s revmatologickým onemocněním a HLH resp. MAS se uplatňují vysoké dávky kortikosteroidů spolu s další specifickou imunosupresivní terapií dle vyvolávajícího onemocnění a tento postup často vede k odeznění syndromu bez nutnosti aplikace etopozidu [3]. Komplikovanější je situace u maligních onemocnění, u nichž zahájení chemoterapie často nevede k dostatečně rychlému přerušení imunitní stimulace a prognóza těchto nemocných je zvláště závažná. Jak již bylo uvedeno, HLH se vyskytuje nejčastěji v asociaci s T lymfoproliferativními onemocněními. V tomto případě se používá rozšíření standardní chemoterapie o etopozid, nejčastěji jako protokol CHOEP (cyklofosamid, doxorubicin, vincristin, etopozid, prednison). V případě absence klinické odpovědi při terapii vyvolávající příčiny v průběhu 2–3 dnů je indikováno zahájení specifické terapie HLH, nejčastěji dle protokolu HLH-94 [3]. Stejnou léčebnou strategii volíme i u kriticky nemocných pacientů či nenalezení vyvolávající příčiny, což představuje většinu případů HLH. Terapeutický protokol HLH-94 byl vytvořen pro pediatrické pacienty mladší 16 let s primární HLH. Ačkoliv nebyla tato léčebná strategie dosud validována prospektivními studiemi u dospělých, je široce využívána i v této populaci se sekundární HLH [3]. Protokol HLH-94 se skládá z dexametazonu a etopozidu aplikovaných dle schématu po dobu 8 týdnů. Etopozid v dávce 150 mg/m^2 se podává 2krát týdně po dobu prvních 2 týdnů, následně se pokračuje v aplikaci 1krát týdně po dobu 8 týdnů [13]. V případě přítomnosti renální či hepatální dysfunkce je třeba redukce dávky; rovněž vzhledem k vazbě na bílkoviny lze předpokládat vyšší expozici v případě těžké hypoalbuminemie. Rozvoj a prohloubení cytopenie typicky nekontra-

Tab. Iniciální terapie dle protokolu HLH-94

	dexametazon	etopozid 150 mg/m^2
1.–2. týden	$10 \text{ mg/m}^2/\text{den}$	2× týdně
3.–4. týden	$5 \text{ mg/m}^2/\text{den}$	1× týdně
5.–6. týden	$2,5 \text{ mg/m}^2/\text{den}$	1× týdně
7. týden	$1,5 \text{ mg/m}^2/\text{den}$	1× týdně
8. týden	ukončení podávání	poslední aplikace

indikuje pokračování v aplikaci etopozidu. Dexametazon je preferovaným kortikosteroidem pro svou schopnost přechodu přes hematoencefalickou bariéru. V úvodu indukční léčby je podáván parenterálně s následným převodem na perorální formu a postupným vysazováním (tab). Úvodní dávka činí 10 mg/m²/den. V případě postižení centrálního nervového systému (CNS) je indikováno nejprve grafické vyšetření mozku (počítačovou tomografií – computed tomography/CT či lépe zobrazením magnetickou rezonancí – magnetic resonance imaging/MRI), které ozřejmí rozsah a lokalizaci případného postižení a současně vyloučí významný otok mozku s hrozcí herniací. Následně lze provést lumbální punkci s odběrem likvoru k jeho analýze a současně intratekálně aplikovat metotrexát (12 mg) a hydrokortizon (15 mg). Tento postup se opakuje přibližně týden po odeznění CNS symptomatologie a regresi změn dokumentovaných grafickým vyšetřením (MRI). Postižení CNS bývá častěji přítomno u pediatrických pacientů s primární HLH.

Zhodnocení efektu terapie spočívá v monitoraci klinického stavu: pozorujeme ústup febrilií, regresi orgánových dysfunkcí, zmenšení splenomegalie a lymfadenopatie. Současně laboratorně sledujeme pokles feritinu, úpravu pancytopenie, normalizaci jaterních testů, vzestup fibrinogenu, pokles triglyceridů, snížení koncentrace sIL2R a regresi orgánových dysfunkcí. Nedílnou součástí terapie je komplexní podpůrná péče zahrnující korekci anémie, trombocytopenie, často přítomné koagulopatie a prevenci/profylaxi a případnou léčbu infekčních komplikací včetně oportunních – pneumocystová infekce, mykotické a virové infekce. U části nemocných se může HLH prezentovat jako fulminantně probíhající onemocnění, které může v horizontu hodin způsobit extenzivní MODS s nutností orgánové podpory a resuscitační péče.

Na základě typu onemocnění (primární, sekundární), odpovědi na iniciační terapii a zhodnocení dalších rizikových faktorů, zejména infiltrace CNS a sekundární HLH při hematologické malignitě, je zvažován další terapeutický postup. V případě primární HLH, absence adekvátní odpovědi na iniciační terapii, či relapsu onemocnění je indikována alogenní transplantace kostní dřeně (aloHSCT). Transplantační strategii zvažujeme také v případě postižení CNS, které představuje významný rizikový faktor nepříznivého průběhu. U hematologické malignity, která není kurabilní konvenční chemoterapií, je alogenní transplantace opět postupem s nejlepší šancí na dosažení dlouhodobé remise. V rámci aloHSCT bylo nejlepších výsledků dosaženo při použití nemeloablativní přípravy zahrnující alemtuzumab, fludarabin a busulfan [21,22].

V případě dobré odpovědi na iniciační terapii u pacientů bez indikace k provedení aloHSCT pokračuje léčba dle protokolu HLH-94 až do 8. týdne, během kterého je aplikována poslední dávka etopozidu a postupně ukončeno podávání dexametazonu a pacienti jsou dále pouze dispenzarizováni [23]. U nemocných, kteří jsou indikováni k aloHSCT a pokud v té době již není nalezen vhodný dárce, lze pokračovat v udržovací terapii spočívající v zahájení podávání cyklosporinu A (cílová

terapeutická plazmatická hladina 200 µg/l) a pokračování v aplikaci etopozidu 150 mg/m² každé 2 týdny a dexametazonu 10 mg/m² 3 dny každý 2. týden [23].

Nedostatečná odpověď na iniciační terapii, opětovný vzrůst aktivity onemocnění během deeskalace terapie a relapsy onemocnění jsou u HLH relativně časté a jsou signálem k individuální úpravě léčebného protokolu a současně časnému zvážení indikace transplantace kostní dřeně. Pokud u nemocného, který při iniciační terapii dosáhl remise, dojde k relapsu onemocnění, je možné zopakovat původní terapii. Dále může dojít k akceleraci onemocnění během deeskalace terapie. V tomto případě je často efektivní navýšení dávky etopozidu a dexametazonu dle iniciačního schématu [24]. Pokud i přes tuto eskalaci léčby nedochází ke kontrole aktivity onemocnění, je indikována léčba alemtuzumabem. Jedná se o monoklonální protilátku anti-CD 52, což je glykoprotein přítomný na lymfocytech, NK buňkách, monocitech a z nich odvozených dendritických buňkách [25]. Alemtuzumab prokázal slibnou účinnost u nemocných s refrakterní HLH, publikovaná data však zahrnují pouze malý soubor pacientů [26]. Nejčastěji podávaná dávka je 1 mg/kg tělesné hmotnosti rozděleně během 4 dnů. Jedná se však o výrazně imunosupresivní léčbu, jejíž podávání patří do rukou specializovaných center. Jak již bylo zmíněno výše, alemtuzumab se používá jako součást přípravy před aloHSCT [21,22].

V rámci snah o zlepšení terapie proběhla studie HLH-2004, nicméně její výsledky dosud nebyly publikovány. Stejně jako v předchozí studii HLH-94 byly cílovou skupinou pediatričtí pacienti a hlavní změnu oproti HLH-94 představovalo zařazení cyklosporinu A již v indukční terapii. Dále byly recentně dokončeny studie HIT-HLH a Euro-HIT-HLH, které v iniciační terapii kombinovaly tymoglobulin, dexametazon a etopozid rovněž u pediatrické populace. Výsledky těchto studií dosud také nebyly publikovány. V současné době probíhají klinické studie zkoumající využití tocilizumabu (inhibitor receptoru pro interleukin 6) a ruxolitinu (inhibitor janus kinázy 1 a 2) [27,28].

Primární HLH je bez zahájení terapie téměř vždy fatální a jedinou kurativní možností je transplantace kostní dřeně [29]. Přežití pacientů, kteří podstoupí aloHSCT, činí 66 % v 5 letech a je vyšší u nemocných, kteří dosáhli remise onemocnění před vlastní transplantací. Většina dat pochází z pediatrických souborů. Statistická data u dospělých nemocných jsou omezena vzhledem k vzácnosti onemocnění [3]. Soubory dospělých nemocných léčených různými terapeutickými režimy demonstrovaly 30denní mortalitu 20–44 % a celkovou mortalitu 50–75 % [30,31]. U skupiny nemocných, kteří nepodstoupili aloHSCT, dosahovalo trvání remise onemocnění v prvním roce 49 %. Jako rizikové faktory byly shledány infiltrace/postižení CNS a vysoká vstupní koncentrace feritinu [32].

Kazuistika

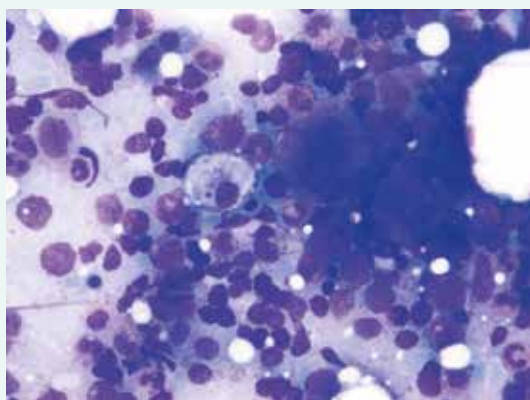
Dosud nestonající 22letá žena, bez rodinné zátěže, bez rizikové epidemiologické anamnézy, byla přijata pro

febrilie, výraznou schvácenost a námahovou dušnost. Provedený RTG plic prokázal infiltráty bilaterálně s podezřením na atypickou pneumonii, ultrasonografické vyšetření (USG) břicha s průkazem mírné splenomegalie (17 cm). Laboratorně byla přítomna leukopenie $1,6 \times 10^9/l$, anémie s Hb 100 g/l, trombocytopenie $60 \times 10^9/l$, diferenciální rozpočet bez signifikantní patologie. Dále byla patrná mírná jaterní parenchymatózní a cholestatická léze, bez elevace bilirubinu, CRP a prokalcitonin nízké, bez renální dysfunkce. Vstupní hodnota feritinu byla 453 $\mu g/l$, přítomna hypertriglyceridemie 2,9 mmol/l, bez hypofibrinogenemie. Po kultivačním screeningu byla zahájena empirická ATB terapie, v dalším průběhu však došlo k progresivnímu rozvoji respiračního selhání

Obr. 1. CT obraz plicních infiltrátů před zahájením terapie

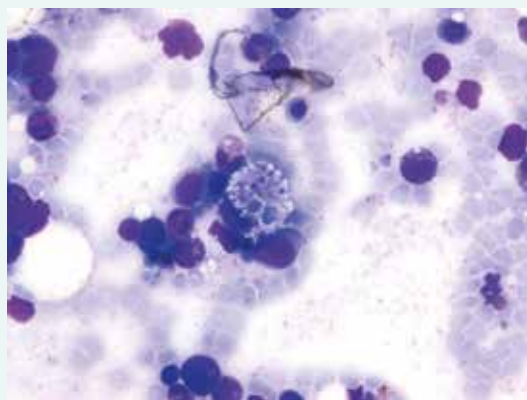


Obr. 2. Aspirát kostní dřeně s patrnými hemofagocytyujícími makrofágy

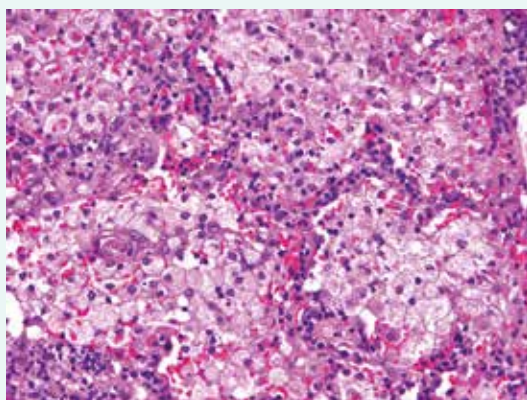


s nutností intubace a umělé plicní ventilace při ARDS. Současně byly přítomny febrilie, oběhová nestabilita s nutností aplikace vazopresorů, extrémní kapilární leak s hypoalbuminemií a polyserozitidou s tvorbou fluidotoraxů a ascitu. Pacientka byla bez známek postižení CNS. Extenzivní mikrobiologický screening prokázal pouze pozitivní sérologii *Mycoplasma pneumoniae*, dle elektronové mikroskopie sputa nešlo vyloučit infekci dolních cest dýchacích paramyxoviry a koronaviry. Polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction – PCR) a sérologie EBV a CMV byly opakovaně negativní. Po zjištění vysoké hladiny feritinu byla v rámci diferenciální diagnostiky zvažována onemocnění, která mohou mimikovat sepsi, a to zejména systémový lupus erythematoses, HLH, Stillova choroba dospělých a hemosideróza. Vyšetření systémových imunopatologií bylo negativní, stejně tak vyšetření poruch buněčné imunity. Na CT vyšetření byly přítomny infiltráty plicního parenchymu nejasné etiologie (obr. 1), provedená bronchoskopie byla bez signifikantní patologie. Bylo přistoupeno k vyšetření kostní dřeně s průkazem četných makrofágů s nápadnou hemo-

Obr. 3. Aspirát kostní dřeně s patrnými hemofagocytyujícími makrofágy

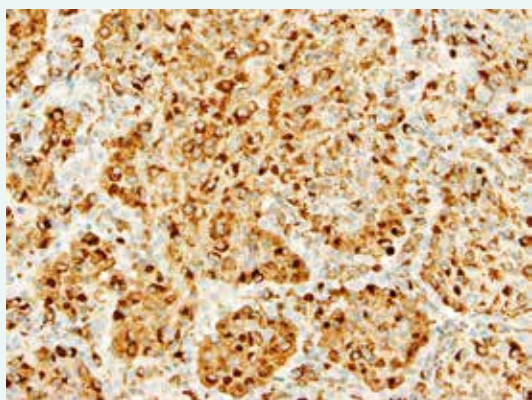


Obr. 4. Plicní sklípky zcela vyplněné histiocyty



fagocytózou (obr. 2 a obr. 3). Současně byla provedena diagnostická plicní biopsie s histologickým nálezem pěnovitých histiocyů zcela vyplňujících alveoly a korespondujícím s HLH (obr. 4 a obr. 5). Rovněž byl laboratorně patrný vzestup feritinu s vrcholem 5 547 µg/l a rozvoj hypertriglyceridemie 4,4 mmol/l. Byla stanovena diagnóza HLH, pacientka splňovala 6 z 8 diagnostických kritérií dle HLH-2004 doporučení [18]. Byla zahájena terapie dle protokolu HLH-94 sestávající z dexametazonu a etopozidu. Následně došlo ke stabilizaci klinického stavu s ústupem febrilií, se zlepšením ventilace s možností zahájení odpojování od ventilátoru. Na CT byla patrná kompletní regrese plicních infiltrátů (obr. 6). Laboratorně došlo k poklesu hyperferitinemie a jaterních enzymů. Během 3. týdne terapie po snížení dávky kortikoidu a snížení frekvence aplikace etopozidu však došlo k opětovnému nárůstu aktivity onemocnění. Byla navýšena dávka kortikoidu a frekvence aplikace etopozidu dle iniciálního dávkování s dobrou odpovědí. Dále bylo dle protokolu postupováno až do 8. týdne, během něhož bylo ukončeno podávání etopozidu. Pro přítomnou leukopenii, při absenci jiných známek aktivity HLH, bylo pokračováno v aplikaci malé dávky dexametazonu a zahájeno podávání cyklosporinu A. Následně došlo k normalizaci počtu leukocytů. Průběh hospitalizace byl komplikován rozvojem pneumotoraxu po plicní biopsii s nutností aktivní hrudní drenáže, neboť při opakovaných pokusech o odstranění drenáže docházelo k jeho recidivě. Stav byl konvenčně chirurgicky neřešitelný, a proto bylo indikováno bronchoskopické zavedení intrabronchiálních okluderů s následným plným rozvinutím plic. Pacientka byla dimittována 3,5 měsíce od přijetí do nemocnice s normálními hodnotami krevního obrazu, bez známek aktivity HLH. Po 6 měsících ambulantního sledování, kdy byla nemocná v dobrém klinickém stavu, došlo k relapsu onemocnění bez zřejmého spouštěče. V době tvorby článku probíhá iniciální terapie dle protokolu HLH-2004 s dobrým efektem. Vzhledem k relapsu onemocnění je v plánu provedení alogenní transplantace kostní dřeně.

Obr. 5. Plicní sklípky zcela vyplněné histiocyty, imunohistochemické barvení na CD68



Závěr

Hemofagocytární lymfohistiocytóza je syndrom charakterizovaný nekontrolovanou aberantní aktivací imunitního systému, který je znám zejména u pediatrické populace, ale stále častěji je diagnostikován u dospělých nemocných. Vzhledem k nespecifické symptomatologii a absenci specifických běžně dostupných laboratorních markerů je diagnostika obzvláště náročná. Proto je nutno brát HLH v rámci diferenciální diagnostiky v úvahu častěji, a to zejména u nemocných s rychle progredujícím MODS bez jasné a zjevné příčiny. V těchto případech může být vyšetření feritinemie významným a diskriminujícím pomocníkem. Bez specifické terapie je HLH progresivním onemocněním vedoucím k deterioraci klinického stavu a smrti. Zahrnutí HLH do diferenciálně diagnostické rozvahy ve zmíněných klinických situacích a případné časně zahájení léčby je jednoznačně klíčové. Terapeutické protokoly u dospělých nemocných jsou převzaty ze studií u pediatrické populace a dosud chybí prospektivní studie upřesňující postupy u dospělých pacientů. Nízká incidence onemocnění a významná heterogenita postižené populace komplikuje přípravu a provedení vhodných studií u těchto nemocných.

Literatura

1. Scott RB, Robb-Smith AH. Histiocytic medullary reticulosis. Lancet 1939; 2(6047): 194–198.
2. Špišek R, Mejstříková E, Formánková R et al. Familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza na podkladě deficitu perforinu úspěšně léčená transplantací hematopoetických kmenových buněk – první diagnostikovaný případ v České republice. Čas Lék Čes 2006; 145(1): 50–54.

Obr. 6. Kontrolní CT vyšetření s patrnou regresí infiltrátů



3. Schram AM, Berliner N. How I Treat Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in the Adult Patient. *Blood* 2015; 125(19): 2908–2914. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-01-551622>>.
4. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(1 Suppl): S82–S89. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.11.014>>.
5. Voskoboinik I, Smyth MJ, Trapani JA. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(12): 940–952. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nri1983>>.
6. Ohadi M, Lalloz MR, Sham P et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3–22 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1999; 64(1): 165–171. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1086/302187>>.
7. Suková M, Mejstříková E, Vodičková E et al. Hemofagocytující lymfohistiocytóza. *Vnitř Lék* 2010; 56(Suppl 2): S157–S169.
8. Otrcock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol* 2015; 90(3): 220–224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23911>>.
9. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383(9927): 1503–1516. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61048-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61048-X)>. Erratum in *Lancet* 2014; 383(9927): 1464.
10. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001; 85(5): 421–426.
11. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13–4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 2011; 118(22): 5794–5798. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-07-370148>>.
12. Voskoboinik I, Trapani JA. Perforinopathy: a spectrum of human immune disease caused by defective perforin delivery or function. *Front Immunol* 2013; 4: 441. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2013.00441>>.
13. Trottestam H, Horne A, Arico M et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011; 118(17): 4577–4584. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-06-356261>>.
14. Henter JL, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1997; 130(3): 358–365.
15. Rivière S, Galicier L, Coppo P et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med* 2014; 127(11): 1118–1125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.04.034>>.
16. Okamoto M, Yamaguchi H, Isobe Y et al. Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome. *Intern Med* 2009; 48(10): 775–781.
17. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(11): 1686–1691. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken342>>.
18. Henter JL, Horne A, Arico M et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(2): 124–131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/pbc.21039>>.
19. Fardet L, Galicier L, Lambotte O et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum (Munch)* 2014; 66(9): 2613–2620. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.38690>>.
20. Hejblum G, Lambotte O, Galicier L et al. A web-based delphi study for eliciting helpful criteria in the positive diagnosis of hemophagocytic syndrome in adult patients. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e94024. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094024>>.
21. Marsh RA, Vaughn G, Kim MO et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010; 116(26): 5824–5831. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-04-282392>>.
22. Cooper N, Rao K, Gilmour K et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2006; 107(3): 1233–1236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-05-1819>>.
23. Henter JL, Samuelsson-Horne A, Arico M et al. Histocyte Society. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100(7): 2367–2373. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-01-0172>>.
24. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118(15): 4041–4052. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-03-278127>>.
25. Jiang L, Yuan CM, Hubacheck J et al. Variable CD52 expression in mature T cell and NK cell malignancies: implications for alemtuzumab therapy. *Br J Haematol* 2009; 145(2): 173–179. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07606.x>>.
26. Strout MP, Seropian S, Berliner N. Alemtuzumab as a bridge to allogeneic SCT in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(7): 415–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.40>>.
27. Children's Hospital of Philadelphia. Tocilizumab and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). NLM Identifier: NCT02007239. Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02007239>>.
28. University of Michigan Cancer Center. A Pilot Study of Ruxolitinib in Secondary Hemophagocytic Syndrome. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). NLM Identifier: NCT02400463. Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02400463>>.
29. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983; 140(3): 221–230.
30. Parikh SA, Kapoor P, Letendre L et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(4): 484–492. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.12.012>>.
31. Li J, Wang Q, Zheng W et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(2): 100–105. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000022>>.
32. Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE et al. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56(1): 154–155. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/pbc.22774>>.

MUDr. Jiří Šrámek

✉ sramekj@fnplzen.cz

Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

www.fnplzen.cz

Doručeno do redakce 11. 10. 2017

Přijato po recenzi 20. 11. 2017