

Limfohistiocytoza hemofagocytowa (HLH) indukowana przez chłoniaka – opis przypadku

Lymphoma-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)
– case report

lek. Rafał Machowicz¹, lek. Joanna Drozd-Sokołowska¹, lek. Dorota Zduńczyk¹,
prof. dr hab. n. med. Barbara Górnicka², dr n. med. Piotr Boguradzki¹,
prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak¹

¹Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak

²Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. med. Aleksander Wasiutyński



STRESZCZENIE

Limfohistiocytoza hemofagocytowa (HLH) to rzadki (zwłaszcza u dorosłych) zespół objawów, w którym hiperzapalenie powoduje gorączkę, hepatosplenomegalię, pancytopenię i bez leczenia prowadzi do zgonu. Wśród wyników badań dodatkowych zwracają uwagę: hiperferrytynemia, hipertriglicydemia, hipofibrynogenemia, hemofagocytowa, mała lub nieobecna aktywność komórek NK oraz wysokie stężenie sCD25 w osoczu. U dorosłych HLH jest najczęściej wtórny do infekcji (zwłaszcza wirusem Epsteina-Barr).

W niniejszej pracy opisano bardzo rzadki przypadek zespołu HLH u 80-letniej pacjentki, który został indukowany przez chłoniaka z komórek T. Rozpoznanie zostało postawione, gdy chora znajdowała się w ciężkim stanie. Pomimo przejściowej poprawy po wdrożeniu leczenia według protokołu HLH 2004 (etopozyd, cyklosporyna A, kortykosteroidy) pacjentka zmarła.

Opisany przypadek wskazuje na celowość częstszego określania stężenia ferrytyny u podobnych chorych. Jej znaczne podwyższenie (> 10 000 µg/l) jest charakterystyczne dla HLH i może umożliwić opanowanie tego zespołu, który bez leczenia jest w 100% śmiertelny.

SŁOWA KLUCZOWE: HLH, limfohistiocytoza hemofagocytowa, wtórna, chłoniak, ferrytyna

ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare (especially in adults) syndrome in which hyperinflammation leads to fever, hepatosplenomegaly, pancytopenia and when untreated leads to death. Characteristic laboratory findings include: hyperferritinemia, hypertriglyceridemia, hypofibrinogenemia, hemophagocytosis, low/absent NK-cell activity and high serum sCD25 levels. HLH in adults is in most cases secondary to viral infection (with an Epstein-Barr virus predominacy).

A very rare case of T-cell lymphoma-induced HLH in an 80 year old patient is reported. This diagnosis was made when patient was already in critical condition and although after introducing treatment according to the HLH-2004 protocol (etoposide, cyclosporine A, corticosteroids) signs of improvement were observed, the outcome was fatal.

Described case shows usefulness of more frequent ferritin concentration measurements in similar patients. Extremely high (> 10 000 µg/l) hyperferritinemia is a hallmark of HLH and may enable control of this syndrome which is 100% fatal without treatment.

KEY WORDS: HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis, secondary, lymphoma, ferritin

WSTĘP

Limfohistiocytoza hemofagocytowa (HLH) jest to zespół objawów, który może zostać wywołany przez różnorodne czynniki, a nieleczony prowadzi nieuchronnie do śmierci. Występuje on w formie dziedzicznej i nabytej. U dzieci częstsza jest postać genetycznie uwarunkowana, ujawniająca się jako objawowy zespół (choć późne uaktywnienie może być odpowiedzialne również za część przypadków wśród młodych dorosłych) [1]. HLH może być tu jedyną manifestacją (wówczas jest określane jako FHLH – Familial HLH*) lub częścią zespołów niedoboru odporności (zespół Chédiak-Higashi 1, zespół Griscellego 2 czy zespół limfoproliferacyjny związany z chromosomem X**). Z ich powstawaniem związane są geny odpowiedzialne za prawidłowe funkcjonowanie komórek cytotoksycznych [2] (Rab27a, Munc13-4 czy perforyna). Potwierdzenie ich mutacji jest wystarczające do rozpoznania HLH. W pozostałych przypadkach (także dorosłych) konieczne jest potwierdzenie co najmniej 5 z listy 8 kryteriów [3]: w tym gorączki, splenomegalii, cytopenii co najmniej 2 linii (Hb < 9 g/dl, PLT < 100 G/l, neutrofile < 1,0 G/l), hipertriglicerydemii > 3,0 mmol/l (265 mg/dl) lub hipofibrynogenemii < 1,5 g/l, hiperferytynemii ≥ 500 µg/l, zwiększonego stężenia sCD25 ≥ 2400 U/ml, zmniejszonej lub nieobecnej aktywności komórek NK, hemofagocytozy w szpiku kostnym, śledzionie lub węzłach chłonnych (przy braku obecności procesu rozrostowego).

Za rozwój HLH jest odpowiedzialne wymienione wśród powyższych kryteriów zmniejszenie lub brak aktywności limfocytów NK (razem z limfocytami T cytotoksycznymi). W warunkach fizjologicznych przy pobudzeniu odpowiedzi odpornościowej typu Th1 (np. przez infekcję wirusową) dochodzi do stymulacji limfocytów Tc oraz NK, które eliminują czynnik wywołujący reakcję odpornościową, a następnie zostaje ona wyciszona. W przypadku areaktywności komórek Tc i NK limfocyty Th1 wydzielają cytokiny prozapalne w rosnących stężeniach, aby je pobudzić. Gdy im się to nie udaje, w produkcji cytokin dołączają do nich makrofagi (w tym makrofagi tkankowe, czyli histiocyty). Prowadzi to do powstania „burzy cytokinowej”. Jej objawem staje się samonapędzający się proces zapalny, którego organizm nie jest w stanie ograniczyć, co w efekcie prowadzi do zgonu [4, 5].

Zarówno postać wrodzona, jak i nabyta rozwijają się po zadziałaniu czynnika wyzwalającego. Najczęściej jest to infekcja [2, 4], zwłaszcza wirusowa – przede wszystkim wirusem Epsteina-Barr (ew. cytomegalowirusem i innymi herpeswirusami lub parwowirusem B19), ale też bakteryjna, pasożytnicza (leiszmania) czy grzybicza. Rzadsze przyczyny to choroby autoimmunizacyjne lub rozrostowe (głównie chłoniaki), a także przeszczepienie szpiku.

Poniżej opisujemy przypadek zespołu HLH związanego z występowaniem chłoniaka.

OPIS PRZYPADKU

Osiemdziesięcioletnia pacjentka została skierowana do szpitala przez lekarza rodzinnego z powodu pogorszenia się stanu ogólnego, odwodnienia, bólów brzucha oraz niewielkich ilościowych zaburzeń świadomości. Chora skarżyła się na narastające od kilku miesięcy pogorszenie aktywności, osłabienie. Następnie pojawiły się bóle kręgosłupa, pacjentka spędzała większość czasu, leżąc w łóżku. Nie gorączkowała, nie chudła, negowała nocne poty. W badaniu przedmiotowym poza trzeszczeniami u podstawy obu płuc nie stwierdzono istotnych odchyłeń od normy. W badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej były obecne obustronnie obszary plamistych zagęszczeń, natomiast w badaniu RTG kręgosłupa nie stwierdzono złamań patologicznych. W badaniu USG jamy brzusznej wątroba i śledziona nie były powiększone, nie stwierdzono również obecności powiększonych węzłów chłonnych. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono małopłytkowość (PLT 21 G/l), niedokrwistość (Hb 8,8 g/dl) oraz hiperferytynię (> 2000 µg/l).

Rozpoczęto antybiotykoterapię, w czasie której pojawiła się gorączka do 39°C. Po tygodniu nieskutecznego leczenia wykonano badanie tomografii komputerowej (CT) klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz trepanobiopsję szpiku kostnego. W badaniu CT opisano rozsiane, dość liczne zmiany guzkowe o niejednoznacznym charakterze w mięszu obu płuc, mogące odpowiadać naciekom w przebiegu choroby układowej lub zmianom przerzutowym; płyn w jamach opłucnej i powiększenie śledziony. Badanie cytologiczne rozmazu szpiku ujawniło hipoplazję układu granulocytowego i płytkotwórczego, a także znaczne zmiany w układzie erytroidalnym (poikilocytoza, liczne akantocyty, liczne erytroblasty z nieregularnym obrysem cytoplazmy).

Po dwóch tygodniach od przyjęcia do szpitala pacjentkę przeniesiono do tutejszej kliniki. W trakcie hospitalizacji w związku z podwyższonym wynikiem markera Ca-125 (> 600 U/ml) rozpoczęto diagnostykę w kierunku raka jajnika (w tym momencie stężenie ferrytyny wynosiło 6422 µg/l). Tomografia komputerowa oraz prawidłowy obraz przydatków w USG przezpochwowym pozwoliły na wykluczenie tego nowotworu. W tym samym czasie otrzymano wynik badania histopatologicznego szpiku, w którym obecny był naciek chłoniaka, złożony ze średnich i dużych komórek T, zajmujący ok. połowy utkania krwiotwórczego. Z powodu znacznego skrojenia materiału barwienia CD4 i CD8 były niediagnostyczne, znaleziono natomiast pojedyncze duże komórki CD57+. Obraz budził podejrzenie nacieku T-LGL. Ze względu na utrzymujące się ponad trzy tygodnie, pomimo leczenia, objawy zapalenia płuc oraz zmiany w płucach o niejasnej etiologii chora nie otrzymała chemioterapii, wykonano natomiast bronchoskopię diagnostyczną. Nie stwierdzono ani obecności prątków kwa-

*FHLH-1 (OMIM #267700), FHLH-2 (OMIM #603553), FHLH-3 (OMIM #608898), FHLH-4 (OMIM #603552), FHLH-5 (OMIM #613101)

**zespół Chédiak-Higashi 1 (CHS-1; OMIM #214500), zespół Griscellego 2 (GS 2; OMIM #607624), zespół limfoproliferacyjny związany z chromosomem X (XLP; #OMIM 308240)

soodpornych, ani komórek chłoniaka w materiale z popłuczyn oskrzelowych.

Stan pacjentki stopniowo się pogarszał, wystąpiły częściowa niewydolność oddechowa, zaburzenia rytmu serca, pojawiły się zaburzenia krzepnięcia. Chora gorączkowała codziennie do ok. 38–39°C mimo wdrożenia dożylniej antybiotykoterapii o szerokim spektrum. Posiewy krwi, moczu pozostawały jałowe. W tym momencie wysunięto podejrzenie HLH. Chora spełniała 5 z 8 kryteriów rozpoznania: gorączkowała, miała splenomegalię, pancytopenię (pomimo wielokrotnych przetoczeń: Hb 10,0 g/dl; PLT 8 G/l; neutrofile 0,5 G/l), którym towarzyszyły: hipertriglicydemia (471 mg/dl, tj. 5,31 mmol/l), hipofibrynogenemia (98 mg/dl) oraz znaczna hiperferrytnemia (35 312 µg/l). Badanie poziomów wirerii wykazało dla EBV powyżej 100 kopii w mililitrze, natomiast dla CMV dało wynik ujemny. Rozpoczęto leczenie zgodnie z protokołem HLH 2004. Zaleca on stosowanie trzech leków przez 8 tygodni: etopozyny 150 mg/m² dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie przez kolejnych sześć tygodni raz w tygodniu deksametazonu 10 mg/m² (przy zmniejszaniu dawki o połowę co 2 tygodnie) oraz cyklosporyny A, przy dążeniu do uzyskania we krwi stężenia ok. 200 µg/ml. Uzyskano przejściową poprawę – już drugiego dnia temperatura ciała zaczęła się zmniejszać, a kolejnego dnia gorączka ustąpiła. Ze względu na zaburzenia odżywiania rozpoczęto żywienie za pomocą sondy. Jednakże po kilku dniach stan chorej ponownie zaczął się pogarszać. Pojawiły się: zaburzenia rytmu serca (umiarawiane za pomocą amiodaronu), biegunka (wykryto toksyny *C. difficile*), zaburzenia elektrolitowe (Na⁺ 160 mmol/l), żółtaczka (bilirubina całkowita ok. 8 mg/dl). W kolejnych dniach dołączyła się oliguria, następnie cechy zastoiny w krążeniu płucnym, niereagujące na leczenie. Chora zmarła w 46. dobie od przyjęcia do szpitala i w 12. dobie od rozpoznania HLH w przebiegu niewydolności wielonarządowej.

DYSKUSJA

Rozpoznanie zespołu HLH postawiono u pacjentki na podstawie zaburzeń, których badanie można rutynowo wykonać w każdym ośrodku (gorączka, splenomegalia, pancytopenia, hipertriglicydemia/hipofibrynogenemia i znaczna hiperferrytnemia). Należy jednak pamiętać, że nie zawsze jest to możliwe, gdyż kolejne objawy dołączają się stopniowo w różnej kolejności [4]. Oznaczenia aktywności komórek NK oraz rozpuszczalnego receptora IL-2

(sCD25) są trudno dostępne (Klinika jest w trakcie ich wdrażania), natomiast czas oczekiwania na wynik badania histopatologicznego wyklucza szybką diagnostykę. U opisywanej pacjentki nie stwierdzono w trepanobiopsacie hemofagocytozy, co mogło być związane z pobraniem próbki w momencie, gdy HLH dopiero się rozpoczynał, a (pomimo nazwy zespołu) tak się dzieje u większości pacjentów na początku diagnostyki [4]. Co więcej, w przypadku choroby rozrostowej kryterium to nie powinno być brane pod uwagę [3]. Obecne u pacjentki zmiany w płucach mogły być również związane z przebiegiem HLH [4].

W związku z tymi trudnościami diagnostycznymi istotne wydaje się uwzględnienie w praktyce klinicznej bardzo wysokich stężeń ferrytyny jako parametru pozwalającego podejrzewać HLH [6]. Stężenia tego białka przekraczające 10 000 µg/l są spotykane właściwie jeszcze tylko w chorobie Stilla [7], która również może czasem indukować HLH [2] (zespół aktywacji makrofagów – MAS). Zwiększone stężenie β2-mikroglobuliny nie zostało co prawda wymienione w kryteriach, ale może w pewnym stopniu ułatwić rozpoznanie oraz monitorowanie nasilenia HLH [8] (u opisywanej pacjentki wynosiło ono 6,21 mg/l w kilka dni po przyjęciu do Kliniki). Postulowane przez innych autorów jest również wykorzystanie w tym celu poziomu triglicydemii [9].

Chłoniak z komórek T był najprawdopodobniej czynnikiem indukującym wystąpienie zespołu HLH u opisywanej pacjentki. Obserwowany poziom wirerii EBV (>100 kopii/ml) wydaje się zbyt niski, aby doprowadzić do rozwoju tego zespołu (PCR w kierunku CMV był ujemny). Jest to, pomimo pewnego doświadczenia [5, 10], pierwszy w naszym ośrodku przypadek HLH związanego z obecnością chłoniaka. Jest możliwe, że wtórna dysfunkcja limfocytów T i NK spowodowana przez chłoniaka wywodzącego się z tych komórek była przyczyną rozwoju zespołu HLH w tym przypadku, ale w okresie hospitalizacji chorej nie było możliwe wykonanie badań czynnościowych. HLH jest bardzo rzadkim zespołem, jego występowanie można szacować na co najmniej 1 przypadek na milion rocznie [5]. Świadomość jego istnienia jest jednak niezwykle ważna, gdyż istnieje skuteczna terapia (ale wymaga ona przeżycia ponad 20 dni od rozpoczęcia, co w opisanym przypadku się nie udało), a czas rozwoju do pełnoobjawowego HLH pozwala na rozszerzenie diagnostyki i ewentualną konsultację z ośrodkiem o wyższym stopniu referencyjności, co może dać pacjentowi szanse na wyleczenie.

Piśmiennictwo

1. Allen M., De Fusco C., Legrand F. et al.: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? *Haematologica* 2001; 8: 499-503.
2. Gupta S., Weitzman S.: Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2010; 6: 137-54.

- Henter J.L., Horne A., Aricó M. et al.: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer* 2007; 48: 124-31.
- Janka G.E.: Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 66: 95-109.
- Jędrzejczak W.W.: Limfohistocytoza hemofagocytarna – rzadko rozpoznawany uleczalny stan bezpośredniego zagrożenia życia występujący również u dorosłych. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39: 515-526.
- Allen C.E., Yu X., Kozinetz C.A. et al.: Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer* 2008; 50: 1227-35.
- Meijvis S.C., Endeman H., Geers A.B. et al.: Extremely high serum ferritin levels as diagnostic tool in adult-onset Still's disease. *Neth. J. Med.* 2007; 65: 212-4.
- Hibi S., Ikushima S., Fujiwara F. et al.: Serum and urine beta-2-microglobulin in hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1995; 75: 1700-5.
- Okamoto M., Yamaguchi H., Isobe Y. et al.: Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome. *Internal Medicine* 2009; 48: 775-81.
- Przybylski M., Dzieciatkowski T., Zduńczyk D. et al.: Microbiological findings and treatment of EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 2010; 58: 247-52.

Adres do korespondencji:

lek. Rafał Machowicz
Katedra i Klinika Hematologii,
Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa
tel.: (22) 599-28-18, fax: (22) 599-14-18
e-mail: r.machowicz@wp.pl