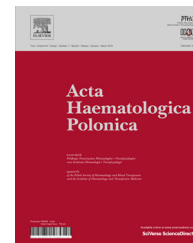




Contents lists available at ScienceDirect

**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)**Kazuistyka/Case report****Limfohistiocytoza hemofagocytarna związana z infekcją – opis przypadku****Infection-related hemophagocytic lymphohistiocytosis – a case report****Karolina Torba<sup>\*</sup>, Grzegorz Helbig, Krzysztof Woźniczka, Anna Waclawik, Sławomira Kyrz-Krzemień**

Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

## INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 15.12.2015

Zaakceptowano: 10.02.2016

Dostępne online: 19.02.2016

Słowa kluczowe:

- zespół hemofagocytarny
- cytokiny prozapalne
- ferrytyna

Keywords:

- Hemophagocytic syndrome
- Proinflammatory cytokines
- Ferritin

## A B S T R A C T

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare and potentially fatal disorder characterized by abnormal activation of macrophages. It is also characterized by hemophagocytosis in the bone marrow and in the reticuloendothelial system (RES). The most common symptoms are persistent fever, splenomegaly and cytopenia. The probable mechanism of disease is due to hyperinflammation caused by increasing amounts of proinflammatory cytokines. As a consequence numerous metabolic disturbances with multiple organ failure occur. Without a proper treatment this disease may have a fatal outcome. Herein we present a 24-year-old male with HLH who achieved a rapid response to the therapy despite the initial poor overall condition which was associated with an advanced disease stage as well as prolonged diagnostic process.

© 2016 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

**Wprowadzenie**

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (hemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH) jest potencjalnie śmiertelnym zaburzeniem immunoregulacji, występującym częściej u dzieci niż u dorosłych, który może być spowodowany przez różne czynniki wrodzone i nabyte [1]. Patogeneza nabytego HLH nie jest jeszcze do końca poznana [1]. Jedną z hipotez

przedstawia HLH jako zespół błędnego koła komórkowej odpowiedzi odpornościowej. U zdrowych ludzi odpowiedź komórkowa jest stymulowana pod wpływem infekcji przez pomocnicze limfocyty T typu 1, co prowadzi do pobudzenia makrofagów, ale z drugiej strony również do aktywacji limfocytów T cytotoksycznych i NK, które eliminują czynnik zakaźny, powodując wyciszenie odpowiedzi immunologicznej. W HLH występuje brak reakcji ze strony limfocytów T cytotoksycznych oraz komórek NK i podtrzymanie reakcji

<sup>\*</sup> Adres do korespondencji: Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Henryka Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice, Polska. Tel.: +48 503 860 060.

Adres email: [karolina.torba@gmail.com](mailto:karolina.torba@gmail.com) (K. Torba).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.02.001>

0001-5814/© 2016 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

immunologicznej, która przybierając na sile pobudza indukcję realizowaną przez limfocyty T typu 1. Reakcja ta w mechanizmie błędnego koła prowadzi do wytworzenia znaczących ilości cytokin prozapalnych najpierw jedynie przez limfocyty T typu 1, a z czasem także przez makrofagi i histiocyty. Konsekwencją jest zespół uszkodzenia wielonarządowego prowadzący w krótkim czasie do śmierci [2]. W obrazie klinicznym HLH dominuje gorączka, hepatosplenomegalia, limfadenopatia oraz pancytopenia. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się m.in. wysokie stężenia ferrytyny i triglicerydów oraz niskie stężenie fibrynogenu. W szpiku, węzłach chłonnych i innych tkankach można zaobserwować hemofagocytozę. Aktualne kryteria diagnostyczne HLH przedstawiono w tabeli 1. Przebieg kliniczny bywa bardzo gwałtowny. Za najczęstszą przyczynę wtórnego HLH uznaje się infekcje, w dalszej kolejności choroby z autoagresji i nowotwory. W terapii najskuteczniejsza jest kombinacja złożona z kortykosteroidów, cyklosporyny i etopozydu [3]. W niniejszej pracy przedstawiono pacjenta z infekcyjną HLH, u którego uzyskano istotne ustąpienie objawów choroby pomimo znacznego jej zaawansowania i ciężkiego stanu ogólnego.

## Opis przypadku

24-letni pacjent został przekazany do Kliniki Hematologii z oddziału gastroenterologii z powodu pancytopenii towarzyszącej wielomiesięcznej gorączce z objawami niewydolności wątroby i uogólnionego procesu zapalnego. Od grudnia 2014 roku u chorego występowały gorączki do 40°C z cechami zapalenia oskrzeli, bóle mięśni i stawów, uczucie ogólnego rozbicia. Z powodu braku poprawy po leczeniu w warunkach ambulatoryjnych (spiramycyna) od stycznia 2015 roku trzykrotnie hospitalizowany w szpitalu rejonowym,

gdzie otrzymywał antybiotykoterapię dożylną (ceftriakson, ciprofloksacyna), bez poprawy. Po zastosowaniu amoksyliny z kwasem klawulanowym doszło do wstrząsu anafilaktycznego, który ustąpił po leczeniu farmakologicznym. Posiewy krwi i posiewy moczu były kilkukrotnie ujemne, morfologia i rozmaz krwi obwodowej prawidłowe, w wynikach badań dodatkowych stężenie triglicerydów w normie (0,9 mmol/L, N: 0,4–1,8), CRP 30 mg/L (N: <5), wykluczono infekcje HBV, HCV, CMV, HIV i boreliozę. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej, echokardiografii i radiogramie klatki piersiowej nie wykazano nieprawidłowości. Kolejna hospitalizacja w lutym 2015 roku (oddział chorób wewnętrznych) była wynikiem nawrotu gorączek z towarzyszącymi bólami stawów i uporczywym kaszlem. W wykonanych badaniach dodatkowych stwierdzono zwiększone stężenie ferrytyny (1642 ng/mL, N: 15–400 dla mężczyzn), CRP (109,3 mg/L) i zwiększoną aktywność LDH (653 IU/L, N: 120–230). Ponowne badania wirusologiczne były ujemne, podobnie jak testy w kierunku atypowych bakterii. Szeroki panel zastosowanych przeciwciał pozwolił na wykluczenie chorób tkanki łącznej. Wykluczono choroby tarczycy oraz obecność pasożytów w kale, gruźlicę, infekcyjne zapalenie wsierdzia, a także laryngologiczną przyczynę objawów. W posiewie moczu wyhodowano bakterie *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*. Wdrożono antybiotykoterapię celowaną, uzyskując ujemny wynik posiewu moczu, jednak bez ustąpienia gorączki. Kolejne antybiotyki (klarytromycyna, wankomycyna, doksyicylina) i leki przeciwgrzybicze (flukonazol) nie pozwoliły na poprawę stanu pacjenta. Z tego powodu do leczenia włączono sterydy, uzyskując czasowe ustąpienie gorączki oraz towarzyszących dolegliwości stawowych. Pacjenta wypisano ze szpitala z zaleceniem poszerzenia diagnostyki hematologicznej.

Poszukując przyczyn nieustalonych gorączek u chorego, w marcu 2015 roku wykonano trepanobiopsję szpiku, która nie wykazała nieprawidłowości. Redukcja dawki sterydu spowodowała pogorszenie stanu chorego z osłabieniem, występowaniem zlewnych nocnych potów i silnych bólów stawów. Chory był w trybie pilnym przyjęty do oddziału reumatologii. W trakcie hospitalizacji obserwowano narastanie obrzęków podudzi, wystąpienie wodobrzusza, zażółcenie powłok. W morfologii krwi stwierdzono niedokrwistość mikrocytarną (Hb 9,2 g/dL, N: 13–18, MCV 73,7 fL, N: 80–94) z prawidłową liczbą leukocytów i płytek krwi. W badaniach biochemicznych wykazano zwiększone stężenie wskaźników ostrej fazy zapalenia (CRP 205 mg/L, OB 60 mm/h), przy prawidłowym stężeniu prokalcytoniny (0,09 ng/mL, N: <0,5), zwiększone stężenie ferrytyny (>2000 ng/mL) i D-dimerów (4455 mg/mL, N: 0–550). W trakcie hospitalizacji obserwowano istotne narastanie aktywności enzymów wątrobowych i enzymów cholestazy: AlAT 337 IU/L (N: <41), AspAT 567 IU/L (N: <40), FA 341 IU/L (N: 40–130), GGTP 931 IU/L (N: <60), narastanie stężenia bilirubiny całkowitej do 5,15 mg/dL (N: 0–1,2) oraz zaburzenia koagulologiczne ze wzrostem wskaźnika INR 6,0 (N: 0,8–1,2). Elektroforeza białek bez obecności białka monoklonalnego. Stężenie immunoglobulin w klasie IgG, IgM i IgA w normie. Badania w kierunku przeciwciał p-ANCA i c-ANCA, przeciwciał kardiolipinowych i przeciwciał antycytrulinowych (CCP) ujemne. W USG i TK jamy brzusznej uwidoczniono powiększoną wątrobę (w wymiarze AP 19 cm) o obniżonej gęstości tkankowej jak

**Tabela 1 – Kryteria diagnostyczne HLH wg HLH-2004 [3]**  
**Table 1 – Diagnostic guidelines for HLH according to HLH-2004 [3]**

Rozpoznanie prawdopodobne (wymaga spełnienia co najmniej 5 z 8 poniższych kryteriów):

Kryteria kliniczne:

1. Gorączka trwająca > 7 dni; co najmniej 38,5°C
2. Splenomegalia > 3 cm poniżej łuku żebrowego

Kryteria laboratoryjne:

3. Cytopenia (obejmująca co najmniej 2 linie komórkowe: Hb < 9 g/dl lub, jeśli choroba trwa krócej niż 4 tygodnie, to Hb < 12 g/dl, PLT < 100 G/L, ANC < 1 G/L
4. Hipertriglicerydemia i/lub hipofibrynogenemia (triglicerydy na czczo  $\geq$  3 mmol/l, fibrynogen < 150 mg/dl)
5. Hiperferrytynemia > 500 ng/ml
6. Zwiększone stężenie sCD25  $\geq$  2400 IU/ml
7. Zmniejszona lub nieobecna aktywność komórek NK
8. Hemofagocytoza w komórkach szpiku, płynie mózgowo-rdzeniowym lub w węzłach chłonnych

Rozpoznanie pewne:

1. Występowanie choroby w rodzinie
2. Znane defekty genetyczne, np. w genie perforiny (PRF1), genie MUNC13-4

Skróty: HLH – hemophagocytic lymphohistiocytosis, ANC – absolute neutrophil count, PLT – platelet count, Hb – hemoglobin

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328061>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328061>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)