

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/ Review

Limfohistiocytoza hemofagocytarna u dzieci

Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children



Magdalena Wołowiec, Iwona Malinowska*

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
Kierownik kliniki: Prof. dr. hab. Michał Matysiak, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 16.06.2016

Zaakceptowano: 04.10.2016

Dostępne online: 13.10.2016

Słowa kluczowe:

- limfohistiocytoza hemofagocytarna
- HLH
- cytotoksyczność
- degranulacja
- komórki NK
- perforyna

Keywords:

- Hemophagocytic lymphohistiocytosis
- HLH
- Cytotoxicity
- Degranulation
- NK cells
- Perforin

ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a heterogenic syndrome characterized by an acute, life-threatening inflammation due to a highly stimulated but ineffective immune response. Depending on the etiology, HLH is divided into primary (genetic) and secondary (acquired) forms. Primary HLH can be divided into familial HLH and HLH associated with other genetic disorders. Secondary HLH usually occurs in the context of a severe infection, rheumatic disease, or malignancy. HLH in children is a rare condition characterized by nonspecific symptoms and poor prognosis. Novel diagnostic tools and therapeutic methods give hope to improve the survival of the patients.

© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa, Polska. Tel.: +48 22 3179619.

Adres email: iwona.malinowska@wum.edu.pl (I. Malinowska).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.10.001>

0001-5814/© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Histiocytozy to zróżnicowana grupa rzadkich chorób charakteryzujących się nadmiernym gromadzeniem makrofagów, komórek dendrytycznych lub komórek pochodzących z monocytów (*monocyte-derived cells*) w różnych tkankach i narządach [1]. W 2016 roku Histiocyte Society zaproponowało nową klasyfikację histiocytoz i nowotworów wywodzących się z linii makrofagów i komórek dendrytycznych w oparciu o zróżnicowany przebieg kliniczny, obraz histologiczny, fenotyp oraz wyniki badań genetycznych i molekularnych [2]. Aktualna klasyfikacja histiocytoz obejmuje 5 grup [2]:

- 1) Grupa „L” (*Langerhans*)
- 2) Grupa „C” (*Cutaneous and muco-cutaneous histiocytoses*)
- 3) Grupa „M” (*Malignant histiocytoses*)
- 4) Grupa „R” (*Rosai-Dorfman*)
- 5) Grupa „H” (*Haemophagocytic lymphohistiocytosis*) – HLH oraz zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome; MAS*)

Limfohistiocytoza hemofagocytarna i zespół aktywacji makrofagów należą do grupy H.

Szczegółowy podział histiocytoz z grupy H przedstawiono w tabeli I.

Pierwszy opis HLH opublikowano w 1952 r. pod nazwą rodzinnej hemofagocytarnej retikulozy (*familial hemophagocytic reticulosis*) [3]. W następnych latach pojawiały się kolejne doniesienia o rodzinnych i sporadycznych przypadkach choroby. Choć choroba ta występuje rzadko, z uwagi na nie w pełni wyjaśnioną patofizjologię budzi duże zainteresowanie badaczy [4].

Wrodzona postać HLH występuje głównie dzieci. W większości przypadków choroba ujawnia się w 1. półroczu życia [5], jednak w miarę coraz szerszego zastosowania genetycznych metod diagnostycznych przypadki FHL rozpoznawane są również w późniejszym wieku (*late onset HLH*), w tym u osób dorosłych [6–8]. Według danych z piśmiennictwa, zapadalność na HLH u dzieci wynosi 1/50 000 [9].

Brak jest danych dotyczących częstości występowania HLH w Polsce, prawdopodobnie zespół ten rozpoznawany jest w naszym kraju rzadziej niż w krajach Europy Zachodniej i duża liczba przypadków pozostaje niezdiagnozowana. Najczęściej stwierdzaną przyczyną rodzinnej postaci HLH u dzieci w Polsce jest mutacja genu *UNC13D* (*FHL3*) [10].

HLH jest zespołem klinicznym, który może być wywołany różnymi czynnikami przyczynowymi. W zależności od etiologii, HLH dzieli się na postaci pierwotne (genetyczne) i wtórne (nabyte) [4].

Pierwotne HLH

Wśród postaci pierwotnych (genetycznych) wyróżnia się rodzinne HLH (*familial HLH*; *FHL*) oraz postaci występujące we wrodzonych zespołach niedoborów immunologicznych i zaburzeń przebiegu reakcji zapalnej [11–17]. Rodzinne HLH są dziedziczone autosomalnie recesywnie i związane są z występowaniem mutacji w genach kodujących białka niezbędne dla cytotoxyczności limfocytów – *PRF1* (*FHL2*),

**Tabela I – Histiocytozy z grupy H wg Histiocyte Society [2]
Table I – Histiocytosis of H group by Histiocyte Society [2]**

Pierwotne HLH: genetyczne przyczyny prowadzące do rozwoju HLH

HLH związane z defektem cytotoxyczności limfocytów
FHL2 (*PRF1*)
FHL3 (*UNC13D*)
FHL4 (*STXBP2*)
FHL5 (*STXBP2*)
XLP1 (*SH2D1A*)
 Zespół Griscellego typ 2 (*RAB27A*)
 Zespół Chediaka-Higashi'ego (*LYST*)
 HLH związane z zaburzeniami aktywacji inflamasomów
XLP2 (*BIRC4*)
NLR4
 HLH związane z określonymi genetycznymi zaburzeniami przebiegu reakcji zapalnej
 Lizynuryczna nietolerancja białek (*SLC7A7*)
HMOX1
 Inne określone genetyczne zaburzenia przebiegu reakcji zapalnej
 Rodzinne HLH nieznanego pochodzenia

Wtórne HLH (nieuwarunkowane genetycznie)

HLH w przebiegu infekcji
 HLH w przebiegu infekcji wirusowej
 HLH w przebiegu infekcji bakteryjnej
 HLH w przebiegu infekcji pasożytniczej
 HLH w przebiegu infekcji grzybiczej
 HLH w przebiegu choroby nowotworowej
 HLH wyindukowane przez nowotwór (HLH przy rozpoznaniu choroby nowotworowej)
 HLH występujące w trakcie chemioterapii
 HLH związane z chorobą nowotworową, bliżej nieokreślone
 HLH związane z chorobą reumatyczną – zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome; MAS*), *MAS-HLH*
 HLH w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku układowym
 HLH w przebiegu choroby Stilla
 HLH związane z toczniem układowym
 HLH związane z układowym zapaleniem naczyń
 HLH związane z innymi określonymi chorobami autoimmunologicznymi
 HLH związane z nieokreślonymi chorobami autoimmunologicznymi
 HLH związane z transplantacją
 HLH w przebiegu jatrogennej aktywacji układu immunologicznego
 HLH w przebiegu jatrogennej supresji układu immunologicznego
 HLH w przebiegu innych neuwarunkowanych genetycznie chorób
 HLH nieznanego/niepełnego pochodzenia

UNC13D (*FHL3*), *STX11* (*FHL4*) i *STXBP2* (*FHL5*) [18–21]. Charakterystykę rodzinnych HLH przedstawiono w tabeli II.

W ostatnim czasie w literaturze pojawiły się opisy nowych mutacji związanych z rozwojem HLH.

Mutacja *NLR4* (*NOD-like receptor C4*) powoduje ciągłą stymulację produkcji prozapalnych cytokin z rodziny IL-1: IL-1 i IL-18, prowadząc do śmierci makrofagów w mechanizmie zapalenia [26]. Opisano przypadek uogólnionej reakcji zapalnej z hiperferytynemią, hipertrójglicerydemią, hipofibrynogem, pancytopenią, obniżeniem liczby komórek NK, splenomegalią i naciekiem makrofagów w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu zapalenia jelit u dziecka z mutacją *NLR4* (*Syndrome of enterocolitis and autoinflammation*

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5663808>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5663808>

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