

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## HEMOFAGOCITNA LIMFOHISTIOCITOZA (HEMOFAGOCITNI SINDROM) - PRIKAZ BOLESNIKA

## HEMOFAGOCITIC LYMPHOHYSTIOTICITIS (HEMOFAGOCITIC SYNDROME) - A CASE REPORT

Goran Šukara ♦ Dubravka Bosnić ♦ Ljiljana Smiljanić ♦ Marija Bakula ♦ Ivan Padjen  
Mislav Cerovec ♦ Marko Barešić ♦ Miroslav Mayer ♦ Mirna Sentić ♦ Nada Čikeš ♦ Branimir Anić

Prikazan je bolesnik u dobi od 29 godina kojemu je 2 godine ranije postavljena dijagnoza EBV inducirano hemofagocitnog sindroma (HLH). Riječ je o bolesniku sa zanimljivom povijesti bolesti - već u djetinjstvu imao herpes zoster nakon preboljelih vodenih kozica. U 21. godini imao slabost i parestezije donjih udova. Opsežnom obradom potvrđena je demijelinizirajuća bolest SŽS koja je povezana s dokazanom kroničnom infekcijom EB virusom. Liječen je glukokortikoidima (GK) na što dolazi do remisije bolesti. Od tada u više navrata dolazi do relapsa neuroloških tegoba koje se na terapiju visokim dozama GK povlače. U 27 godini života ponovno se razvijaju neurološki simptomi uz kliničke i laboratorijske znakove miozitisa te produžen febrilitet, hepatosplenomegaliju, hipofibrinogemiju, hipertrigliceridemiju i povišen feritin. Postavljena je sumnja na HLH inducirano kroničnom EBV infekcijom (EBV-DNA u likvoru i krvi). Provedena je terapija visokim dozama GK uz ganciklovir na što dolazi do poboljšanja kliničkog stanja bolesnika. Nekoliko mjeseci kasnije uz smanjenje doze GK dolazi do ponovnog relapsa bolesti s kliničkim i laboratorijskim znakovima meningoencefalitisa, miozitisa, mioperikarditisa, hepatitisa, citopenije. Postavljena je dijagnoza HLH i u terapiju je uz visoke doze GK uveden ciklosporin (CsA) na što ponovno dolazi do regresije tegoba. Uskoro su u terapiju uvedeni i intravenski imunoglobulini (IVIG). Od tada je bolesnik u više navrata hospitaliziran zbog sepse. Razvila se i teška osteoporoza s kompresivnim frakturama Th12-L4 i frakturom sternuma. Smanjenje doze GK ubrzo je dovelo do teškog recidiva bolesti s razvojem visokog febriliteta, tetrapareze, pancitopenije te drugih kliničkih i laboratorijskih obilježja HLH uz razvoj epistakse i apscesa u desnoj aksili. Liječen je antibioticima, visokim dozama IVIG i transfuzijama eritrocita. Na uvođenje visokih doza GK klinički se oporavlja, postaje afebrilan i dolazi do stabilizacije hematoloških parametara. Intenzivnom fizikalnom te-

rapijom bolesnik se uspijeva vertikalizirati. S obzirom na ozbiljne životno ugrožavajuće nuspojave imunosupresivne terapije ali i redovitog recidiva osnovne bolesti na smanjenje iste u bolesnika je tijekom posljednje hospitalizacije razmotrena mogućnost transplantacije koštane srži.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) je vrlo rijedak, često neprepoznat, životno ugrožavajući hiperinflamatorni sindrom. HLH je posljedica urođenog ili stečenog defekta NK-stanica i citotoksičnih limfocita T. Razlikujemo primarnu (hereditarnu) i sekundarnu (stečenu) HLH. Primarni HLH je autosomno-recesivna ili x-vezana bolest. Dijeli se na obiteljski HLH i HLH u sklopu različitih prirodnih sindroma imunodeficijencije. U pravilu se očituje u 1. godini života. Različiti infektivni agensi najčešći su inicijatori stečenog HLH (sindrom aktivacije makrofaga - MAS) - osobito često herpes virusi (najčešće EBV i CMV), a lišmanije su najčešći ne-virusni uzročnici. Etiologija stečene HLH nije razjašnjena. Pretpostavlja se da su u nastaku imunološkog defekta važni čimbenici virulencije pojedinih mikroorganizama, hipercitokinemija i genetska sklonost. Imunološki sustav u HLH ne može adekvatno odgovoriti na neke infektivne ili druge antigene. Imunološki odgovor je jako stimuliran ali neefikasan. Uz snažnu aktivaciju/akumulaciju limfocita T i histiocita izražena je visoka razina citokina - INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 i IL-18. Infiltracija tkiva aktiviranim limfocitima i histiocitima, uz hemofagocitozu i hipercitokinemiju uzrokuje tipičan hiperinflamatorni fenotip sindroma. Obilježavaju ga povišena temperatura, hepatosplenomegalija, citopenije, hipertrigliceridemija i hipofibrinogemija, hiperferitinemija, povišena razina s IL-2R (sCD25), odsutna/smanjena aktivnost NK stanica i hemofagocitoza. Da bi se postavila dijagnoza HLH potrebno je 5/8 kriterija. Rjeđe se pojavljuju neurološki simptomi, promjene na koži te limfadenopatija. HLH se iz više razloga ne prepoznaje ili se dijagnoza

postavlja kasno. Glavni problem je u tome što HLH inicijalno nalikuje na običnu infekciju te se puno vremena utroši na dokazivanje infekcije i produljenu antibiotsku terapiju. Kada se infekcija kao uzrok produljenog febriliteta isključi, često se diferencijalno dijagnostički ne razmišlja o HLH već o drugim sličnim stanjima kao što su akutna leukemija, mijelodisplastični sindromi, metaboličke bolesti ili histiocitoza Langerhansovih stanica u djece. Stoga je važno u bolesnika s produženom povišenom temperaturom koja ne reagira na antibiotsku terapiju (hepatosplenomegaliju i citopenije) razmotriti dijagnozu HLH. Nažalost, sama hemofagocitoza u početku često izostaje što je jedan od razloga zašto se dija-

gnoza zanemaruje. Prognoza osoba s neliječenom HLH je nepovoljna i brzo završava smrću u svih hereditarnih i u većine stečenih slučajeva bolesti. Stoga je važno na vrijeme postaviti dijagnozu HLH i pravodobno započeti terapiju. U terapiji se prema različitim protokolima primjenjuju GK, CsA, etoposid, IVIG i antitimocitni globulin. Ovakva terapija može značajno produžiti život bolesnika s primarnom HLH dok u osoba sa sekundarnom HLH može dovesti i do izlječenja. U bolesnika s primarnim HLH jedina mogućnost izlječenja jest transplantacija krvotvornih matičnih stanica.

**Ključne riječi:** hemofagocitna limfohistiocitoza (hemofagocitni sindrom), prikaz bolesnika