

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Αιμοφαγοκυτταρικά σύνδρομα

Τα ιστοκυτταρικά σύνδρομα αποτελούν μια ευρεία ομάδα νοσημάτων, γνωστότερα από τα οποία είναι η ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans (ιστιοκυττάρωση-Χ) και τα αιμοφαγοκυτταρικά σύνδρομα. Τα αιμοφαγοκυτταρικά σύνδρομα, σπάνια και με πρωτεϊκές εκδηλώσεις, μπορεί να είναι πρωτοπαθή, με οικογενή συνήθως εμφάνιση, ή δευτεροπαθή, κυρίως σε συνδυασμό με ιογενείς λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα ή κακοήθειες. Τα πρωτοπαθή μεταβιβάζονται με αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα και εμφανίζονται κυρίως τον πρώτο χρόνο της ζωής, ενώ τα δευτεροπαθή αιμοφαγοκυτταρικά σύνδρομα είναι σποραδικά και εμφανίζονται σε μεγαλύτερες ηλικίες. Τα σύνδρομα αυτά παριστούν μη κλωνική ενεργοποίηση κυττάρων. Τα αιμοφαγοκυτταρικά σύνδρομα παριστούν σύνδρομα ανοσιακής ανεπάρκειας, με μειωμένη καταστολή της κυτταρικής απάντησης/έλλειμμα στην έναρξη της απόπτωσης και της κυτταροτοξικότητας των διεγερμένων κυττάρων. Κλινικά, η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με πλειάδα συμπτωμάτων, όπως είναι ο πυρετός, η ωχρότητα, η ανορεξία, το εξάνθημα, η σπληνομεγαλία, η ηπατομεγαλία, η λεμφαδενοπάθεια, ο ίκτερος, το οίδημα, η μειωμένη σωματική ανάπτυξη, οι πετέχειες, οι εκχυμώσεις και τα συμπτώματα από προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος ή των πνευμόνων. Σε αντίθεση με την ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans, στα αιμοφαγοκυτταρικά σύνδρομα δεν υπάρχει παθογνωμονικό εργαστηριακό ή κλινικό εύρημα. Η διάγνωση τίθεται με συνδυασμό κλινικο-εργαστηριακών κριτηρίων ή, τελευταία, με την ανίχνευση γονοτυπικών ανωμαλιών στα γονίδια *PRF1*, *STX11* και *UNC13D*. Πολλές φορές, όλα τα κριτήρια δεν συνυπάρχουν στην έναρξη της νόσου, αλλά παρουσιάζονται αργότερα στην πορεία της, όπου και η θνητότητα είναι ιδιαίτερα υψηλή. Συνιστάται η έγκαιρη έναρξη θεραπείας, ακόμη και πριν από την επιβεβαίωση της διάγνωσης, παράλληλα με την αντιμετώπιση του εκλυτικού αιτίου. Είναι επιβεβλημένη η προσπάθεια γονιδιακής επιβεβαίωσης της νόσου. Η θεραπεία περιλαμβάνει συνδυασμένη χημειοθεραπεία/ανοσοκαταστολή, ενώ ασθενείς με πρωτοπαθείς και ανθεκτικές μορφές χρήζουν μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ο όρος «ιστιοκυτταρικά σύνδρομα», ιστορικά, παραπέμπει στην ιστοκυττάρωση-Χ, όπως αυτή καθορίστηκε το 1953 από τον Lichtenstein και περιελάμβανε το ηωσινόφιλο κοκκίωμα, τη νόσο Letterer-Siwe και τη νόσο Schüller-Christian. Όμως, τα παραπάνω έχουν πλέον μόνο ιστορική σημασία.¹⁻³

Τα τελευταία χρόνια υπήρξε μεγάλο ενδιαφέρον για το θέμα της ιστοκυττάρωσης. Νέα δεδομένα της έρευνας και συμφωνίες διεθνών εταιρειών έχουν αλλάξει και το θέμα της κατάταξης της νόσου.⁴ Τα ιστοκυτταρικά σύνδρομα κατατάσσονται πλέον σε τρεις κατηγορίες:

Κατηγορία I: Ενιαία ως νόσημα η ιστοκυττάρωση από

κύτταρα Langerhans (δενδριτικά κύτταρα).

Κατηγορία II: Η ιστοκυττάρωση από μη Langerhans κύτταρα (μακροφάγα κύτταρα).

Κατηγορία III: Οι κακοήθεις ιστοκυτταρώσεις.

Τα αιμοφαγοκυτταρικά σύνδρομα (αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση) αποτελούν τον κύριο εκπρόσωπο της κατηγορίας II (πίν. 1).

Τα ιστοκυτταρικά σύνδρομα αποτελούν σύνολο νοσημάτων που μπορεί να προσβάλλουν ένα όργανο και σημείο ή πολλά όργανα και συστήματα. Κοινός παρονομαστής τους είναι ο πολλαπλασιασμός και η συνάθροιση δενδριτικών ή και μακροφάγων κυττάρων στα σημεία των βλαβών. Ως νοσολογικές οντότητες παραμένουν αιγιματικές.⁵

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(2):175-181
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(2):175-181

Β. Παπαδάκης

Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-
Ογκολογίας, Νοσοκομείο Παίδων
«Η Αγία Σοφία», Αθήνα

Hemophagocytic
lymphohistiocytosis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο
Θεραπεία
Κυτταροπενία
Παθολογία
Παιδί

Υποβλήθηκε 24.5.2010
Εγκρίθηκε 4.6.2010

Πίνακας 1. Κατηγορίες ιστοκυτταρικών συνδρόμων.

Κατηγορία I	Κατηγορία II
<p><i>Δενδριτικά κύτταρα</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans - Δευτεροπαθείς νόσοι των δενδριτικών κυττάρων - Νεανικό ξανθοκοκκίωμα - Μονήρη ιστοκυττώματα διαφόρων φαινοτύπων 	<p><i>Μακροφάγα κύτταρα</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Αιμοφαγοκυτταρικά σύνδρομα <ul style="list-style-type: none"> • Πρωτοπαθή Αιμοφαγοκυττάρωση • Δευτεροπαθή Αιμοφαγοκυττάρωση σε σχέση με: <ul style="list-style-type: none"> - Λοιμώξεις - Κακοήθειες - Άλλα - Νόσος Rosai-Dorfman - Μονήρη ιστοκυττώματα με φαινότυπο μακροφάγου
<i>Ιστοκυττάρωση</i>	<i>Αιμοφαγοκυτταρικά σύνδρομα</i>

Παρ' ότι η γνώση για τα ιστοκυτταρικά σύνδρομα έχει πολλαπλασιαστεί, η γνώση της βασικής παθοφυσιολογίας αυτών των συνδρόμων παραμένει βασικά στοιχειώδης. Η θεραπεία τους, κατά βάση, συνεχίζει να είναι εμπειρική, αλλά πλέον είναι πολύ πιο αποτελεσματική.^{3,6,7}

Όπως φαίνεται και στην εικόνα 1, τα κύτταρα Langerhans, τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα προέρχονται από προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών. Και τα δύο μπορούν να παράγουν κυτταροκίνες, να διεγείρουν λεμφοκυτταρικούς πληθυσμούς και να εκφράζουν αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA). Τα δενδριτικά κύτταρα έχουν στην επιφάνειά τους το αντιγόνο CD1a και φέρουν κυτταροπλασματικά κοκκία Birbeck, ενώ φαγοκυττάρωνουν αντιγόνα ιών, νεοπλασματικά κύτταρα και μικρά σωματίδια. Τα μακροφάγα εκφράζουν CD68, CD86 και CD80, ενώ μπορούν να φαγοκυττάρωνουν βακτηρίδια και μεγάλα σωματίδια.

Στην κατηγορία I των ιστοκυτταρικών συνδρόμων υπάγονται νοσήματα που αφορούν στα δενδριτικά κύτταρα,

με κύριο εκπρόσωπο την ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans (LCH) (πίν. 1).

Στην κατηγορία II των ιστοκυτταρικών συνδρόμων υπάγονται νοσήματα που αφορούν στα μακροφάγα κύτταρα, με κύριους εκπροσώπους τα αιμοφαγοκυτταρικά σύνδρομα και τη νόσο Rosai-Dorfman (πίν. 1).

Στην κατηγορία III των ιστοκυτταρικών συνδρόμων υπάγονται σπανιότατα νοσήματα, που πιθανότατα θα κατατάσσονται πλέον εκτός των ιστοκυτταρικών συνδρόμων.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναπτυχθούν μόνο τα αιμοφαγοκυτταρικά σύνδρομα (γνωστά και ως αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση).

2. ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΜΦΟΪΣΤΙΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

Η αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) αποτελεί τον κύριο εκπρόσωπο της κατηγορίας II των ιστοκυτταρικών συνδρόμων (πίν. 1). Είναι νόσος των μακροφάγων κυττάρων (εικ. 1). Συνιστά γενικευμένη και συστηματική νόσο.⁸ Η παθογένειά της σχετίζεται με μη φυσιολογική ολοκλήρωση της ανοσιακής απάντησης σε ερεθίσματα, όπως είναι οι λοιμώξεις και οι κακοήθειες. Η δυναμική ισορροπία μεταξύ του ασθενούς (γενετικοί παράγοντες) και του ερεθίσματος (περιβάλλον) καθορίζει την εμφάνισή της.⁹⁻¹⁵

Μπορεί να αποτελεί:

- Πρωτοπαθή, οικογενή μορφή της νόσου (οικογενής ερυθροφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση, *familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis, FEL*) ή
- Δευτεροπαθές σύνδρομο σε συνδυασμό με λοίμωξη (ερυθροφαγοκυτταρικό σύνδρομο σε σχέση με λοίμωξη, *infection-associated hemophagocytic syndrome, IAHS*) ή
- Κακοήθεια (ερυθροφαγοκυτταρικό σύνδρομο σε σχέση με κακοήθεια, *malignancy-associated hemophagocytic syndrome, MAHS*).^{15,16}

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Είναι σπάνιο νόσημα και εμφανίζεται με επίπτωση 1,2 ασθενών ανά 10⁶ κατοίκους και με ίδια συχνότητα προσβολής αρρένων και θηλέων. Απαντάται σε όλα τα γεωγραφικά μήκη και πλάτη και σε όλες τις φυλές. Φαίνεται ότι υποδιαγιγνώσκεται, ενώ η πραγματική συχνότητα εμφάνισής της είναι σαφώς μεγαλύτερη.⁸ Η οικογενής μορφή απαντάται συνήθως σε ασθενείς ηλικίας <1 έτους, ενώ οι δευτεροπαθείς μορφές (IAHS, MAHS) σε μεγαλύτερη ηλικία.

ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΙΣΤΙΟΚΥΤΤΑΡΩΝ



Εικόνα 1. Οδός διαφοροποίησης των ιστοκυττάρων.

4. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Παρατηρήσεις σε οικογένειες με πρωτοπαθή μορφή της νόσου επιβεβαιώνουν ότι η οικογενής μορφή της HLH (FEL) μεταβιβάζεται με αυτοσωματικούς υπολειπόμενους γόνους, οι οποίοι έχουν ταυτοποιηθεί την τελευταία δεκαετία.^{13,18–23} Υπάρχουν ενδείξεις ότι και στη συγκεκριμένη ομάδα νοσημάτων ισχύει το μοντέλο του Kudson (*Kudson's two hit model*) για την τελική κλινική εκδήλωση της νόσου.

Ειδικότερα, το βασικό πρόβλημα στο αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο είναι η μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και η υπερπαραγωγή κυτταροκινών.²³ Μετά από την έναρξη της φλεγμονής υπάρχει αδυναμία περιορισμού της, λόγω μειωμένης απόπτωσης και ελλιπούς κυτταροτοξικότητας των λεμφοκυττάρων.^{21,24–27}

Σε αντίθεση με την LCH, η HLH δεν είναι κλωνική νόσος. Φαίνεται ότι εκδηλώνεται σε ειδικό γενετικό υπόστρωμα και οφείλεται σε υπολειπόμενο αυτοσωματικό γόνιο. Είναι συχνή σε ασθενείς με το σπάνιο σύνδρομο Chediak-Higashi. Χαρακτηριστικά, ανευρίσκονται υψηλές τιμές ιντερλευκίνης 2, 10, 12 (IL-2, IL-10, IL-12) και ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) στον ορό και όχι απλή τοπική έκλυση, όπως συμβαίνει στην LCH. Η IL-2 παράγεται από τα μακροφάγα και διαδραματίζει ρόλο στην κυτταροτοξική απάντηση. Η IL-10 έχει σχέση με τη ρύθμιση της ανοσιακής δράσης.^{13,14,28}

Τελευταία, έχει πιστοποιηθεί ότι σε ασθενείς με ιδιοπαθές αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο ανευρίσκονται γενετικές βλάβες σε ένα από τα παρακάτω τρία γονίδια (πίν. 2) που κωδικοποιούν για την περφορίνη (perforin, *PRF1*), τη συνταξίνη-11 (syntaxin-11, *STX11*) και τη Munc 13-4 (*UNC13D*).^{21–23,25–27,29,30} Τα κύρια κύτταρα που περιέχουν περφορίνη κατά τη βρεφική ηλικία είναι τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (NK cells). Τα NK-κύτταρα φυσιολογικά αποκοκκίζονται στη διαδικασία της φλεγμονής, ενώ σε αυτή τη διαδικασία συμμετέχει και η περφορίνη.^{21,26,30,31} Η δοκιμασία αποκοκκίωσης (degranulation) αποτελεί και τη λειτουργική δοκιμασία (εργαστηριακά) στην προσπάθεια διάγνωσης του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου.²¹ Η ανίχνευση διαφόρων τύπων γενετικών βλαβών στα γονίδια

Πίνακας 2. Γενετική διάγνωση πρωτοπαθούς αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου.

	Χρωμόσωμα	Γονίδιο	Ποσοστό ανίχνευσης %
FHL 1	9q21.2-22	Άγνωστο	
FHL 2	10q21	Perforin (<i>PRF 1</i>)	20–50
FHL 3	17q25	Munc 13-4	20–30
FHL 4	6q24	Syntaxin 11 (<i>STX11</i>)	~10

περφορίνης (perforin, *PRF1*), συνταξίνης-11 (syntaxin-11, *STX11*) και Munc 13-4 (*UNC13D*) επιβεβαιώνει τη διάγνωση σε ποσοστό >50% αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς με FHL.^{19,21,25,26} Εάν όμως ανιχνευτεί αντίστοιχη βλάβη, η διάγνωση συγγενούς, πρωτοπαθούς αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου είναι δεδομένη (πίν. 3, κριτήριο Α).

Συνολικά, η HLH φαίνεται να είναι ένα σύνδρομο ανοσιακής ανεπάρκειας/δυσλειτουργίας με μειωμένη καταστολή της κυτταρικής απάντησης.¹³ Ένας εξωγενής παράγοντας –όπως μια λοίμωξη από τον ιό EBV– προκαλεί ανοσιακή απάντηση, η οποία δεν ελέγχεται/καταστέλλεται ορθά, ενώ μέσω έκλυσης κυτταροκινών παρατηρούνται συστηματικά φαινόμενα (πυρετός, καχεξία, κυτταροπενίες) και μη φυσιολογικά αναμενόμενες κυτταρικές απαντήσεις (εκτεταμένη αιμοφαγοκυττάρωση). Σε σειρές νεκροτομών³² παρατηρείται εκτεταμένη διήθηση από λεμφοκύτταρα σε πολλαπλά όργανα. Αιμοφαγοκυττάρωση παρατηρείται

Πίνακας 3. Διαγνωστικά κριτήρια αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου (ΑΦΣ). Η διάγνωση τίθεται αν πληρούνται ένα από τα κάτωθι **Α** ή **Β**.

Α. Μοριακή διάγνωση συμβατή με ΑΦΣ

Β. Διαγνωστικά κριτήρια ΑΦΣ

Πρέπει να πληρούνται 5 ή περισσότερα από τα ακόλουθα 8:

- Πυρετός
- Σπληνομεγαλία
- Κυτταροπενίες (να επηρεάζονται ≥ 2 κυτταρικές σειρές στο περιφερικό αίμα)
Αιμοσφαιρίνη <9 g/dL (νεογνά <4 εβδομάδων: Αιμοσφαιρίνη <10 g/dL)
Αιμοπετάλια <10.000/μL
Ουδετερόφιλα (ANC) <1.000/μL
- Υπερτριγλυκεριδαμία ή και υποϊνωδογοναιμία
Τριγλυκερίδια νήστεως ≥ 265 mg/dL
Ινωδογόνο ≤ 150 mg/dL
- Αιμοφαγοκυττάρωση σε μυελό οστών, σπλήνα, λεμφαδένες ή ENY: Χωρίς ενδείξεις κακοήθειας
- Ελαττωμένη ή πλήρης έλλειψη δραστηριότητας των κυττάρων NK (σύμφωνα με τις τιμές αναφοράς του εκάστοτε εργαστηρίου)
- Αυξημένα επίπεδα φερίτινης ορού (≥ 500 μg/L)
- Διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-2 (sCD25) πάνω από τα φυσιολογικά όρια για την ηλικία

Επικουρικές ενδείξεις:

- Συμπτώματα ΚΝΣ και ευρήματα ENY:
(α) Μέτρια πλειοκυττάρωση 20–80 λεμφοκύτταρα/μL ENY (κυρίως Τ-λεμφοκύτταρα),
(β) αύξηση λευκώματος σε 0,5–1 g/L ENY και
(γ) αιμοφαγοκυττάρωση στα ιστιοκύτταρα-μακροφάγα του ENY
- Τρανσαμινασαιμία
- Χολερυθριναιμία
- LDH ορού >1.000 IU/L

ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα, ENY: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

κυρίως στο σπλήνα, στους λεμφαδένες και σε μικρότερο ποσοστό στο μυελό των οστών. Έτσι, δικαιολογείται και η διάγνωση αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου χωρίς ανεύρεση αιμοφαγοκυττάρωσης στο μυελό των οστών.³² Συνήθως, συνυπάρχει διήθηση των περισσότερων οργάνων και εικόνα προσομοιάζουσα με αυτήν της χρόνιας ηπατίτιδας στο ήπαρ (εικόνα σπάνια στη βρεφική ηλικία).

4.1. Φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα

Τελευταία, έχει φανεί ότι ασθενείς με την οικογενή μορφή (FEL) έχουν ιδιαίτερα μειωμένη ή απύουσα δράση των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων (*natural killer cells*, *NK cells*) και μειωμένη κυτταροτοξικότητα των Τ-λεμφοκυττάρων.³³ Η διαγνωστική αξία της ανίχνευσης της μειωμένης δράσης των NK-κυττάρων έχει πλέον επιβεβαιωθεί. Η ανεύρεση μειωμένης NK δράσης σε κλινικά υγιείς αδελφούς των ασθενών και η διόρθωσή της (αύξηση) μετά από κατάλληλη θεραπεία σε ασθενείς με αιμοφαγοκυτταρικά σύνδρομα δείχνει ότι μπορεί να αναδειχθεί σε καλό δείκτη για την αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση (HLH)²⁷ και ιδιαίτερα την οικογενή μορφή (FEL). Πλέον περιλαμβάνεται στην ομάδα κριτηρίων διάγνωσης της νόσου (πίν. 3).⁷

4.2. Αιμοφαγοκυτταρικά σύνδρομα και λοιμώξεις

Με βάση τα παραπάνω, γίνεται κατανοητό γιατί η πιστοποίηση συγκεκριμένης λοίμωξης –όπως από EBV– δεν σημαίνει αυτόματα δευτεροπαθές αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο σε σχέση με λοίμωξη, αλλά μπορεί να είναι μια λοίμωξη στο πλαίσιο πρωτοπαθούς/οικογενούς συνδρόμου.^{13,14} Πράγματι, 50% των ασθενών με FEL έχουν ενεργό EBV-λοίμωξη. Αιμοφαγοκυτταρικά σύνδρομα (IAHS) έχουν διαγνωστεί και με συνδυασμό άλλων λοιμώξεων, όπως είναι οι λοιμώξεις από CMV, VZV, αδενοϊούς, ρικέτσιες, παρβοϊό, μύκητες και *Leishmania*.^{15,28,34–36} Παράλληλα, η διαφορική διάγνωση του HLH είναι ευρεία και περιλαμβάνει τη λοιμώδη μονοπυρήνωση, άλλες ιογενείς λοιμώξεις, τη σηψαιμία, τη σύφιλη, τη λείσμανίαση, τις εγκεφαλίτιδες, τις ηπατίτιδες, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα νευρομεταβολικά νοσήματα, την απλαστική αναιμία, τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, τα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας (SCID, XLP) και τη νόσο Chediak-Higashi.³⁷

5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Όπως αναφέρει και το όνομα του συνδρόμου, ανευρίσκεται αιμοφαγοκυττάρωση στο μυελό των οστών, τους λεμφαδένες, το σπλήνα ή σπανιότερα στο περιφερικό αίμα. Όμως, ανεύρεση αιμοφαγοκυττάρωσης δεν ανιχνεύεται σε όλους τους ασθενείς και ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια.

Παράλληλα, η πιστοποίηση αιμοφαγοκυττάρωσης δεν αποτελεί παθognωμονικό εύρημα που απαντάται μόνο στην αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση, αλλά μπορεί να συνοδεύει και άλλες νόσους και καταστάσεις, όπως είναι οι λοιμώξεις χωρίς την εκδήλωση HLH, η ανοσοκαταστολή, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, οι κακοήθειες, η χορήγηση παρεντερικής διατροφής και η νόσος Chediak-Higashi. Τη διάγνωση της νόσου δυσχεραίνει επίσης η έλλειψη άλλου παθognωμονικού ευρήματος ή ειδικής εργαστηριακής εξέτασης εκτός από τη γονιδιακή (πίν. 3).^{2,3,12}

Κλινικά, η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με πλειάδα συμπτωμάτων, όπως πυρετό, ωχρότητα, ανορεξία, εξάνθημα, σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, ίκτερο, οίδημα, μειωμένη σωματική ανάπτυξη, πετέχειες, εκχυμώσεις και συμπτώματα από προσβολή του ΚΝΣ ή των πνευμόνων.^{13,14,38} Αντίστοιχα, εργαστηριακά μπορεί να διαπιστωθούν υπερχολερυθριναιμία, αύξηση των τρανσαμινασών, κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα, αύξηση του αριθμού των κυττάρων και του λευκώματος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού.^{7,9,13} Η ανεύρεση παθολογικού ENY μειώνει τις πιθανότητες επιβίωσης.³⁹

6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μετά από διεθνή συνεργασία και ομοφωνία, έχουν σχηματιστεί κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια για τη διάγνωση της αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστικοκυττάρωσης.^{7,12,14} (πίν. 3). Επίσης, προηγούμενο θετικό οικογενειακό ιστορικό για HLH πιστοποιεί τη διάγνωση της οικογενούς μορφής (FEL), ενώ η συγγένεια των γονέων είναι απλά ενδεικτική της διάγνωσης FEL.

Όμως, οι ασθενείς σπάνια εμφανίζουν σαφή διάγνωση βάσει κριτηρίων στην αρχική προβολή και τη συμπτωματολογία. Με την εξέλιξη της νόσου, όπου πλέον η πρόγνωση, και παρά τη θεραπευτική παρέμβαση, είναι δυσμενέστατη, μπορεί να τεθεί σαφής διάγνωση με βάση τα κριτήρια. Διεθνώς, πλέον, συστήνεται η έναρξη της θεραπείας άμεσα βάσει ισχυρών ενδείξεων για τη διάγνωση HLH και η αποφυγή καθυστέρησης λόγω απουσίας αιμοφαγοκυττάρωσης ή κάποιου άλλου κριτηρίου της διάγνωσης.^{7,8,40}

7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

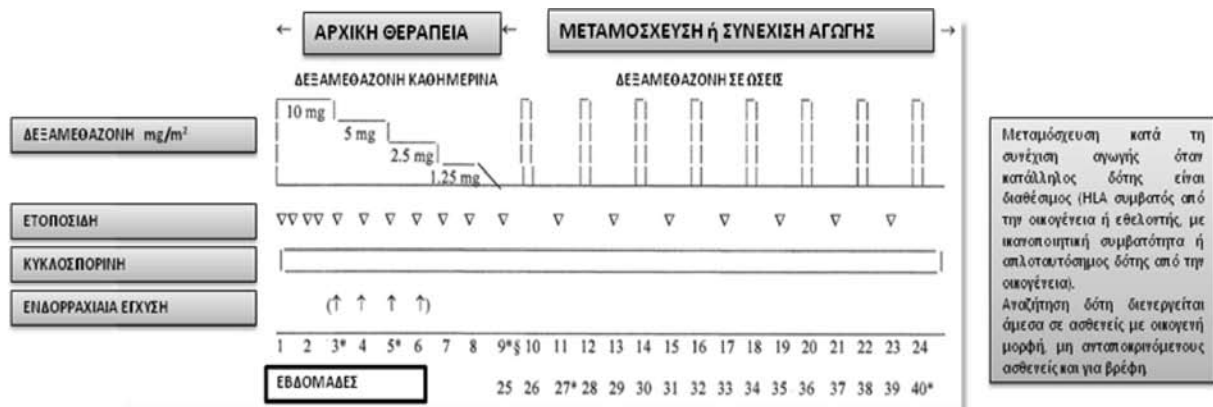
Η θεραπεία της HLH βασίζεται σε διεθνή πρωτόκολλα (HLH-94, HLH-2004) της Εταιρείας Ιστικοκυττάρωσης (εικ. 2).^{7,12,13} Ο ασθενής διερευνάται με βάση το ιστορικό του, γίνεται προσπάθεια πιστοποίησης των κριτηρίων διάγνωσης, ενώ στο ενδιάμεσο διάστημα υποστηρίζεται ο ασθενής

στα επί μέρους συστήματα και όργανα. Το βασικό άξονα της θεραπείας αποτελεί η χημειοθεραπεία σε όλους τους συμπτωματικούς ασθενείς που δεν βελτιώνονται με την ανάταξη και την αντιμετώπιση του πιθανού αιτίου της νόσου (π.χ. λοίμωξη). Όλοι οι ασθενείς με οικογενή μορφή, καθώς και ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο, προωθούνται για αλλογονιδιακή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Στις δευτεροπαθείς μορφές, εάν μετά από τη θεραπεία παρουσιάσουν ύφεση, συνιστάται απλή παρακολούθηση, αλλά σε υποτροπή συνιστάται χημειοθεραπεία και άμεσα αλλογονιδιακή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.⁴¹⁻⁴⁴ Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σαφώς βελτιώνει την πρόγνωση των εν λόγω ασθενών.^{45,46}

8. ΣΥΝΟΨΗ

Καταλήγοντας, η αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση είναι ένα σπάνιο, δυσνόητο, δύσκολα αναγνωρίσιμο και ταχέως θανατηφόρο νόσημα. Οφείλεται στη μη φυσιολογική ολοκλήρωση της ανοσιακής απάντησης σε ερεθίσματα, όπως είναι οι λοιμώξεις και οι κακοήθειες.

Κλινικά, δεν υπάρχει χαρακτηριστικό ή παθογνωμονικό εργαστηριακό εύρημα για τη διάγνωση –εκτός από την ανίχνευση γενετικών βλαβών– και τα διαγνωστικά κριτήρια μπορεί να εμφανιστούν πλήρως με την πρόοδο της νόσου (όψιμα). Η απουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού δεν αποκλείει την οικογενή/πρωτοπαθή μορφή της νόσου (π.χ. το πρώτο παιδί της οικογένειας). Ο έλεγχος των ΝΚ-κυττάρων, της αποκοκκίωσης των εμπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος και η ανεύρεση γενετικών βλαβών στα γονίδια *PRF1*, *syntaxin-11* και *UNC13D* επιβεβαιώνει τη διάγνωση σε πολλούς αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς. Η έγκαιρη έναρξη θεραπείας είναι ζωτικής σημασίας, ενώ μόνο μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί τελικά ικανή θεραπεία για τις οικογενείς και τις ανθεκτικές μορφές της νόσου. Σε αντίθεση με την ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans, μια νόσο κλωνική, με τοπική ανάπτυξη ιστοκυττάρων και δράση κυτταροκινών, η αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση είναι μη κλωνική, γενικευμένη και συστηματική νόσος, γενετικά μεταβιβαζόμενη, η οποία παριστά ένα σύνδρομο διαταραχής της ανοσιακής απάντησης.



Μεταμόσχευση κατά τη συνέχιση αγωγής όταν κατάλληλος δότης είναι διαθέσιμος (HLA συμβατός από την οικογένεια ή εθελοντής με ικανοποιητική συμβατότητα ή απλσταυτόσμιος δότης από την οικογένεια). Αναζήτηση δότη διενεργείται άμεσα σε ασθενείς με οικογενή μορφή μη απλσταυκρίσιμους ασθενείς και για βρέφη.

Δεξαμεθαζόνη:	Καθημερινά 10, 5 ή 2.5 mg/m ² για 2 εβδομάδες (σύνολο 6 εβδομάδες), 1.25 mg/m ² για 1 εβδομάδα, κατόπιν μείωση και διακοπή σε σύνολο 8 εβδομάδων. Έπεται ώσεις 10 mg/m ² για 3 ημέρες ανά 2 εβδομάδες στη φάση συνέχισης της αγωγής
Ετοποσίδη:	150 mg/m ² 2 φορές / εβδομάδα για 2 εβδομάδες και κατόπιν ανά εβδομάδα για τις επόμενες 7 εβδομάδες. Έπεται ώσεις 150 mg/m ² ανά 2 εβδομάδες στη φάση συνέχισης της αγωγής
Κυκλοσπορίνη:	Καθημερινά 2 δόσεις ημερησίως. Έναρξη με 6 mg/kg/day (επιθυμητά επίπεδα 200 mg/L προ της πρώτης δόσης, με μέθοδο μοιολογικών σπαιμμάτων)
Ενδορραχιαίες εγχύσεις:	Συνδυασμός μεθοτρεξάτης (MTX) και πρεδνιζολόνης (PDN) εγχέεται σε τέσσερις δόσεις ανά εβδομάδα, με έναρξη την 3 ^η εβδομάδα, εάν τα νευρολογικά συμπτώματα και το ENY δεν έχουν βελτιωθεί με τις 2 πρώτες εβδομάδες αγωγής. Δόσεις MTX/PDN 6/4 mg (κάτω του 1 έτους), 8/6 mg (1-2 ετών), 10/8 mg (2-3 ετών) και 12/10 (άνω του έτους)
Υποστήριξη:	Κοτριμοξαζόλη 5 mg/kg 3 ημέρες την εβδομάδα συνεχώς, αντιμυκητιασικά του στόματος (εβδομάδα 1-9), γαστροπροστασία (εβδομάδα 1-9), iv IgG (0.5 mg/kg) κάθε 28 ημέρες

Εικόνα 2. Συνοπτικά, η συνολική θεραπευτική στρατηγική του πρωτοκόλλου θεραπείας HLH-2004.

ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis

V. PAPANAKIS

*Department of Pediatric Hematology-Oncology, "Agia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(2):175–181*

The histiocytic syndromes comprise a number of related diseases, of which the better known are Langerhans cell histiocytosis (LCH) and hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). HLH is a rare disease with protean manifestations. It can be primary, the congenital form, usually with familial occurrence, or secondary, related to infections, autoimmune diseases and malignancies. Primary HLH is usually transmitted as a recessive autosomal trait and presents clinically within the first year of life, while secondary HLH is sporadic and is seen in older patients and throughout life. HLH represents non clonal cell activation, being an immune dysregulation process, with reduced suppression of the immune response and deficiency in initiating apoptosis of activated cells. Clinical manifestations include anorexia, fever, pallor, jaundice, rash, splenomegaly, hepatomegaly, lymphadenopathy, edema, reduced physical growth, petechiae/bleeding and symptoms from central nervous system (CNS) or lung involvement. In contrast to LCH, HLH has no specific pathognomonic findings. Diagnosis is based on a combination of clinical and laboratory criteria, and latterly with the detection of mutations of the *PRF1*, *STX11* and *UNC13D* genes. Frequently, not all of the diagnostic criteria of HLH are present at onset, but they emerge later in the course of the disease. Untreated HLH has a high mortality rate and initiation of appropriate treatment is recommended even in the case of a not fully confirmed diagnosis of HLH, together with removal of the triggering factor (e.g., malignancy). Laboratory evaluation of the involved genes is mandatory. Treatment consists of chemotherapy/immunosuppression; for primary non-responsive and resistant HLH stem cell transplantation is recommended.

Key words: Child, Cytopenia, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Pathogenesis, Therapy

Βιβλιογραφία

- LAMPERT F. Langerhans cell histiocytosis. Historical perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998, 12:213–219
- ARCECI RJ. The histiocytoses: The fall of the Tower of Babel. *Eur J Cancer* 1999, 35:747–767
- BUCSKY P, EGELER RM. Malignant histiocytic disorders in children. Clinical and therapeutic approaches with a nosologic discussion. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998, 12:465–471
- NEZELOF C, BASSET F. Langerhans cell histiocytosis research. Past, present, and future. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998, 12:385–406
- WRIGHT-BROWNE V, McCLAIN KL, TALPAZ M, ORDONEZ N, ESTROV Z. Physiology and pathophysiology of dendritic cells. *Hum Pathol* 1997, 28:563–579
- GADNER H, LADISCH S, BROADBENT V. LCH-II. Langerhans cell histiocytosis. Treatment protocol of the second international study, 1996
- HENTER JI, HORNE A, ARICÓ M, EGELER RM, FILIPOVICH AH, IMASHUKU S ET AL. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007, 48:124–131
- OST A, NILSSON-ARDNOR S, HENTER JI. Autopsy findings in 27 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Histopathology* 1998, 32:310–316
- ARICÓ M, JANKA G, FISCHER A, HENTER JI, BLANCHE S, ELINDER G ET AL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996, 10:197–203
- FAVARA BE, FELLER AC, PAULI M, JAFFE ES, WEISS LM, ARICO M ET AL. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997, 29:157–166
- GOGUSEV J, NEZELOF C. Malignant histiocytosis. Histologic, cytochemical, chromosomal, and molecular data with a nosologic discussion. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998, 12:445–463
- HENTER JI. HLH-94. Hemophagocytic lymphohistiocytosis group. Treatment protocol of the First International HLH Study, 1994
- HENTER JI, ARICÓ M, ELINDER G, IMASHUKU S, JANKA G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998, 12:417–433
- IMASHUKU S, HLBI S, TODO S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997, 130:352–357
- JANKA G, IMASHUKU S, ELINDER G, SCHNEIDER M, HENTER JI. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998, 12:435–444
- MAJLUF-CRUZ A, SOSA-CAMAS R, PÉREZ-RAMÍREZ O, ROSAS-CABRAL A, VARGAS-VORACKOVA F, LABARDINI-MÉNDEZ J. Hemophagocytic syndrome associated with hematological neoplasias. *Leuk Res* 1998, 22:893–898
- ΚΟΥΤΣΑΥΤΙΚΗ Χ, ΜΑΝΤΖΙΟΥ Ε, ΜΥΡΙΟΚΕΦΑΛΙΤΑΚΗΣ Ν. Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση. *Παιδιατρική* 2009,

- 72:89–96
18. ZHANG S, MA D, WANG X, CELKAN T, NORDENSKJÖLD M, HENTER JI ET AL. Syntaxin-11 is expressed in primary human monocytes/macrophages and acts as a negative regulator of macrophage engulfment of apoptotic cells and IgG-opsonized target cells. *Br J Haematol* 2008, 142:469–479
 19. MA D, RUDD E, EDNER J, GAVHED S, RAMME KG, FADEEL B ET AL. Sequence analysis of the *SRGN*, *AP3B1*, *ARF6*, and *SH2D1A* genes in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008, 50:1067–1069
 20. RUDD E, BRYCESON YT, ZHENG C, EDNER J, WOOD SM, RAMME K ET AL. Spectrum, and clinical and functional implications of UNC13D mutations in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Med Genet* 2008, 45:134–141
 21. BRYCESON YT, RUDD E, ZHENG C, EDNER J, MA D, WOOD SM ET AL. Defective cytotoxic lymphocyte degranulation in syntaxin-11 deficient familial hemophagocytic lymphohistiocytosis 4 (FHL4) patients. *Blood* 2007, 110:1906–1915
 22. RUDD E, GÖRANSDOTTER ERICSON K, ZHENG C, UYSAL Z, OZKAN A, GÜRGEY A ET AL. Spectrum and clinical implications of syntaxin-11 gene mutations in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: Association with disease-free remissions and haematopoietic malignancies. *J Med Genet* 2006, 43:e14
 23. STEPP SE, DUFOURCQ-LAGELOUSE R, LE DEIST F, BHAWAN S, CERTAIN S, MATHEW PA ET AL. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999, 286:1957–1959
 24. PAIETTA E, RACEVSKIS J, BENNETT JM, NEUBERG D, CASSILETH PA, ROWE JM ET AL. Biologic heterogeneity in Philadelphia chromosome-positive acute leukemia with myeloid morphology: The Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Leukemia* 1998, 12:1881–1885
 25. HORNE A, RAMME KG, RUDD E, ZHENG C, WALI Y, AL-LAMKI Z ET AL. Characterization of PRF1, STX11 and UNC13D genotype-phenotype correlations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008, 143:75–83
 26. TRIZZINO A, ZUR STADT U, UEDA I, RISMA K, JANKA G, ISHII E ET AL. Genotype-phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis due to perforin mutations. *J Med Genet* 2008, 45:15–21
 27. HORNE A, ZHENG C, LORENZ I, LÖFSTEDT M, MONTGOMERY SM, JANKA G ET AL. Subtyping of natural killer cell cytotoxicity deficiencies in haemophagocytic lymphohistiocytosis provides therapeutic guidance. *Br J Haematol* 2005, 129:658–666
 28. LAY JD, TSAO CJ, CHEN JY, KADIN ME, SU IJ. Upregulation of tumor necrosis factor- α gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 1997, 100:1969–1979
 29. ZUR STADT U, SCHMIDT S, KASPER B, BEUTEL K, DILER AS, HENTER JI ET AL. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet* 2005, 14:827–834
 30. HENTER JI. Biology and treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: Importance of perforin in lymphocyte-mediated cytotoxicity and triggering of apoptosis. *Med Pediatr Oncol* 2002, 38:305–309
 31. FADEEL B, ORRENIUS S, HENTER JI. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: Too little cell death can seriously damage your health. *Leuk Lymphoma* 2001, 42:13–20
 32. OST A, NILSSON-ARDNOR S, HENTER JI. Autopsy findings in 27 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Histopathology* 1998, 32:310–316
 33. SULLIVAN KE, DeLAAT CA, DOUGLAS SD, FILIPOVICH AH. Defective natural killer cell function in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and in first degree relatives. *Pediatr Res* 1998, 44:465–468
 34. IMASHUKU S, HIBI S, TABATA Y, SAKO M, SEKINE Y, HIRAYAMA K ET AL. Biomarker and morphological characteristics of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1998, 31:131–137
 35. KIKUTA H. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Leuk Lymphoma* 1995, 16:425–429
 36. HUFNAGEL M, NIEMEYER C, ZIMMERHACKL LB, TÜCHELMANN T, SAUTER S, BRANDIS M. Hemophagocytosis: A complication of acute Q fever in a child. *Clin Infect Dis* 1995, 21:1029–1031
 37. IMASHUKU S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: Underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997, 66:135–151
 38. HENTER JI, NENNESMO I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1997, 130:358–365
 39. HORNE A, TROTTESTAM H, ARICÒ M, EGELER RM, FILIPOVICH AH, GADNER H ET AL. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008, 140:327–335
 40. HAUPT R, FEARS TR, HEISE A, GADNER H, LOIACONO G, DE TERLIZZI M ET AL. Risk of secondary leukemia after treatment with etoposide (VP-16) for Langerhans' cell histiocytosis in Italian and Austrian-German populations. *Int J Cancer* 1997, 71:9–13
 41. BAKER KS, DeLAAT CA, STEINBUCH M, GROSS TG, SHAPIRO RS, LOECHELT B ET AL. Successful correction of hemophagocytic lymphohistiocytosis with related or unrelated bone marrow transplantation. *Blood* 1997, 89:3857–3863
 42. CHAN KW, MULLEN CA, KORBLING M. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for active hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bone Marrow Transplant* 1998, 22:301–302
 43. DÜRKEN M, SCHNEIDER EM, BLÜTTERS-SAWATZKI R, STOLLMANN GIBBELS B, NESSLER G, BRETZ R ET AL. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH, with bone marrow transplantation. *Klin Pädiatr* 1998, 210:180–184
 44. TANAKA Y, HOSOI G, ISHII T, SHIMOYAMA T, FUJIMURA Y, SAKO M. Successful engraftment of unrelated cord blood stem cells for familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Kinki Cord Blood Bank. Bone Marrow Transplant* 1998, 22:511–513
 45. HENTER JI, SAMUELSSON-HORNE A, ARICÒ M, EGELER RM, ELINDER G, FILIPOVICH AH ET AL. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002, 100:2367–2373
 46. HORNE A, JANKA G, MAARTEN EGELER R, GADNER H, IMASHUKU S, LADISCH S ET AL. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2005, 129:622–630
- Corresponding author:*
V. Papadakis, "Agia Sofia" Children's Hospital, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: vpapadak@otenet.gr