

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: проф, д.м.н., Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., Моргун А.В.

Реферат

На тему: «Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз»

Выполнил: врач-ординатор Попова Д.В.

Отлично. асс. Моргун
25.02.19
М.В. Моргун
Моргун

г. Красноярск, 2019 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Классификация и патогенез.....	4
Клиническая картина.....	6
Верификация диагноза.....	11
Принципы терапии.....	12
ГФС как проблема неотложной терапии	14
Заключение	16
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	17

ВВЕДЕНИЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или гемофагоцитарный синдром (ГФС) — тяжелое заболевание, в основе которого лежит неконтролируемая активация эффекторов клеточного иммунитета. Активация цитотоксических Т-лимфоцитов и тканевых макрофагов (гистиоцитов) сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и приводит, прямо или опосредованно, к тяжелой органной дисфункции. Причиной болезни может быть генетический дефект (как при первичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе) или приобретенное расстройство механизмов регуляции иммунитета (как при вторичных гемофагоцитарных синдромах).

За полвека, прошедших с момента первых клинических описаний болезни, представление о гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе как о казуистически редком наследственном синдроме, представляющем интерес исключительно для детских гематологов, подверглось существенному пересмотру. В настоящее время постепенно формируется взгляд на гемофагоцитарный синдром как универсальный клинико-патологический феномен, развитие которого может проходить в контексте широкого круга болезней различной этиологии. Такое расширенное понимание гемофагоцитарного синдрома выводит проблему в зону внимания общей педиатрии и, в первую очередь, неотложной и интенсивной. Это связано с тем, что развитие ГФС сопровождается тяжелыми метаболическими, гематологическими и неврологическими нарушениями, непосредственно угрожающими жизни пациента. Ранняя диагностика делает возможной эффективную терапию и, в конечном счете, излечение, однако в реальности поздняя диагностика и начало терапии являются скорее правилом, чем исключением. Зачастую диагноз устанавливается *post mortem*, либо вовсе ускользает от клиницистов и патологов. Сложность диагностики обусловлена недостаточным знанием врачей о распространенности и тяжести данной болезни, ограниченной доступностью ряда диагностических тестов, отсутствием патогномоничных

симптомов и необходимостью тщательного анализа клинических и лабораторных данных, с точки зрения их соответствия принятым диагностическим критериям.

Определение

Термин «гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз» очерчивает круг врожденных и приобретенных заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции иммунного ответа, приводящее к аномальной активации цитотоксических Т-лимфоцитов и моноцитов/макрофагов, их аккумуляции в пораженных органах и развитию системного воспалительного ответа.

В клинике гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз определяется как характерное сочетание клинических (лихорадка, спленомегалия) и лабораторных (панцитопения, коагулопатия, дислипидемия) проявлений, отражающих гиперактивацию иммунной системы и мультиорганное воспалительное повреждение.

Классификация и патогенез

С точки зрения классификации принято выделять первичный (семейный) гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синоним – вторичный гемофагоцитарный синдром).

Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – аутосомно-рецессивное заболевание, развивающееся вследствие генетически обусловленного дефекта механизмов клеточной цитотоксичности. Заболеваемость составляет 1 на 50 000 новорожденных в год. В настоящее время выявлены *пять* генетических локусов, ассоциированных с развитием семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Для трех локусов идентифицированы причинные гены.

Таблица 1. Генетические формы семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

Заболевание	Локус	Ген	Белок	Частота
FHL1	9q21.3-22	?	-	-
FHL2	10q21-22	<i>PRF1</i>	перфорин	20-50%
FHL3	17q25	<i>UNC13D</i>	MUNC13D	20-30%
FHL4	6q24.2	<i>STX11</i>	синтаксин	5-10%
FHL5	9q34.1	<i>STXBP</i>	Синтаксин- связывающ ий белок	5-10%

Вторичные гемофагоцитарные синдромы развиваются как осложнение основного заболевания при широком круге патологических процессов. В зависимости от природы основного заболевания принято выделять гемофагоцитарный синдром, связанный с

- Инфекцией

- Вирус-ассоциированный
- ГЛГ, ассоциированный с бактериальной инфекцией
- ГЛГ, ассоциированный с грибковой инфекцией
- ГЛГ, ассоциированный с паразитарной инфекцией

- Опухолью

- Гематологические новообразования
- Солидные опухоли
- ГЛГ, ассоциированный с химиотерапией (не связанный с первичной презентацией опухоли)

- Первичным иммунодефицитом
- Системной аутоиммунной патологией
- Наследственными дефектами метаболизма

Основными *элементами патогенеза* гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза являются:

- 1) нарушение механизмов клеточной цитотоксичности;
- 2) избыточная активация цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов;
- 3) гиперпродукция провоспалительных цитокинов (γ -интерферон, фактор некроза опухоли-1, интерлейкин-6);
- 4) инфильтрация и повреждение органов и тканей активированными Т-лимфоцитами и макрофагами.

Клиническая картина

1. Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Основными *клиническими проявлениями* являются: длительная лихорадка, рефрактерная к антимикробной терапии; спленомегалия; отечный синдром; геморрагический синдром; гепатомегалия; желтуха; симптомы поражения центральной нервной системы (возбудимость, судороги, менингеальные знаки, угнетение сознания).

Начинается, как правило, остро. Триггером клинической манифестации являются банальные инфекции. На этапе первичной диагностики часто диагностируют «внутриутробную инфекцию», «сепсис», «менингоэнцефалит». Назначение антимикробной терапии не приводит к существенной положительной динамике состояния пациента. Временное улучшение может наблюдаться при назначении кортикостероидов «по тяжести состояния». Сохраняется лихорадка, прогрессирует

гепатоспленомегалия, появляется геморрагический синдром, нарастает неврологическая симптоматика, включающая раздражительность, рвоту/срыгивание, отказ от еды, судороги, нарушения сознания, менингеальные симптомы. В отдельных случаях начало заболевания проходит под маской изолированного энцефалита, энцефаломиеелита, повторные приступы которого ведут к формированию стойкого неврологического дефицита.

Клинические проявления заболевания, несмотря на тяжесть, не являются специфичными и позволяют установить диагноз гемофагоцитарного синдрома только в сочетании с характерными лабораторными проявлениями.

Лабораторные проявления

Клинический анализ крови. Выявляется **цитопения** периферической крови, с вовлечением 2-х и более ростков кроветворения (анемия, тромбоцитопения, нейтропения).

Коагулограмма. Выявляется изолированная гипофибриногенемия, реже – тотальная гипокоагуляция.

Биохимический анализ крови. Наиболее характерны гипертриглицеридемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия, повышение уровня АЛТ, АСТ, билирубина, ЛДГ. Характерно также повышение концентрации ферритина сыворотки, часто до экстремально высоких значений, > 10 000 мкг/л.

Анализ спинномозговой жидкости. Умеренный лимфоцитарно-моноцитарный плеоцитоз, от 5-50 клеток/мкл, повышение уровня белка.

Миелограмма. При стандартном окрашивании выявляется инфильтрация активированными моноцитами/макрофагами, не несущими признаков злокачественного перерождения. Моноцитарный компонент сопровождается, как правило, инфильтратом из малых лимфоцитов. Часто удается обнаружить феномен гемофагоцитоза, т.е. макрофаги с явлением фагоцитоза клеточных

элементов: эритроцитов, реже – тромбоцитов и лейкоцитов. На поздних этапах отмечается выраженное обеднение костного мозга, с формированием картины аплазии кроветворения.

Исследование активности НК-клеток *in vitro*. Наиболее специфичным лабораторным проявлением гемофагоцитарного синдрома является снижение НК-клеточной цитотоксичности. Снижение цитотоксичности сохраняются и после достижения ремиссии заболевания, что может служить важным признаком при дифференциальной диагностике первичных и вторичных форм гемофагоцитарного синдрома.

Диагноз первичного (генетически детерминированного) гемофагоцитарного синдрома **устанавливается при 1)** выявлении мутации в одном из причинных генов (PRF1, MUNC13D, STX11, STXBP); или **2)** наличии указаний на аналогичное заболевание у сиблингов. Начало заболевания на первом году жизни, сохранение дефицита НК-клеточной цитотоксичности после достижения клинико-лабораторной ремиссии заболевания, рецидив заболевания, близкородственный брак также указывают на наследственную природу заболевания. Отсутствие экспрессии перфорины в НК-клетках указывают на мутации в гене PRF1. Отсутствие экспрессии CD107a на мембране активированных НК-клеток указывает на мутации в генах MUNC13D либо STX11.

2. Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Клиническая картина вторичного гемофагоцитарного синдрома в целом идентична таковой при наследственных формах заболевания. Основным отличием является сочетание симптомокомплекса гемофагоцитарного синдрома с характерными клиническими и лабораторными проявлениями основного заболевания. Проявления вторичного гемофагоцитарного синдрома, как правило, более мягкие, реже развивается поражение

центральной нервной системы. Вторичные гемофагоцитарные синдромы развиваются в более позднем возрасте.

Концептуально можно обозначить **два сценария** развития вторичного ГФС. В *первом случае* ГФС развивается у пациента с установленным ранее диагнозом основного заболевания, например ювенильного хронического артрита или неходжкинской лимфомы. В этой ситуации после установления диагноза ГФС основным вопросом становится эффективная интеграция терапевтических элементов, направленных на контроль ГФС, в общий план программной терапии.

Более сложной, с точки зрения диагностики, ситуацией является развитие ГФС в дебюте основного заболевания, до появления типичных клинических симптомов и гистологической верификации злокачественного новообразования. В таком случае центральным вопросом становится дифференциальный диагноз первичных и вторичных форм. Крайне сложным вопросом является определение места инфекций в развитии ГФС. С одной стороны, инфекции, как правило, выполняют роль триггера при манифестации первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и развитии вторичного ГФС у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. С другой стороны, многие тяжелые инфекции могут сопровождаться развитием вторичного ГФС. Таким образом, идентификация инфекционного агента не указывает однозначно на генез ГФС и должна интерпретироваться лишь в широком контексте динамики клинических и лабораторных проявлений болезни.

Подходы к диагностике вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза не подлежат обобщению, так как симптомокомплекс гемофагоцитарного синдрома сосуществует и взаимодействует с проявлениями основного заболевания. Для установления диагноза рекомендованы приведенные выше критерии для семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Опорные

пункты для диагностики наиболее распространенных вариантов вторичных гемофагоцитарных синдромов приведены ниже.

Синдром Чедиака-Хигаши. Парциальный кожно-глазной альбинизм. Гигантские гранулы в нейтрофилах, других лейкоцитах. Нейтропения. Нейтропенические инфекции в анамнезе.

Синдром Грисселли. Парциальный альбинизм (серо-серебристый оттенок волос). Аномальное распределение пигмента в волосах.

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром. Мужской пол. Указание на Х- сцепленное наследование в анамнезе. Клиника инфекционного мононуклеоза в дебюте заболевания. Высокая концентрация ДНК ЭБВ в крови.

Гистологически верифицированный диагноз злокачественного новообразования. Список опухолей, достоверно связанных с гемофагоцитарным синдромом приведен в таблице 2.

Неходжкинские лимфомы: Т/НК-клеточные лимфомы; анапластическая крупноклеточная лимфома (NPM-ALK+); В-крупноклеточные лимфомы;
Герминогенноклеточные опухоли
Миелодиспластические синдромы
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
Острый лимфобластный лейкоз
Острый миелобластный лейкоз

Ювенильный ревматоидный артрит: деформирующий полиартрит, серозиты, высокая концентрация фибриногена и тромбоцитоз в дебюте заболевания, высокая концентрация ферритина.

Для установления диагноза гемофагоцитарного синдрома, связанного с инфекцией, необходима идентификация возбудителя для которого характерна ассоциация с гемофагоцитарным синдромом.

Таблица 3. Патогены, ассоциированные с развитием вторичного гемофагоцитарного синдрома.

Вирусы	Бактерии	Грибы	Простейшие
Виррус Эпштейна-Барр	<i>Brucella melitensis</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Leishmani</i>
Цитомегаловирус	<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>C.albicans</i>	<i>a Babesia</i>
Герпес симплекс	<i>Mycoplasma pneumonia</i>	<i>Criptococcus</i>	<i>P.falciparum</i>
Варицелла зостер	<i>Salmonella typhii</i>	<i>Histoplasma</i>	<i>Toxoplasma</i>
Герпес 6 и 8 типа	<i>Rickettsia</i>	<i>a</i>	<i>a gondii</i>
ВИЧ	<i>M.Avium u M. tuberculosis</i>	<i>capsulatum</i>	
Аденовирусы	<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Penicillium</i>	
Парвовирус	<i>Leptospira</i>	<i>marneffeii</i>	
B19 Грипп А (H5N1)	<i>Spirocheta pallidum</i>	<i>P.carinii</i>	
Парагрипп III тип		<i>Trychophyton beigeli</i>	

Верификация диагноза

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз не имеет патогномоничных клинических или лабораторных проявлений. Диагноз устанавливается на основании характерного сочетания симптомов и лабораторных признаков. Обществом по изучению гистиоцитозов разработаны диагностические критерии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

Диагностические критерии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, Histiocyte Society, 2004
○ Лихорадка $\geq 38,5 > 7$ дней
○ Спленомегалия > 3 см из под края рёберной дуги
○ Цитопения в ≥ 2 -х линиях

○ Гемоглобин < 90 г/л, тромбоциты < 100 x10 ⁹ /л, нейтрофилы < 1x10 ⁹ /л
○ Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия
○ триглицериды ≥ 2,0 ммоль/л или ≥ 3SD
○ фибриноген ≤ 1,5 г/л
○ ферритин сыворотки ≥ 500 мкг/л
○ sCD25 ≥ 2500 Ед/л
○ Снижение активности НК-клеток
○ Гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе

Для установления диагноза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза необходимо наличие **пяти из восьми критериев**.

Важными дополнительными критериями являются умеренный мононуклеарный плеоцитоз, повышенная концентрация белка в спинномозговой жидкости, билирубина и ЛДГ (> 1000 МЕ/л) в сыворотке. При выявлении биаллельной мутации в одном из генов, ассоциированных с семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, диагноз устанавливается независимо от клинических и лабораторных проявлений заболевания.

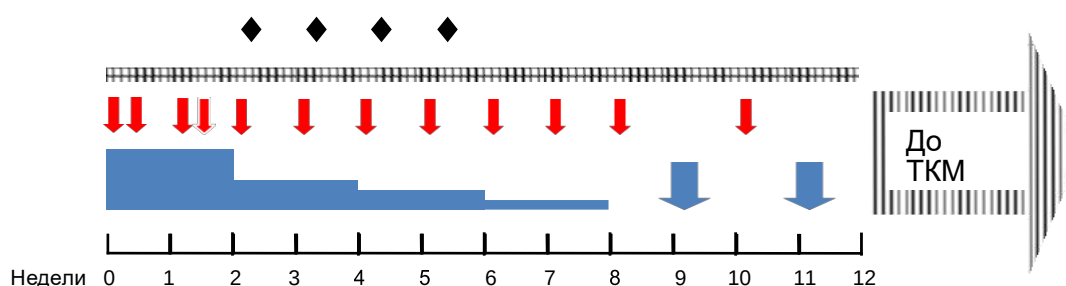
Принципы терапии

Настоящая стратегия терапии соответствует рекомендациям международного протокола HLH-2004.

Все пациенты с подозрением на первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз должны получить комбинированную иммуносупрессивную химиотерапию препаратами **дексаметазон, этопозид и циклоспорин А** с целью контроля системного воспаления и предотвращения необратимых повреждений органов, в первую очередь – центральной нервной системы. Всем пациентам с доказанным первичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом показано выполнение аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток.

Единого подхода к терапии вторичных гемофагоцитарных синдромов нет в связи с гетерогенностью этой группы. Общая тактика заключается в комбинации этиотропной терапии и иммуносупрессивной\иммуномодулирующей терапии, интенсивность которой должна варьировать в зависимости от клинической ситуации.

Терапия первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (схема)



 Дексаметазон - 10 мг/м²/сутки, дни 1-14, 5 мг/м²/сутки, дни 15-29, 2,5 мг/м²/сутки, дни 30-43, 1,25 мг/м²/сутки, дни 44-57, per os. При необходимости – внутривенно.

 Этопозид - 150 мг/м²/введение, дни 1,4,8,11, 15, 22, 29, 37, 45, 53, 61, далее – 1 раз в две недели, внутривенно.

 Циклоспорин А - 5 мг/кг/сутки, ежедневно, per os, на два приема, поддерживать концентрацию $T_0 = 150-250$ нг/дл. При необходимости эквивалентная доза может быть введена внутривенно.

 Метотрексат и преднизолон – возрастная доза (см. таблицу) эндолюмбально, дни 15, 22,29, 37 вводится только при сохранении плеоцитоза через две недели от начала системной терапии

 Дексаметазон - 10 мг/м²/сутки, дни 1-3, 1 раз в две недели

Основные препараты

Иммуносупрессивная химиотерапия

- Этопозид – ингибитор топоизомеразы II, полусинтетический химиопрепарат растительного происхождения.
- Дексаметазон – синтетический глюкокортикостероид.
- Циклоспорин А – иммуносупрессант, ингибитор кальциневрина.
- Метотрексат – антиметаболит, антагонист фолатов.
- Преднизолон – синтетический глюкокортикостероид.

Определение статуса заболевания

Активное заболевание: сохранение лихорадки $>38^0$, массивной гепатоспленомегалии, тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$, потребности в трансфузиях эритроцитной массы.

Частичный ответ: отсутствие лихорадки, печень < 3 см, селезенка < 5 см из-под ребра, тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие потребности в трансфузиях эритроцитной массы.

Полный ответ: разрешение всех клинических и лабораторных признаков заболевания (за исключением клеточной цитотоксичности).

Гемофагоцитарный синдром как проблема неотложной педиатрии

Гемофагоцитарный синдром любой этиологии, безусловно, является неотложным состоянием. Пациент, как правило, находится в тяжелом состоянии, болезнь прогрессирует стремительно и в отсутствии терапии может привести пациента к смерти в течение 2 нед. Поздняя диагностика осложняет выбор и реализацию терапии, эффективность которой резко снижается у пациентов с полиорганной

недостаточностью. К сожалению, опора на личный опыт при клинической диагностике данной патологии, равно как и других редких заболеваний, неэффективна, так как число пациентов в популяции недостаточно для формирования «эффекта узнавания» у практикующих педиатров и инфекционистов. Диагностика должна основываться на структурном подходе к формированию дифференциального диагноза и быстрой реализации алгоритма лабораторного и инструментального обследования. У пациентов раннего возраста с подозрением на сепсис, менингоэнцефалит, внутриутробную инфекцию, с синдромом полиорганной недостаточности неустановленной этиологии в сочетании с цитопенией периферической крови необходимо раннее включение гемофагоцитарного синдрома в круг дифференциального диагноза. На первом этапе обследования, предпочтительно в первые сутки, в набор диагностических тестов **должны быть включены:** коагулограмма с определением содержания фибриногена, ферритин сыворотки, триглицериды сыворотки (натошак), пункция костного мозга и спинномозговая пункция. Раннее выполнение этого простого и доступного набора исследований позволяет быстро оценить ситуацию с точки зрения соответствия критериям диагностики ГФС и, при необходимости, принять решение о начале терапии кортикостероидами. Важно подчеркнуть, что для увеличения чувствительности диагностики необходимо повторное исследование основных показателей. Отработка диагностической версии гемофагоцитарного синдрома не отменяет необходимости эмпирической и направленной терапии инфекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз является трудно диагностируемой патологией, сопровождающей многие заболевания и влияющей на их прогноз. Дифференциальный диагноз между семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом и вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом затруднен, а порою невозможен. Терапия вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза зависит от этиологического фактора, а при наличии первичных генетических нарушений отсутствие специфической терапии приведет к фатальному исходу. Однако необоснованное назначение иммуносупрессивной терапии также может привести к тяжелым осложнениям. Поэтому такая терапия может быть назначена только после проведения необходимых диагностических мероприятий, что потребует взаимодействия врачей многих специальностей: педиатров, гематологов, хирургов, лаборантов, гистологов.

Таким образом, важность проблемы определена и требует решения путем внедрения новых диагностических технологий и оптимизации терапевтических подходов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детская гематология/ Под ред.: Румянцев А.Г., Масчан А.А., Масчан М.А., Новичкова Г.А.// Москва. Издательская группа «ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. - 656.
2. Клинические рекомендации «Гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз у детей»/ Национальное общество детской гематологии и онкологии. // Утверждены научным советом МЗ РФ, 2016 год.
3. Масчан М. А., Полтавец Н. В. Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной педиатрии // ПФ. 2015.
4. Новичкова Г.А., Минков М.Л., Масчан М.А. Гистиоцитозы. В кн.:Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. — М.: Медицина, 2014.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемафагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей / Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России //Москва 2015г.
6. Dokmanovic L., Krstovski N., Jankovic S., Janie D. Hemophagocytic lymphohistiocytosis arising in a child with Langerhans cell histiocytosis // Turk J. Pediatr. — 2014.
7. Mehta B., Venkatramani R. Images in clinical medicine. Langerhans'-cell histiocytosis//N. Engl. J. Med. — 2014.