

Доц. Марина Ненова

Първа инфекциозна клиника, УМБАЛ „Света Марина“, Варна

Хемофагоцитен синдром и инфекция

Резюме

Хемофагоцитната лимфохистиоцитоза (ХЛХ) е необичаен синдром (хемофагоцитен синдром – ХФС), който се характеризира с температура, спленомегалия, жълтеница и данни за патологична фагоцитоза на клетъчни елементи в кръвта, костния мозък и различни тъкани. Различават се две форми: фамилна хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, свързана с генетичен дефект, и придобита, вторична или реактивна, асоциирана с различни малигнени процеси, имунодефицит и инфекции. Представят се данни за патофизиологията и клиниката на заболяването, като се посочват данни за свързания с различни инфекциозни агенти ХФС: херпесни вируси, най-вече EBV, парво-, грипни, хепатитни и други вируси, бактерии, паразити и фунги.

Познаването на синдрома може да осигури своевременно лечение на усложнените с него остри инфекциозни заболявания в практиката.

Ключови думи: хемофагоцитоза, Epstein-Barr virus, цитокини, имунологичен дефект.

Hemophagocytic Syndrome and Infection

Marina Nenova

University Hospital „St. Marina“, Varna

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is an unusual syndrome (hemophagocytic syndrome – HPS), characterized by fever, splenomegaly, jaundice and data about pathologic phagocytosis of cells in blood, bone marrow and different tissues. There are two forms of the disease: familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, associated with genetic disorder and secondary, acquired or reactive, associated with different malignant processes, immunodeficiency and infection. In this article we present pathophysiological and clinical features and evidences about the association of HLH with different infectious agents: herpes-viruses, EBV-virus incl., parvo-, influenza-, hepatitisviruses, bacteria, parasites and fungi.

Recognition of infection associated HLH enables prompt treatment of underlying acute infectious diseases in the clinical praxis.

Key words: hemophagocytosis, Epstein-Barr virus, cytokines, immune disorder.

Хемофагоцитната лимфохистиоцитоза (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) е рядко заболяване, известно отдавна на медицината, на което през последните години се отделя все по-голямо внимание. Терминът „хемофагоцитоза“ включва абнормно активиране на макрофаги, еритроцити, левкоцити, тромбоцити и техните предшественици. Хемофагоцитната лимфохистиоцитоза (ХЛХ) е необичаен синдром, който се характеризира с температура, спленомегалия, жълтеница и данни за патологична фагоцитоза на клетъчни елементи в кръвта, костния мозък и различни тъкани. Описан за първи път от Scott и Robb-Smith през 1939 г.,¹ този синдром, наричан още хистиоцитна медуларна ретикулоза, е бил считан за спорадично заболяване, свързано с неопластична пролиферация на хистиоцитите. Следващи изследвания доказват наличието на фамилна форма (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHLH или ФХЛХ), свързана с генетичен дефект с възможна локализация в дългото рамо на хромозоми 9 и 10^{1, 2, 3, 4} и аутозомно-рецесивно предаване (табл. 1). Гените PRF1 и UNC13D са отговорни за синтеза на протеини и перфорин, а MUNC13-4 – за унищожаването на инфекциозните агенти, и се счита, че участват в отключване на имунния

отговор. ФХЛХ е наблюдавана също като усложнение на синдрома на Chediak-Higashi, както и в хода на Х-свързан лимфолиферативен синдром.^{5, 6} ХЛХ засяга всички възрасти, но фамилната форма се среща предимно при деца с честота 1.2 случая на 1 000 000 по данни на Асоциацията по хистиоцитоза на САЩ.⁶ По-висока честота и предположаема лятна сезонност е съобщавана за Хонг Конг и Тайван.^{7, 8}

Редица проучвания доказват развитие на ХФС при колагенози, васкулити и малигнени заболявания, предимно Т-клетъчни лимфоми. От 1965 г. се установява връзка с различни инфекциозни агенти: вируси, бактерии, фунги, паразити. Тази връзка, според David N. Fisman,¹ се подкрепя от следните фактори: както спорадичната, така и фамилната форма могат да се отключат в хода на инфекция; ХЛХ може да имитира инфекциозна болест; в патофизиологията на болестта се развиват процеси, сходни с взаимодействия между патогените и имунната система при възпалителните процеси. Установените положителни серологични данни за връзка с инфекциозни агенти позволяват след 1979 г. да се възприеме понятието реактивен хемофагоцитен синдром (ХФС) или придобита ХЛХ. Поради сходни клинични и биохимич-

ни прояви. различаването на двете форми представлява сериозен диагностичен проблем.

Цел на настоящото изложение е да предостави съвременна информация за хемофагоцитния синдром (ХФС), свързан с инфекции.

Патофизиология на ХЛХ

Когато имунната система при здрави лица се стимулира, хистиоцитите, клетките-естествени убийци (NK) и цитотоксичните Т-лимфоцити (CTL) се активират взаимно чрез рецепторно взаимодействие и/или чрез секреция на проинфламаторни цитокини и хемокини. Това води до унищожаване на инфектираните клетки, ликвидиране на антигена и приключване на имунния отговор. ХФС се свързва с неконтролирано активиране на клетъчния имунитет. Засегнатият организъм не е в състояние да потисне имунната мрежа, свърхактивирана от различни фактори, включително инфекциозни.

При HLH е налице унаследен или придобит дефект в NK и CTL клетките и те не могат да се справят с инфекциозния или друг антиген. Това предизвиква струпване на активирани Т-лимфоцити и хистиоцити с много високо ниво на ключови цитокини в плазмата на болните с ХЛХ, като интерферон γ , тумор-некротичен фактор (TNF)- α , интерлевкини IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18 и разтворим рецептор за IL-2 (CD25). Цитотоксичната активност при ХЛХ е блокирана поради нарушен процес на унищожаване на патогените, включващ активация, поларизация и отделяне на цитотоксични гранули в имунологичните синапси.⁴

Придобитата ХЛХ засяга всички възрастови групи. При нея също е блокирана функцията на NK и CTL клетките, като механизмите на този процес не са изяснени. Някои от хипотезите са: 1) вирусите могат да интерферират с функцията на CTL; 2) възможно е увреждане на NK и CTL от високите нива на цитокините; 3) наличие на генетичен полиморфизъм на левкоцитния антиген CD45 или други условия, подходящи за развитие на ХЛХ, произтичащи от повишената цитокинова активност и инфилтрацията с активирани имунни клетки.^{1, 2, 3, 4}

Клинична картина

Симптомите на ХЛХ са израз на увеличените нива на циркулиращите цитокини и хемокини, секретирани при неконтролираната активност на Т-лимфоцитите, моноцитите и отчасти макрофагите. Проинфламаторните цитокини предизвикват температура, хиперлипидемия, ендотелна активация, коагулопатия, инфилтрация на тъканите с лимфо- и хистиоцити, васкулит в ЦНС и костно мозъчна хипер- или аплазия. Хемофагоцитозата е критерий за свърхстимулацията на макрофагите. Перфоринът, който се секретира от активираните цитотоксични Т-лимфоцити и клетките естествени убийци (NK) е отговорен за отключване на процеса на апоптоза

на инфектираните клетки. Дефектът в клетъчно-медираната цитотоксичност позволява персистирането на интрацелуларните патогени и имунната стимулация. Клиничната картина на ХЛХ включва различни симптоми, лабораторни и хистопатологични данни.^{1, 6, 7, 9}

Обективните данни са:

- Продължително температурно състояние, свързано с повишени нива на проинфламаторните цитокини IL-1, IL-6, IL-16, IL-18 и TNF- α .

- Хепатоспленомегалия, обусловена от инфилтрация на органите с активирани имунни клетки.

- Цитопения, в резултат на супресия, предизвикана от TNF- α и INF- γ и консумация на клетките при хемофагоцитозата. Най-често се наблюдават анемия и тромбоцитопения.

- Неврологични симптоми, като енцефалопатия, менингизъм, гърчове, парези на ЧМН и други явления, в резултат на инфилтрация на нервната тъкан с активирани имунни клетки. При лумбална пункция се открива слаба плеоцитоза и/или умерено увеличен ликворен белтък. Образните изследвания на мозъка сочат при повече от половината пациенти с ХЛХ дифузни промени, огнищни лезии и паренхимни калцификати.

- Лимфаденопатията е обичайна.

- Обрив – най-често макулопапулозен, но може и да липсва.

- Жълтеница.

Характерните лабораторни промени включват:

- Повишени нива на феритин, вероятно секретирани от активираните макрофаги.

- Повишение на нивото на триглицеридите.

- Повишени нива на TNF- α , които вероятно потискат активността на липопротеинлипазата (ЛПЛ), която е понижена.

- Повишена лактатдехидрогеназа (LDH).

- Намален фибриноген.

- Увеличени нива на плазминоген-активатора, секретирани от активираните макрофаги.

- Понижена активност на NK-клетките.

Наследствена ХЛХ Фамилна ХЛХ	Хромозомна локализация
<ul style="list-style-type: none"> ■ Известен генен дефект PFR1 UNC13D STX11	10q21-22 17q25 6q24
<ul style="list-style-type: none"> ■ Неизвестен генен дефект ■ Имунodefицитни синдроми Синдром на Chediak-Higashi Синдром на Gristelli X-свързан лимфопрлиферативен синдром	1q42.1–q42.2 15q21 xq25
Придобита ХЛХ <ul style="list-style-type: none"> ■ Инфекциозни агенти ■ Автоимунни заболявания (синдром на макрофагеална активация) ■ Злокачествени заболявания ■ Имносупресия (органна трансплантация) 	

Табл. 1. Предразполагащи условия за развитие на ХЛХ⁶

■ Увеличение на разтворимия IL-2 рецептор (sCD25).

■ Увеличени трансминази и хипербилирубинемия.

Горните симптоми и лабораторни данни са разпределени и групирани в следните **Диагностични критерии** (*Приети през 2004 г.).⁶ Диагнозата се приема при изпълнени 5 от описаните по-долу 8 клиничко-лабораторни показатели. При наличие на фамилна анамнеза за ХЛХ е достатъчна морфологичната и генетичната диагноза, въпреки че обикновено първата костно-мозъчна пункция не показва данни за хемофагоцитоза.

1. Генетичен дефект – при фамилната ХЛХ.

2. Клиничко-лабораторни показатели:

■ температура;

■ спленомегалия;

■ цитопения (най-малко 2 клетъчни линии): хемоглобин <9 G/l; тромбоцити <100 G/l; неутрофили <1,0 G/l;

■ хипертриглицеридемия и/или хипофибриногенемия: триглицериди на гладно >2.0 mmol/l или 3 пъти над нормалното ниво за възрастта; фибриноген <1.50 g/l;

■ хемофагоцитоза в костен мозък, ликвор или лимфен възел без данни за злокачественост;

■ намаление или липса на НК-клетъчна активност;*

■ феритин >500 µg/l;*

■ Разтворим CD25 >2400 U/ml.*

ХФС и инфекциозни агенти

Според повечето автори вируси, участващи в развитие на ХФС, са херпесни (EBV, CMV, HHV-6), morbillivirus, parvovirus B19, adenovirus, influenza-virus, хепатитни вируси, HIV и др.

Херпесни вируси и ХФС

EBV-асоцирана ХЛХ е най-често срещаната придобита форма, особено в Азия.⁸ При болни с EBV-асоциран ХФС Т-лимфоцитната активация може да доведе до клонална експанзия на Т-лимфоцитите и индуциране на секреция на цитокини, стимулиращи мононуклеарните фагоцити за производство на проинфламаторни медиатори. Последните завършват порочния кръг чрез продължаващо активиране на Т-лимфоцитите. Неизвестно защо, това състояние предизвиква транзиторен НК-клетъчен дефицит, който поддържа хемофагоцитозата.^{4, 10}

Клонална експанзия на EBV-инфектираните Т-лимфоцити е описана както при EBV-позитивния Т-клетъчен лимфом, така и при EBV-асоцираната ХЛХ. Това се потвърждава от данните за моноклонални промени в Т-клетъчния рецепторен бета-ген при болни с ХФС-асоциран с EBV. В експериментални условия се доказва повишена секреция на TNF-α, INF-γ и IL-1α от инфектираните с EBV клетки с последваща фагоцитоза. Демон-

стрирано е също повишение на IL-6 и на разтворимия IL-2-рецептор.^{10, 11, 12} Подобни биохимични промени при фатално завършил случай на EBV-инфекция, протичаща с ХФС, имитиращ сепсис с мултиорганна недостатъчност, наблюдават също Spivack и сътр.¹³ Високите нива на TNF-α и INF-γ корелират с лоша прогноза на вирус-асоцирана ХЛХ при деца.^{3, 4}

Въпреки множеството изследвания, точните механизми на хемофагоцитозата при EBV-инфекция не са изцяло изяснени.

HHV-6 Варианти А и В, изолирани от периферни мононуклеари на пациенти с имунопролиферативни заболявания или СПИН, са често срещани патогени. Първичната остра инфекция с HHV-6В протича като екзантема субитум. През втората фаза вирусите се реплицират в слюнчените жлези на здрави деца и възрастни и се секретира от тях, след което персистират в латентно състояние в периферните лимфоцити и моноцити, в нервната система, лимфните възли, слезката, костния мозък, вероятно черния гроб и бъбреците, с много ниско ниво на репликация. Третата фаза представлява реинфекция или реактивация на латентните патогени при имunosупресия (СПИН, трансплантации, лимфоми и др.). В тези случаи диференцирането на придобитата ХЛХ от състояние на имунна супресия, напр. при трансплантации, е изключително трудно. Подобни са и случаите на **CMV-асоцираният ХФС**.¹⁴ Още през 1990 г. е изнесено съобщение за развитие на тежка панцитопения в рамките на ХФС, асоцирана с VZV-инфекция.²³

Съобщени са случаи на пациенти с **ХИВ/СПИН**, при които възниква ХЛХ след започване на HAART.^{1, 12}

Участието на **групи вируси** в развитието на ХФС се потвърждава с вирусологични и серологични изследвания за хепатитни, грипни вируси, морбилнозен вирус, парвовируси, аденовируси и групи агенти. В нашата практика сме наблюдавали два случая на остър вирусен хепатит, неуточнен, протекли с тежка панцитопения, при болни под 30 години, за които би могло да се обсъжда наличието на ХФС. Пациентите загинаха, въпреки терапията със стероиди, гранулоцит-стимулиращ фактор и групи патогенетични медикаменти.

Невирусни патогени

Бактериални заболявания, протекли с вторична ХЛХ, са туберкулоза, бруцелоза, рикетсиози, тифни салмонелози, лептоспироза.^{15, 16, 17} Gosh и сътр. съобщават случай на ХЛХ, отключена в хода на септицемия след инфекция на уринарния тракт с *Acinetobacter baumannii* като нозокомиален патоген.¹⁸ Други инфекциозни заболявания, асоцирани с придобитата ХЛХ, са маларията и гъбичкови инфекции. Лайшманиозата в 12% от случаите представлява причина за придобитата ХЛХ в Германия.¹⁹ Преполога се патогенетичен механизъм, свързан с дисрегулация на Th₁-клетъчния отговор спрямо интрацелуларни патогени^{18, 19} при невирусните случаи на ХФС.

Диагноза

Диагнозата на придобитата ХЛХ се поставя по диагностичните критерии и търсенето на инфекциозни причинители, които биха могли да отключат този синдром, с помощта на всички съвременни техники.

Прогноза и лечение

Тъй като това заболяване е сравнително рядко, не са проведени контролирани студии за лечението му. В случаите на придобит ХФС, асоцииран с патогени, различни от EBV, терапията на подлежащото инфекциозно заболяване води в 60–70% от случаите до успех. Лоша е прогнозата при болни с EBV-инфекция, както и при пациенти над 30 години.¹ Като важни прогностични фактори се коментират някои имунологични показатели като TNF- α , INF- γ , IL-2-рецепторните нива и др.^{20, 21, 22}

Като първа стъпка в лечението се препоръчва **незабавно потискане на тежките прояви на възпалителния процес**: стероиди, за предпочитане дексаметазон (лесно преминава хематоенцефалната бариера); cyclosporine за потискане на Т-клетъчната активност;

потискане и/или унищожаване на свръхактивизираните антиген-презентиращи клетки – макрофагите. Прилага се високо ефективният при други моноцитно-хистиоцитни болести препарат etoposide. Загължително е третирането на предизвикващия ХФС инфекциозен агент. В по-късен план се предлагат методи за заместване на дефектната имунна система, алогенен гранулоцит – стимулиращ фактор (G-CSF), костно-мозъчна трансплантация. Мнението за успеха от приложението на имуновенин е проворечиво.^{23, 24, 25, 26}

Заклучение

Въпреки относително ниската честота на ХЛХ, фамилна или вторична, точната диагноза на това състояние е от голямо значение. Това се определя от една страна от лошата прогноза на заболяването, а от друга от възможността за своевременно лечение на случаите на асоцииран с вирус или други патогени ХФС, което може да спаси живота на пациента. В този смисъл бъдещите изследвания и познания върху ХФС са особено важни за медицинската теория и практика.

Литература

- Fisman DN (2000). „Hemophagocytic syndromes and infection“. *Emerging Infect. Dis.* (6): 601–8. doi: 10.3201/eid0606.000608. PMID 11076718. PMC 2640913. <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol6no6/fisman.htm>.
- Janka, G. E. (2007). „Hemophagocytic syndromes.“ *Blood Rev* 21(5):245–53.
- Janka, G. E. (2007). „Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis.“ *Eur J Pediatr* 166(2):95–109.
- Janka G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: when the immune system runs amok. *Klin Padiatr* 2009 Sep; 221(5):278–85.
- Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial – GeneReviews – NCBI Bookshelf. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=hlh>.
- Histiocytosis Association of America. HLH-2004 Treatment Protocol. *Med Pediatr Oncol* 28 (5):342–7.
- Wong K, Chan J. Reactive hemophagocytic syndrome: a clinicopathologic study of 40 patients in an Oriental population. *Am J Med* 1992; 93:177–80.
- Das S, Kalyani R. Hemophagocytic syndrome. *Indian J Pathol Microbiol* [serial online] 2008; 51:125–6. Available from: <http://www.ijpmonline.org/text.asp?2008/51/1/125/40424>.
- Henter, J. I., A. Horne, et al. (2007). „HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis.“ *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48 (2):124–31.
- Chen RL, Su IJ, Lin KH, Lee SH, Lin DT, Chu WM, et al. Fulminant childhood hemophagocytic syndrome mimicking histiocytic medullary reticulosis. An atypical form of Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:171–6. 32.
- Mroczek E, Weisenburger D, Grierson H, Markin R, Purtilo D. Fatal infectious mononucleosis and virus-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:530–5.37 .
- Juan Mayordomo-Colunga, Corsino Rey, Soledad Gonzales and Andres Concha. Multiorgan failure due to hemophagocytic syndrome: a case report. *Cases Journal* 2008; 1:209doi:10.1186/1626–1–209.
- Talya Spivack, Rashmi Ghawla, Paul E Marik. Epstein-Barr virus associated hemophagocytic syndrome mimicking severe sepsis. *J Emerg Trauma Shock* 2008 Jul-Dec; 1(2):119–122.
- Campadelli-Fiume Gabriella, Prisco Mirandola and Laura Menotti. HHV6: An emerging pathogen. *Emerging Infect Dis* Vol 5, N 3, 1999; 353–363.
- Browett P. J., A.R.Varcol, A. C. Fraser, R. B. Ellis-Pegler. Disseminated tuberculosis complicated by the hemophagocytic syndrome. *Internal Medicine Journal* 1988; 18; 1:79–80.online 2008, 28 mar. DOI:10.1111/j/1445–5994.1988.tb.02250.
- Anupata P Gipta, SN Parata, SK Pobhate. Hemophagocytic syndrome: A course for fatal outcome in tuberculosis. *Indian Journal of Pathology&Microbiology* 2009; Vol. 52, 2,260–262.
- Chen Y.-C., T.-Y. Chao and J.-C. Lin. Scrub typhus associated hemophagocytic syndrome. *Infection* 2000; 28:178–179.
- Gosh JB, Mahua Roy, Ashok Bala. Infection associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by nosocomial infection. *Oman Medical Journal* 2009; 24, 223–225, doi: 10.5001/omj.2009.44.
- Shilpi Agarwal, Sheshi Narayan, Sunita Sharma, Eran Kahhashan and A. K. Patwari. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis. *Indian Journal of Pediatrics* Vol.73, May 2006; 445–446.
- Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, et al. (2002). „Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation“. *Blood* 100 (7):2367–2373. doi:10.1182/blood–2002–01–0172. PMID 12239144. <http://www.bloodjournal.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=12239144>.
- Imashuku, S., S. Hibi, et al. (1995). „Soluble interleukin-2 receptor: a useful prognostic factor for patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis.“ *Blood* 86(12):4706–7.
- Janik, J. E., J. C. Morris, et al. (2004). „Elevated serum soluble interleukin-2 receptor levels in patients with anaplastic large cell lymphoma.“ *Blood* 104(10):3355–7.
- Kaito, K., M. Kobayashi, et al. (1997). Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.