

Tytuł: Analiza przebiegu klinicznego, wybranych badań laboratoryjnych i leczenia dzieci z wtórnymi zespołami hemofagocytarnymi / Clinical analysis, diagnosis and management of children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis

Słowa kluczowe: ZESPÓŁ HEMOFAGOCYTARNY DZIECI ZESPÓŁ AKTYWACJI MAKROFAGA
POSOCZNICA ZAKAŻENIE

Keywords: HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS SEPSIS MACROPHAGE ACTIVATION
SYNDROME INFECTION CHILDREN

Autorzy:

Grupa Ekspertów

Streszczenie:

Cel:

Celem pracy jest charakterystyka: czynników patogenetycznych, objawów klinicznych, wyników badań dodatkowych oraz leczenia dzieci z wtórnymi zespołami hemofagocytarnymi (hemophagocytic lymphohistiocytosis - HLH).

Materiał i metody:

Analizą retrospektywną objęto 25 dzieci z wtórnymi HLH hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”, w latach 2005-2013. Rozpoznanie ustalono w oparciu o kryteria HLH-2004, w części przypadków HLH rozpoznano na podstawie kryteriów wg Ravellego bądź opinii ekspertów. Leczenie w każdym przypadku było indywidualizowane. W badanej grupie wyodrębniono chorych z wtórnymi HLH w przebiegu: 1) chorób układowych tkanki łącznej, 2) zakażeń, 3) chorób nowotworowych, 4) bez ustalonej przyczyny. Dokonano analizy statystycznej wybranych parametrów laboratoryjnych i objawów klinicznych.

Wyniki:

Do badania włączono 17 dziewczynek (68%) i 8 chłopców (32%). Najczęstszą postacią HLH był zespół aktywacji makrofaga w przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) (48%) oraz HLH o nieustalonej przyczynie (24%). Czynnikiem indukującym HLH był najczęściej zakażenia wirusowe i bakterie wewnątrzkomórkowe (*Mycobacterium*, *Mycoplasma*). Dominującym objawem klinicznym była gorączka (n=25, 100%), pozostałe objawy obserwowane u ponad ¾ chorych to: powiększenie wątroby (n=23, 92%), zmiany skórne (n=22, 88%) oraz splenomegalia (n=19, 76%). W dalszej kolejności występowały objawy ze strony układu oddechowego (n=16, 64%), sercowo-naczyniowego (n=15, 60%), limfadenopatia (n=12, 48%), obrzęki lub bóle kostno-stawowe (n=12, 48%). Prawie 1/3 chorych prezentowała zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (n=8, 32%), a niecała ¼ - cechy dysfunkcji nerek (n=6, 24%) i objawy neurologiczne (n=6, 24%). Mediany liczby leukocytów i płytek krwi wynosiły 14,8 tys. kom/ul oraz 96 tys. kom/ul, a mediany stężeń hemoglobiny - 8,7 g/dl, ferrytyny - 18040 ug/ml, fibrynogenu - 1 g/l, białka C-reaktywnego (CRP) - 13 mg/dl,

prokalcytoniny (PCT) - 5,5ng/ml, aminotransferazy alaninowej - 120 u/l i asparaginowej - 130 u/l. U wszystkich chorych stosowano leczenie glikokortykosteroidami, cyklosporyną otrzymywało 88% dzieci, dożylne preparaty immunoglobulin - 80%. Nie było zgonów chorych, nie obserwowano odległych powikłań, 13 dzieci wymaga przewlekłego leczenia choroby podstawowej (uMIZS).

Podsumowanie:

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania charakterystycznych dla HLH objawów klinicznych i odchyień w badaniach dodatkowych w zależności od rodzaju wtórnego HLH. Najczęstszą postacią HLH był zespół aktywacji makrofaga, a jego przyczyną uMIZS. Przebieg kliniczny wtórnych HLH jest bardzo różnorodny z manifestacją wielonarządową (gorączka, hepatosplenomegalia, zmiany skórne, niewydolność krążeniowo--oddechowa). Wzrost CRP i PCT, a także przesunięcie w lewo we wzorze Schillinga, wymagają różnicowania HLH ze stanami ogólnoustrojowej nadmiernej reakcji zapalnej (np. posocznica). Zespół hemofagocytarny to stan bezpośrednio zagrażający życiu dziecka, może mieć przebieg piorunujący z niewydolnością wielonarządową. W leczeniu stosuje się skojarzoną terapię immunosupresyjną, z reguły w osłonie szerokiej antybiotykoterapii, w ciężkich przypadkach chorzy mogą wymagać leczenia w oddziale intensywnej terapii, zastosowanie mogą znaleźć leki biologiczne, zabiegi hemofiltracji, plazmaferezy.

Abstract:

Objective:

The aim of this study is to present infectious triggers, clinical symptoms, additional work-up and treatment of children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). Material and Methods:

Retrospective analysis of 25 children with secondary HLH hospitalized in the Department of Pediatrics, Nutrition and Metabolic Diseases in The Children's Memorial Health Institute, in the years 2005-2013. The diagnosis was based on the criteria of HLH-2004 Study Group, Ravellior expert opinion. Treatment in all cases was individualized. Patients with secondary HLH were divided into four groups 1) systemic connective tissue diseases, 2) infections, 3) neoplastic diseases, 4) without a predetermined cause. Statistical analysis of selected laboratory parameters and clinical symptoms was performed.

Results:

Seventeen girls (68 %) and eight males (32%) had HLH. Macrophage activation syndrome in the course of systemic onset juvenile idiopathic arthritis (JIA) (48%) and HLH of unknown cause (24%) were the most common form of HLH. Viruses and intracellular bacteria (Mycobacterium, Mycoplasma) were the main infectious triggers. The predominant clinical symptom was fever (n = 25, 100%), the other features were: hepatomegaly (n = 23, 92%), skin lesions (n = 22, 88%) and splenomegaly (n = 19, 76%). Subsequently, there were symptoms of respiratory (n = 16, 64%) and cardiovascular (n = 15, 60%) dysfunction, lymphadenopathy (n = 12, 48%), swelling or

pain of extremities (n = 12, 4 %) in HLH patients. Nearly one third of patients presented with gastrointestinal symptoms (n = 8, 32%), and less than ¼ - nephropathy (n = 6, 24%) and neurological symptoms (n = 6, 24 %). Median number of leukocytes was 14.8×10^3 cells/ul, platelets - 96×10^3 cells/ul, hemoglobin - 8,7 g/dl, ferritin - 18040 ug/ml, fibrinogen - 1 g/l , C-reactive protein - 13mg/dl, procalcitonin 5,5 ng/ml, aspartate transaminase - 120 u/l , alanine transaminase - 130 u/l. Steroids were used in all patients, cyclosporine received 88% of the children, intravenous immunoglobulins - 80%. There were no deaths among patients, there was no long-term complications and recurrences. Thirteen children require chronic treatment of the underlying disease (JIA).

Summary:

There were no significant differences in the frequency characteristic clinical symptoms and additional work-up findings between different forms of secondary HLH. The most common form of secondary HLH is macrophage activation syndrome in the course of JIA. The clinical course of secondary HLH is very heterogeneous with multiple organ manifestations (fever, hepatosplenomegaly, skin lesions, cardiovascular and respiratory failure). Elevated serum concentrations of C-reactive protein, procalcitonin and leukocytosis with the presence of band forms may occur in HLH patients and these laboratory abnormalities may erroneously suggest other conditions (e.g., sepsis, SIRS, MODS). Hemophagocytic syndrome is a life-threatening condition because of rapid clinical course with multiorgan failure. The treatment includes immunosuppressive drugs combined with antibiotics. In severe cases, patients may require the treatment in the intensive care unit, biological agents, hemofiltration, plasma exchange.