

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Ю. А. Криволапов
СЗГМУ им. И. И. Мечникова

23 апреля 2016 г.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Жизнеугрожающее патологическое состояние, которое характеризуется выраженным системным воспалением, связанным с неконтролируемой пролиферацией, активацией лимфоцитов и макрофагов, секретирующих большое количество цитокинов («цитокиновая буря»)

Brisse et al.,
2014

История вопроса

HISTIOCYTIC MEDULLARY RETICULOSIS

By RONALD BODLEY SCOTT, M.A., D.M. Oxf.,
M.R.C.P.

FIRST ASSISTANT IN THE MEDICAL PROFESSORIAL UNIT, ST.
BARTHOLOMEW'S HOSPITAL, LONDON; ASSISTANT PHYSICIAN
TO THE WOOLWICH WAR MEMORIAL HOSPITAL; AND

A. H. T. ROBB-SMITH, M.A. Oxf., M.D. Lond.
NUFFIELD READER IN PATHOLOGY IN THE UNIVERSITY OF
OXFORD AND ASSISTANT DIRECTOR OF PATHOLOGY
AT THE RADCLIFFE INFIRMARY

(With Illustrations on Plate)

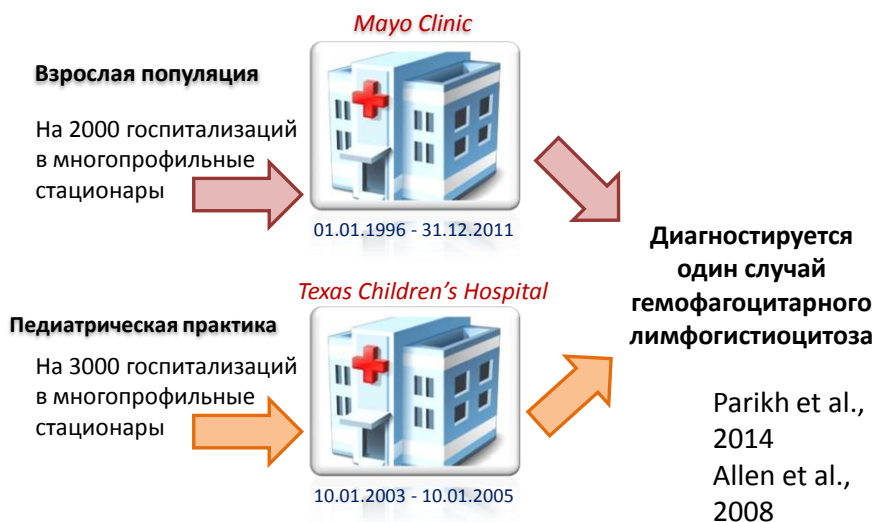
В 1939 году Ronald Bodley Scott и
A. H. t. Robb-Smith впервые
описали 4 случая
гемофагоцитарного
лимфогистиоцитоза.

У больных отмечалась
лихорадка, генерализованная
лимфаденопатия, сплено-
/гепатомегалия, анемия,
лейкопения, желтуха.

Заболевание было названо
«гистиоцитарный медуллярный
ретикулез».

В предыдущие годы
«гистиоцитарный медуллярный
ретикулез» расценивался
врачами как атипичная форма
лимфомы Ходжкина.

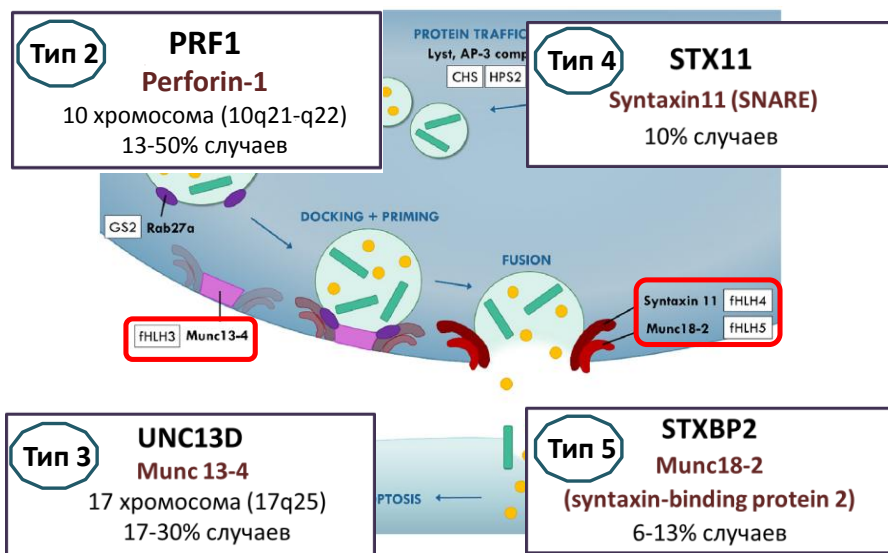
Эпидемиология



Классификация

Вариант	Ген	Белок
Семейные формы гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза		
Тип 1	Неизвестен	Неизвестен
Тип 2	PFR1	Perforin
Тип 3	UNC13D	Munc13-4
Тип 4	STX11	Syntaxin11
Тип 5	STXBP2(UNC18B)	Munc18-2
Иммунодефицитные синдромы		
Синдром Чедиака-Хигаши	LYST	Lyst
Синдром Грисцелли	RAB27A	Rab27a
X-связанный лимфопролиферативный синдром	SH2D1A	SAP
Болезнь Германского-Пудлака	BIRC4	XIAP
Приобретенные формы гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза		
Инфекционные агенты		
Аутоиммунные заболевания (синдром активации макрофагов)		
Злокачественные опухоли		
Иммуносупрессия, трансплантация КМ и других органов, ВИЧ		

Патогенетические механизмы развития семейных форм гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза



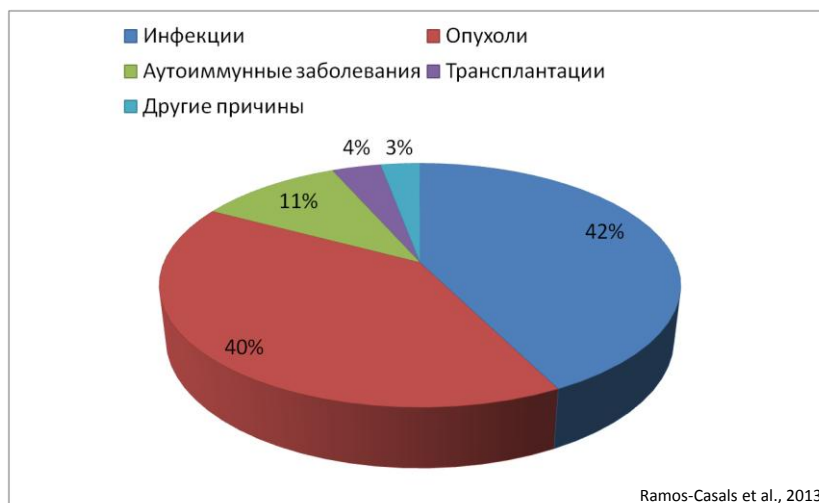
Brisse et al.,
2014

Семейные формы гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

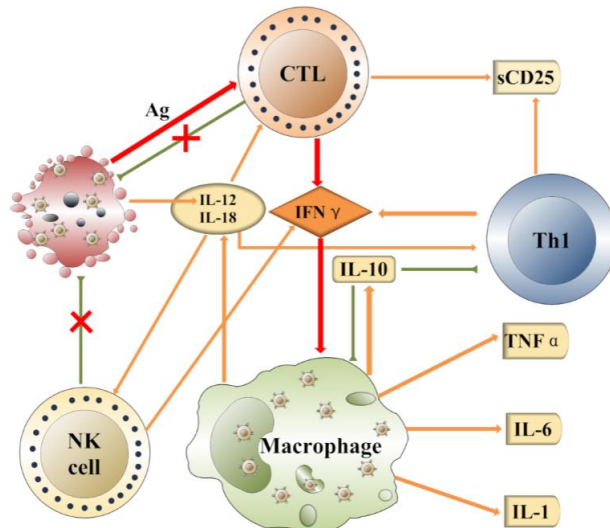
Ген/ локус	Синдром / белок	Дефект функции	Особенности
PRF1/ 10q22	FHL2/ Перфорин	Олигомеризация перфорина	-Чаще всего встречается среди у афроамериканцев Северной Америки, латиноамериканцев -Наиболее распространенный тип мутации у детей -Самые высокие показатели ферритина и sCD25
UNC13D / 17q25	FHL3/ Munc13-4	Прайминг и слияние везикулы с клеточной мембраной	-Чаще всего встречается среди светлогокожего населения Северной Америки -Вовлечение ЦНС в патологический процесс -Классическое течение заболевания -Тромбоцитопатии
STX11/ 6q24	FHL4/ Syntaxin 11		-Турки/Курды -Рецидивы (более мягкое течение) -Возможна манифестация в более старшем возрасте
STXBP2/ 19p13	FHL5/ Munc 18-2	Мобилизация везикулы	-Симптомы поражения ЖКТ -Гипогаммаглобулинемия (2/3 больных) + колит (38% случаев) -Тромбоцитопатии

Weinstein et al., 2015

Этиологическая структура вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

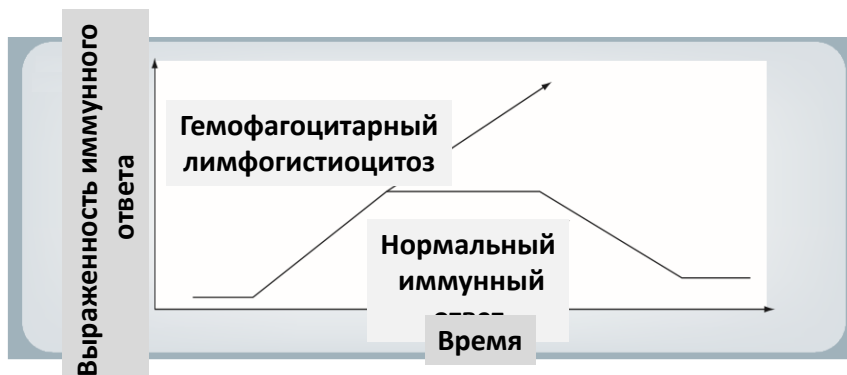


Патогенез



Tang and Xu: Advances in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, 2011

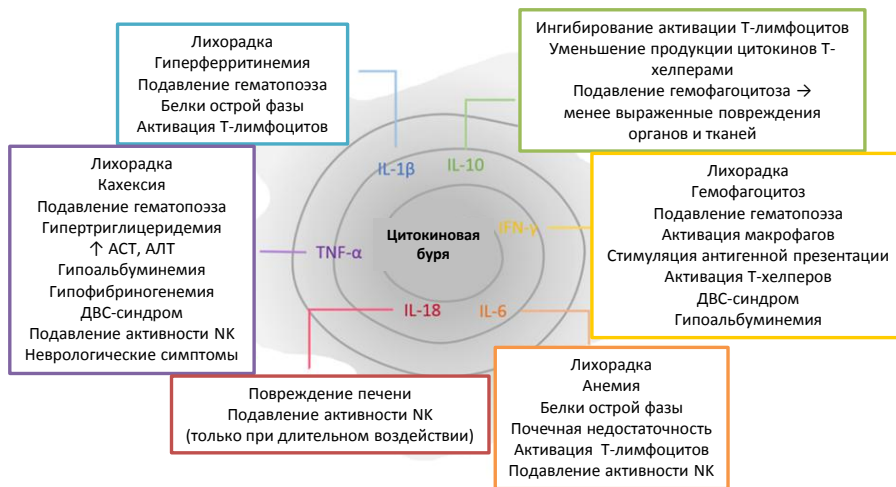
Патогенез



Иммунный ответ, возникающий в здоровом организме и при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе

Verbsky et al., 2006

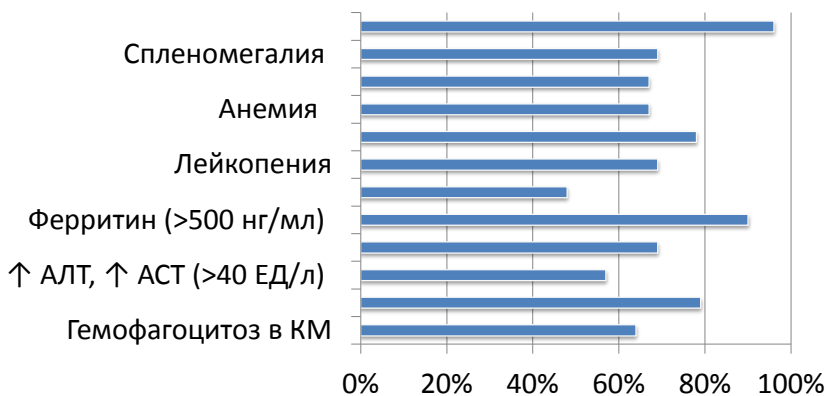
Патогенез



Brisse et al. / Cytokine & Growth Factor Reviews (2014)

Клинические симптомы и лабораторные данные

Больные (%)



Ramos-Casals et al., 2013

Критерии диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH-2004)

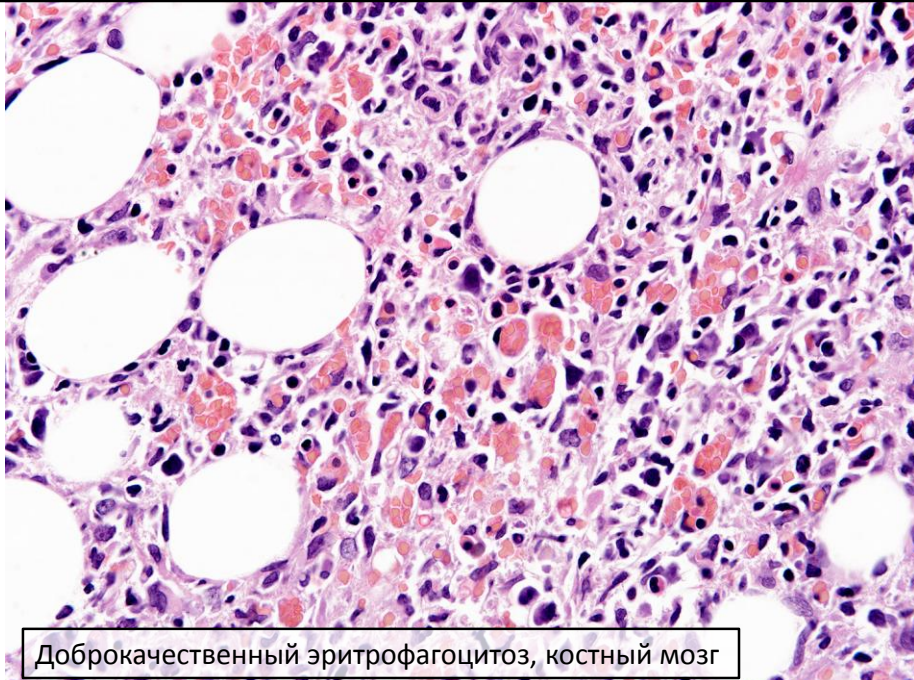
Обнаружение мутаций генов PRF1, UNC13D, Munc18-2, STX11

или

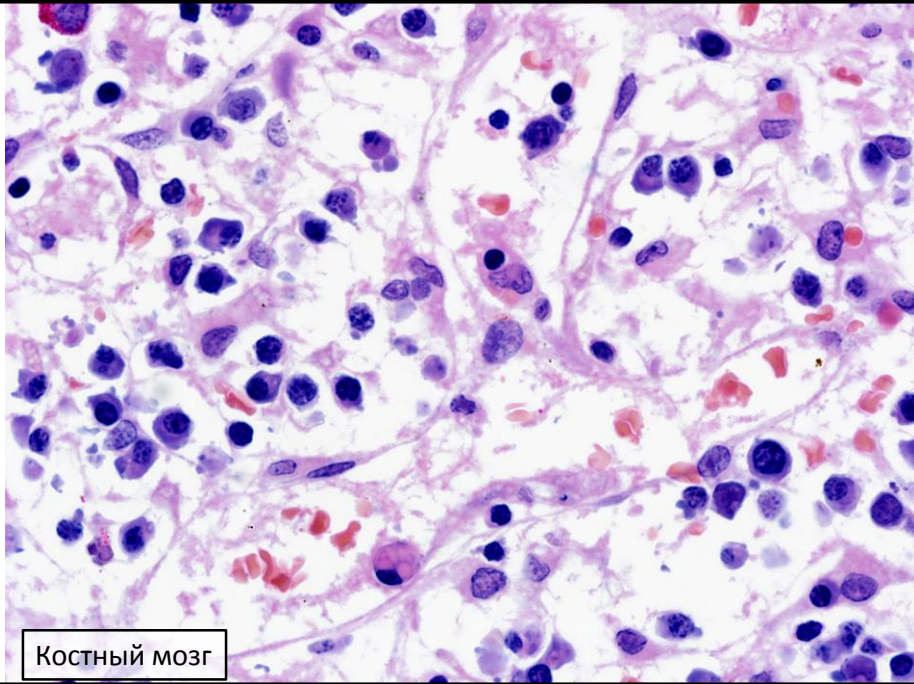
Присутствие 5 из 9 признаков:

1. Персистирующая лихорадка выше 38,5 °C в течение более 7 дней
2. Спленомегалия
3. Гепатомегалия
4. 2- или 3-ростковая цитопения, т.е.
гемоглобин < 90 г/л
тромбоциты < $100 \times 10^9/\text{л}$
нейтрофилы < $1 \times 10^9/\text{л}$
5. Гипертриглицеридемия
(≥ 3 ммоль/л или ≥ 265 мг/дл) и/или гипофибриногенемия (<1,5 г/л)
6. Морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, селезенке или лимфатических узлах
7. Низкое или полное отсутствие активности NK-клеток
8. Ферритин > 500 нг/мл
9. Повышение уровня растворимого sCD25 в крови

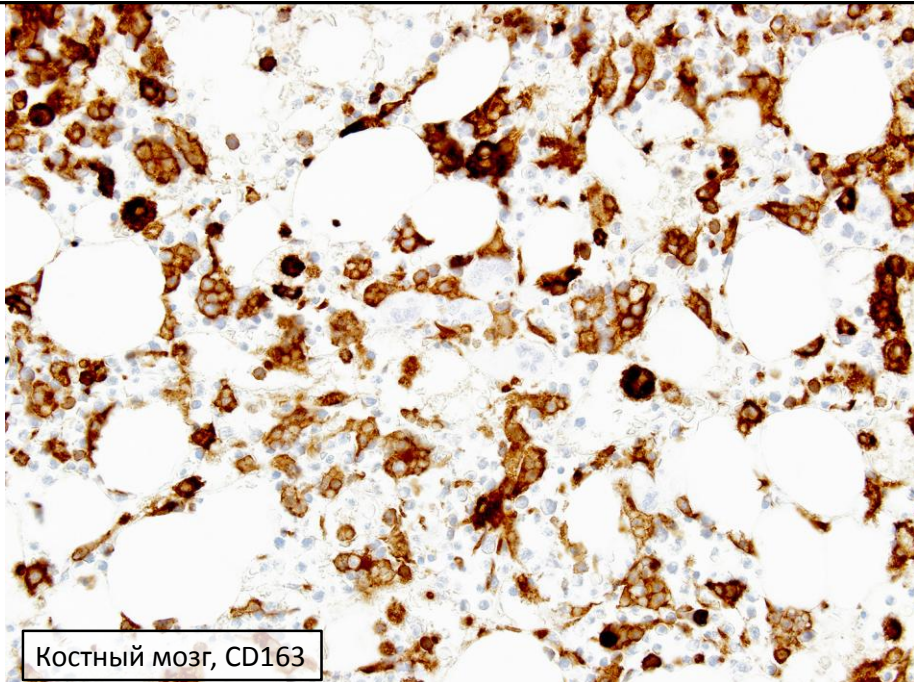
Henter et al.,
2007



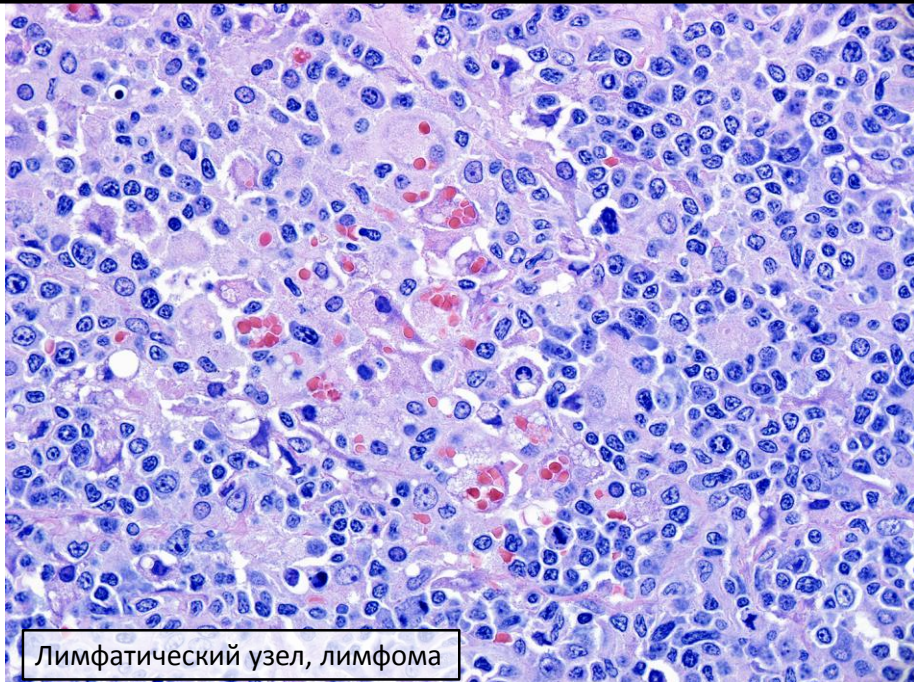
Доброкачественный эритрофагоцитоз, костный мозг



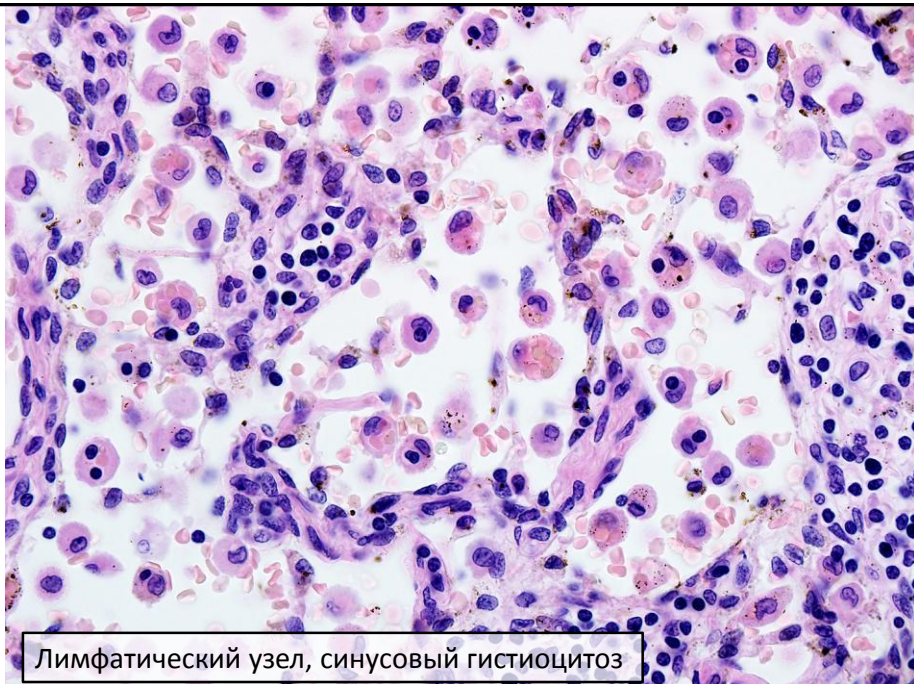
Костный мозг



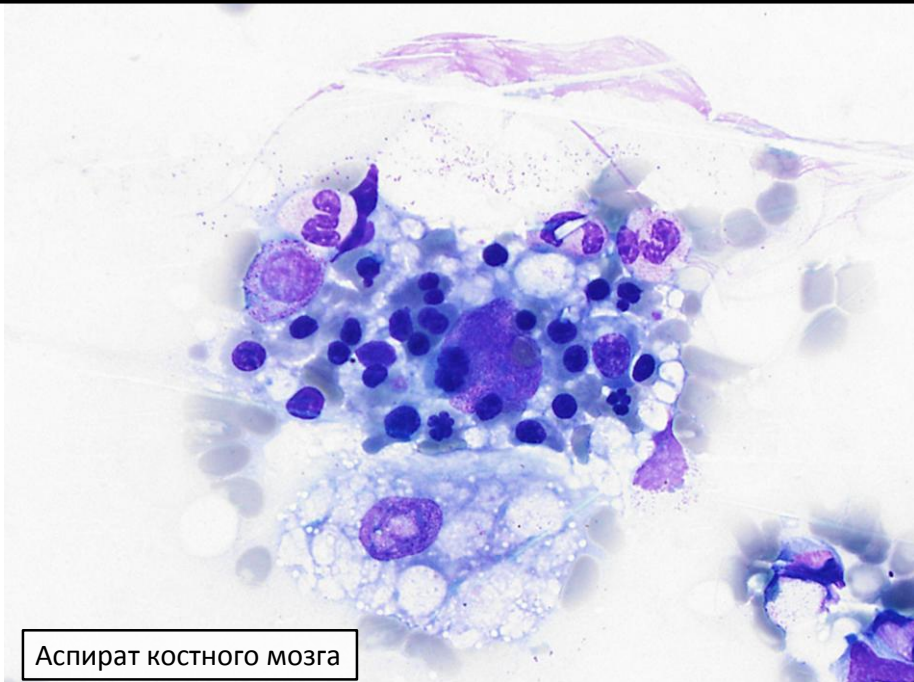
Костный мозг, CD163



Лимфатический узел, лимфома

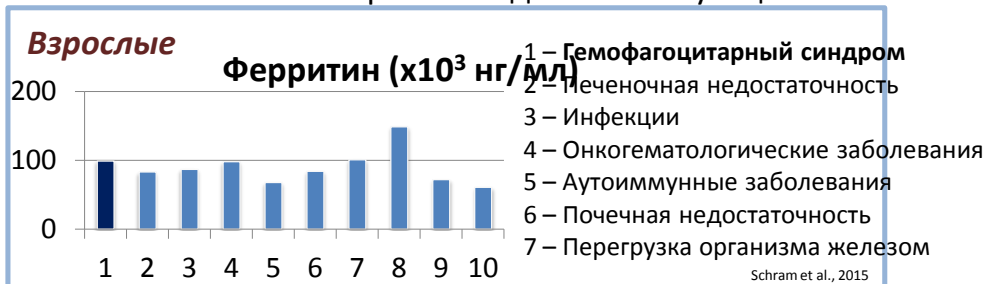


Лимфатический узел, синусовый гистиоцитоз

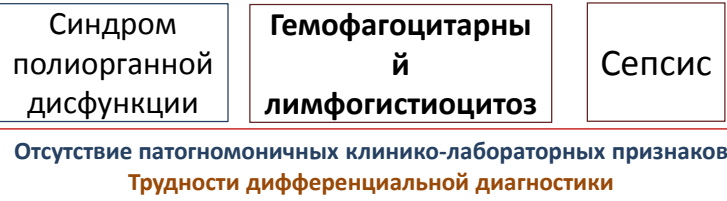


Аспират костного мозга

Показатели уровня ферритина при различных заболеваниях в взрослой и детской популяции



Новые биомаркеры гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза



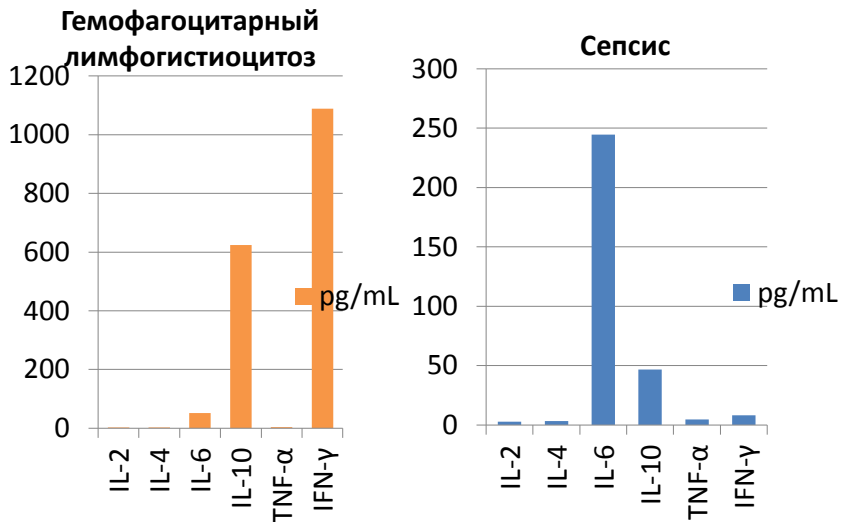
Первые клинические признаки ГЛГ 3,5 месяца → Постановка диагноза ГЛГ



Необходимость поиска биомаркеров гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза:

- IFN- γ
- TNF- α
- IL-10
- Прекальцитонин

Новые биомаркеры гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза



Принципы лечения гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

Кортикостероиды, иммуноглобулины, циклоспорин А, антицитокиновые агенты	Подавление гипервоспаления (иммуносупрессия, иммуномодуляция)
Кортикостероиды, этопозид, антитела к Т-лимфоцитам (алемтузумаб), ритуксимаб	Элиминация активированных клеток иммунной системы и инфицированных АПК (цитотоксические Т-лимфоциты, гистиоциты)
Противоинфекционная терапия	Устранение триггерного фактора
Антибиотики, G-CSF, противогрибковые препараты, плазма	Поддерживающая терапия (нейтропения, коагулопатия)
Трансплантация костного мозга	Замещение «дефектной» иммунной системы

Janka et al., 2013
Tsuda et al., 1995

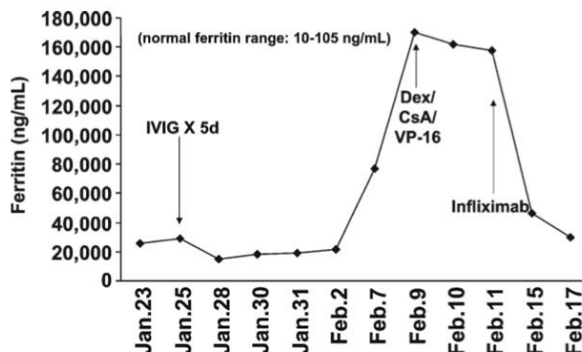
Схема терапии (протокол HLH-2004)



Единого подхода к терапии вторичных гемофагоцитарных синдромов нет.

Общая тактика: комбинация этиотропной терапии, иммуносупрессивной /иммуномодулирующей и поддерживающей терапии.

Инфликсимаб и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз



Показатели уровня ферритина у 16-летнего больного гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, ассоциированным с вирусом Эпштейна–Барр, при терапии инфликсимабом (anti-TNF- α)

Verbsky et al.,
2006

Диагностика гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

Эпидемиологические данные

Семейный анамнез ГЛГ
Сведения о ВЭБ или ВИЧ инфекции
Лихорадка после путешествия
Пациент из Южной Азии

Клинические симптомы

Персистирующая лихорадка ($>38,5^{\circ}\text{C}$)
Лимфаденопатия
Гепатомегалия
Спленомегалия
Сыпь
Панникулитоподобные узелки
ДВС-синдром
Неврологическая симптоматика
Полиорганная недостаточность

Лабораторные данные

Бицитопения/ панцитопения
 \uparrow трансаминазы
 \uparrow ЛДГ
 \uparrow триглицериды
 \uparrow ферритин
Гипонатриемия
Гипофибриногенемия
 \uparrow sCD25

Гистологические находки

Признаки гемофагоцитоза в костном мозге, лимфатических узлах и селезенке

Ramos-Casals et al., 2013

Нередко впервые диагностическая гипотеза о гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе возникает при исследовании биопсии лимфатического узла или костного мозга.

Терапия больного с выраженной лихорадкой и панцитопенией иммуносупрессивными препаратами требует от врача-гематолога контринтуитивных действий, поэтому он должен быть полностью уверен в диагнозе.

Выжидательная тактика не позволяет контролировать системный воспалительный процесс и с высокой вероятностью приводит к гибели больного от полиорганной недостаточности и инфекционных осложнений.