
© Фурман В.Г.

УДК: 612.017.1:616-008.64

Фурман В.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №2 (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ГЕМОФАГОЦИТАРНИЙ ЛІМФОГІСТІОЦИТОЗ - КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД В ПЕДІАТРІЇ

Резюме. Розглянуто особливості клінічного перебігу гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (ГЛГ). Встановлено, що даний синдром супроводжується лихоманкою, гепатолієнральним синдромом, змінами в аналізі крові у вигляді панцитопенії, відхиленням від норми біохімічних показників: зниження рівнів тригліцеридів та фібріногену, підвищення рівня ферритину та наявністю гістіоцитів з гемофагоцитуючими макрофагами в кістковому мозку.

Ключові слова: діти, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз.

Вступ

За останніх 20 років накопичено великий клінічний матеріал, котрий свідчить про успіхи в лікуванні гістіоцитозу у дітей. Останні досягнення в цій області пов'язані не тільки із вдосконаленням діагностики, але завдяки застосуванню сучасних методів протокольної хіміотерапії. Частота виникнення захворювання у світі складає близько 2 випадки на 1 млн. дітей у віці від 0 до 15 років щорічно. Гістіоцитоз є групою захворю-

вань, рідкісних та різноманітних за своїм перебігом, які об'єднані проліферативними процесами моноцитарно - макрофагальної системи (I. Schmid, K. Reiter, F. Schuster et al., 2002) Система фагоцитуючих мононуклеарів є однією із головних складових імунної системи, функцією якої є антигенпрезентація та клітинна цитотоксичність. Макрофаги є важливими "ендокринними" клітинами, котрі продукують компоненти систе-

ми комплементу, фактори системи згортання крові, ензими та їх інгібітори, компоненти екстрацелюлярного матриксу. Функції макрофагів модулюються цитокинами, або пептидними гормонами та у відповідь на стимуляцію секретують інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини. Макрофаги характеризуються наявністю специфічних поверхневих рецепторів на мембрані, за допомогою яких вони ідентифікують і зв'язують імуноглобуліни G і E, імунні комплекси і компоненти системи комплементу. Макрофаги знаходяться практично у всіх тканинах організму, забезпечуючи імунну відповідь організму на попадання інфекційних агентів. Неконтрольована активація макрофагів призводить до нерегульованого фагоцитозу клітин крові [Охотникова, Меллина, 2008] Одним із варіантів атипичної відповіді є розвиток гістіоцитарного проліферативного синдрому реактивного та пухлинного характеру. Головні форми дитячого гістіоцитозу згруповані в 3 класи за походженням клітин [Favara et al., 1997].

I клас: гістіоцитарні синдроми, пов'язані з патологією дендритних клітин (гістіоцитоз із клітин Лангерганса, ювенільна ксантогранульома); II клас: гістіоцитарні синдроми, пов'язані з патологією макрофагів (гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз: генетичний або сімейноспадковий, спорадичний - синус - гістіоцитоз з масивною лімфаденопатією); III клас: злоякісні захворювання (пухлини системи кровотворення) - пов'язані з патологією моноцитів - моноцитарна лейкемія; пов'язані з патологією дендритних клітин - злоякісні гістіоцитози; пов'язані з патологією макрофагів - дисеміновані або локалізовані.

Неконтрольована активація макрофагів і зумовлений цим нерегульований фагоцитоз клітин крові та їх попередників є тією відмінністю гемофагоцитарного синдрому - рідкого, спадкового або набутого захворювання, при якому клітинна імунна відповідь відбувається шляхом дефектної цитотоксичної активності Т-лімфоцитів і натуральних кілерів (NK - клітин) [Ramanap, Schneider, 2003].

Спадковосімейний або первинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз - аутосомно - рецесивне захворювання, в генезі якого відіграє мутація в гені перфору, яка зустрічається в 20 - 40 %. Вторинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз - синдром макрофагальної активації з гемофагоцитозом, які розвиваються у результаті імунної активації системи мононуклеарних фагоцитів (наприклад індукованою тяжкою інфекцією). Цей стан описано в імуноскомпроментованих пацієнтах в асоціації з вірусною, бактеріальною та паразитарною інфекціями, в зв'язку з чим використовується термін "гемофагоцитарний синдром асоційований з інфекцією". Однак більшість хворих з ГЛГ не мають доказаного імунодефіциту. Його розвиток можуть індукувати ревматичні хвороби, злоякісні пухлини, метаболічні захворювання, довготривале парентеральне харчування. Вторинний ГЛГ складний для прогнозування: можна

спостерігати спонтанне видужання, або ж може спостерігатися прогресування хвороби. Пацієнти, у яких не виявлені генетичні мутації або ж спадкова патологія, можуть мати невідомі генетичні дефекти. Лімфогістіоцитарна активація та гемофагоцитоз - загальний патологічний механізм гемофагоцитарного синдрому та сепсису [Riedemann et al., 2003] Еритроцити та їх ядерні попередники - основна ціль гемофагоцитарної активності макрофага (еритрофагоцитоз). Асоціація гемофагоцитозу зі збільшенням експресії гем-оксигенази (НО-1) може свідчити про нову роль цього поверхневого антигену, як негативного регулятора запалення. НО-1 - індукований гемруйнуючий фермент, що виділяється макрофагами та ендотеліальними провклітинами у відповідь на подразнення. Продуктами ферментативної діяльності НО-1 є білірубін, оксид вуглецю, ферритин. Рівень НО-1 є високим у пацієнтів з активним ГЛГ [Imashuku et al., 2001]. Інфільтрація кісткового мозку СД163 + макрофагами в межах ретикулоендотеліальної системи у пацієнтів з ГЛГ пов'язана з великим вмістом ферритину в плазмі та розчинного комплексу СД163/СД25 При розвитку ГЛГ активацію макрофагів визивають цитокини, що продукуються СД8+ Т-лімфоцитами /NK-клітинами, головним чином інтерферон і фактор некрозу пухлини [Jordan et al., 2004]. Доповнюють патогенетичну концепцію дані генетичних досліджень. Так, мутації гена порфірину були знайдені у пацієнтів з сімейним ГЛГ. Міссенс- мутації перфору супроводжується розвитком станів від сімейного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу до високого ризику онтогенезу [Kagi, 1994].

Метою дослідження було відслідкувати за літературними даними особливості клінічного перебігу ГЛГ, проаналізувати зміни в органах-мішенях, а також відтворити їх на власному спостереженні.

Матеріали та методи

Наводимо власне спостереження за хворим, якому було встановлено діагноз гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу. Дитина А., у віці 8 міс., поступила в онкогематологічне відділення Вінницької обласної дитячої лікарні. Із анамнезу відомо, що дитина від першої вагітності, перших строкових пологів, оцінка по шкалі Апгар 8-9 балів, вага при народженні 3050,0 г., зріст 52 см., від молодих батьків, сімейний анамнез не обтяжений. Щеплення БЦЖ у пологовому будинку. З 1 міс. на штучному вигодуванні. Мати під час вагітності обстежена на TORCH- інфекцію-маркери від'ємні.

Результати. Обговорення

У дівчинки з 3-міс. віку спостерігаються періодичні підйоми температури до фебрильних цифр, з 4-х міс. віку - прояви гепатолієнального синдрому, в аналізі крові - панцитопенія (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфоцитоз). Неодноразово дитина знаходилась на лікуванні у боксованому відділенні для дітей молодшого віку обласної дитячої клінічної лікарні м. Вінниці. Про-

води́лась диференційна діагностика хвороб накопичення (хвороба Гірке, хвороба Помпе, хвороба Німана-Піка), котрі були виключені шляхом проведення ферментодіагностики (рівень хітотриазидози в межах норми) та даними біопсії печінки. Дані стеральної пункції, що була проведена у віці 4 та 8 місяців, вказували на помірне підвищення рівня гістіоцитів та макрофагів з ознаками фагоцитозу. 19.09.2012 року для дообстеження дитина направлена в інфекційно-боксоване відділення для дітей молодшого віку національної дитячої спеціалізованої лікарні "ОХМАТДИТ". При поступленні: стійка лихоманка, наростання гепатоспленомегалії з явищами гіперспленізму, виражена блідість, прояви геморагічного синдрому. 11.10.2012 року на фоні прогресуючого геморагічного синдрому спостерігаються прояви шлункової кровотечі та судомний синдром. Обстеження, що були проведені, виявили гіперхолестеринемію (8,5 ммоль/л), тригліцеридемію (11,2 ммоль/л), підвищення в крові ліпопротеїдів дуже низької щільності (5,15 ммоль/л), наростання в динаміці рівня ферритину (3004 г/л) та зниження рівня фібриногену (0,74-1,83г/л), дані біопсії печінки (лапароскопічна біопсія 8.10.2012 року) - хронічний гепатит, мієлограма - наявність гістіоцитів з фагоцитуючими макрофагами в кістковому мозку. Визначення рівнів гормонів крові показало, що Т4- 2,04 г/л, ТТГ-1,63 г/л. Імунограма: незначне підвищення кількості В-клітин при нормальному рівні вмісту лімфоцитів, помірне зниження натуральних кіллерів і Т-лімфоцитів, без порушення CD4+/CD8+ співвідношення; рівень імуноглобуліну G 9,16 г/л, імуноглобуліну M - 1,14 г/л, імуноглобуліну A 0,76 г/л. Результати дослідження на віруси гепатитів В, С- віруси в крові не виявлені, на групу герпес-вірусів - ДНК HHV6- виявлено, ДНК CMV-результат від'ємний. За даними клінічних проявів та лабораторних обстежень виставлено діагноз гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу. Терапію згідно протоколу HLH-2004 розпочато 19.10.2012 року за місцем проживання у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. Клінічний протокол включав кортикостероїдну терапію (дексаметазон по схемі), введення хіміопрепаратів (етопозид), імуносупресантів (сандімум) та в/в імуноглобулінів. На протязі перших 3 тижнів лікування спостерігалась незначна позитивна динаміка. 10.12.12 року різке погіршення стану за рахунок появи вогнищевої симптоматики. 11.12.12 проведено чергову стеральну пункцію. За даними мієлограми у дитини

відмічається прогресування захворювання (наростання кількості макрофагів та гістіоцитів). 24.12.2012 року дитина переведена на 2 лінію терапії (дексаметазон 1,25мг/м² та екворал 6 мг/кг щоденно, вінбластин 5мг/м² один раз на тиждень. 3.01.13 року різке погіршення стану, дитина у стані коми. Не дивлячись на проведення інтенсивної терапії, 6.01.13 констатовано смерть. Труп дитини було направлено на патологоанатомічне дослідження. Патологоанатомічний діагноз: Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз з ураженням печінки, селезінки, кісткового мозку. Гепатоспленомегалія. Дистрофія паренхіматозних органів. ДВЗ-синдром: шлунково-кишкова кровотеча, дрібно геморагічні інфаркти в печінці та легенях. Вторинна кардіоміопатія. Вакуолізація епітелію кірковою шару наднирників. Акцидентальна інволюція тимусу, 5 фаза. Вторинний гірсутний синдром, ожиріння. набряк та дислокація головного мозку в великий потиличний отвір.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз - рідкісне спадкове або набуте захворювання, при якому клітинна імунна відповідь відбувається шляхом дефектної цитотоксичної активності Т-лімфоцитів і натуральних кіллерів. Його особливістю є неконтрольована активація макрофагів і зумовлений цим нерегульований фагоцитоз клітин крові та їх попередників.

2. ГЛГ об'єднує два різних стани-сімейно-спадковий (первинний) та вторинний, які важко відрізнити один від одного.

3. Клінічно ГЛГ проявляється стійкою лихоманкою, гепатоспленомегалією, цитопенією. Інші, найбільш часті діагностичні ознаки включають: гіпертригліцеридемію, коагулопатію з гіпофібриногенемією, печінкову дисфункцію з підвищенням рівня ферритину та трансаміназ, а також, неврологічні симптоми, що може асоціюватись з підвищеною кількістю білка та плеоцитозом в спинно-мозковій рідині. Рідше спостерігають лімфаденопатію, шкірні висипи.

Наявність важких порушень імунної системи при ГЛГ та несприятливий прогноз захворювання диктує необхідність детального імунологічного обстеження, вивчення морфології клітин кісткового мозку та біохімічних змін, генетичного обстеження дітей з підозрою на ГЛГ.

Список літератури

- Охотникова Е. Н. Меллина К.В и др. Гемофагоцитарний синдром в педиатрической практике. - Здоровье ребенка. - Т. 4, № 13. - 2008. - С. 131-136.
- Haemophagocytic lymphohistiocytosis proposal of the diagnostic algorithm based on perforine excretion / Brusa S., Arico M., Allen M. [et al.] // Br. J. Haematol. - 2002. - Vol. 119, № 1. - P. 180-188.
- Contemporary classification of histiocytic disorders / Favara B.E., Feller A.C., Pauli M. [et al.] // Med. Pediatr. Oncol. - 1997. - № 29. - P. 157-166.
- Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis / N. Grois, D. Prayer, H. Prosch // Brain. - 2005. - № 128. - P. 829-838.
- Haemophagocytic lymphohistio-cytosis in X-linked severe combined immunodeficiency / [Grunebaum E., Zhang J., Dadi H., Roifman C.M.] // Br. J. hematol. - 2000. - № 108(4). - P. 834-837.
- Henter J.I. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society / J.I. Henter, G.Elinder, A. Ost / Semin. Oncol. - 1991. - № 18. - P.

- 29-33.
Hematopoietic stem cell transplantation in 90 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). Results of the HLH-94 study / J.I. Henter, A.C. Horn [et al.] // Blood. - 2002. - № 100. - P.78-85.
- Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation/Henter J.I., Samuelson-Horn A.C., Arico M. [et al.] // Blood. - 2002. - № 100. - P. 2367-2373.
- Haemophagocytic lymphohistio-cytosis due to germline mutations in SH2D1A, the X-linked lympho-proliferative disease gene / Imashuku S., Arico M., Clementi R. [et al.] // Blood. - 2001. - №97. - P. 1131-1133.
- S. Imashuku Occurrence of haemophagocytic lymphohistiocytosis at less than 1 year of age: analysis of 96 patients / S. Imashuku // Eur. J. Pediatr. - 2005. - № 164. - P. 315-319.
- An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder / [Jordan M.B., Hildeman D., Kappler J., Marrack P.] // Blood. - 2004. - № 104. - P. 735-743.
- Cytotoxicity mediated by T cells and natural killer cells is greatly impaired in perforin-deficient mice / D. Kagi // Nature. - 1994. - № 369. - P. 31-37.
- Iron loading and erythrophagocytosis increase ferroportin 1 (FPN1) expression in J774 macrophages / [Knutson M.D., Vafa M.R., Haile D.J., Wessling-Resnick M.] // Blood. - 2003. - № 102. - P. 4191-4197.
- Ramanan A.V. Macrophage activation syndrome - what's in a name! / A.V. Ramanan, R. Schneider // J. Rheumatol. - 2003. - №30. - P. 2513-2516.
- The enigma of sepsis / N.C. Riedemann, R.F. Guo, P.A. Ward // J. Clin. Invest. - 2003. - № 112. - P. 460-467.
- Stephan Ladisch The Histiocytoses / Stephan Ladisch, Elaine S. Jaffe // Principles and Practice of Pediatric Oncology. - 2006. - P. 768-785.

Фурман В.Г.

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ - КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ПЕДИАТРИИ

Резюме. Рассмотрены особенности клинического течения гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Установлено, что данный синдром сопровождается лихорадкой, гепатолиенальным синдромом, изменениями в анализе крови в виде панцитопении, отклонением от нормы биохимических показателей: снижение уровня триглицеридов, фибриногена, повышением уровня ферритина, а также наличием гистиоцитов с гемофагоцитирующими макрофагами в костном мозге.

Ключевые слова: дети, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Furman V.G.

HAEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS - CLINICAL SAMPLE IN PEDIATRICS PRACTICE

Summary. Examined clinical features haemophagocytic lymphohistiocytosis. It was established that the syndrome is accompanied by fever, Banti's syndrome, changes in the blood such as pancytopenia, abnormal biochemical parameters: reduction of triglycerides, fibrinogen, increased levels of ferritin, as well as the presence of histiocytes with macrophages in the bone marrow.

Key words: Children, haemophagocytic lymphohistiocytosis.

Стаття надійшла до редакції 13.03.2015 р.

Фурман В.Г. - кафедра педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова