

**Tytuł:** Propozycja standardu diagnostyczno-terapeutycznego dla dzieci z podejrzeniem pierwotnego lub wtórnego zespołu hemofagocytarnego w oparciu o doświadczenia Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie / The proposal of diagnostic and therapeutic standard in children suspected of genetic or secondary haemophagocytic syndrome based on the experience of Children’s Memorial Health Institute in Warsaw

**Słowa kluczowe:** zespół aktywacji makrofaga gorączka o nieustalonej etiologii hepatosplenomegalia ostra niewydolność wątroby przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych zespół hemofagocytarny

**Keywords:** acute liver insufficiency haemophagocytic syndrome fever of unknown origin (FUO) hepatosplenomegaly haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) macrophage activation syndrome

**Autorzy:**

Olga Rutynowska-Pronicka - Klinika Onkologii IP-CZD

Dariusz Rokicki - Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii IP-CZD

Bożenna Dembowska-Bagińska - <p>Klinika Onkologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa</p>

Barbara Piłtosa - Pracownia Zgodności Tkankowej IP-CZD

Wiesława Grajkowska - Zakład Patomorfologii IP-CZD

Katarzyna Witulska - Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii IP-CZD

Beata Wolska-Kuźnierz - <p>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii IP-CZD</p>

Maciej Pronicki - Zakład Patomorfologii IP-CZD

Danuta Perek - Klinika Onkologii IP-CZD

Ewa Bernatowska - <p>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii IP-CZD</p>

Anna Wieteska-Klimczak - Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Piotr Gietka - Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. Eleonory Richter, Warszawa

Sylwester Prokurat

Janusz B. Ksiżyk - <p><em>Klinika Pediatrii Żywienia i Chorób Metabolicznych w Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa</em></p> <p> </p>

Marek Migdał

Piotr Socha - <p>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa</p>

Irena Jankowska - <p>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa</p>

### Streszczenie:

Zespół hemofagocytarny (HS) to rzadkie, zagrażające życiu schorzenie, będące skutkiem wrodzonego lub nabytego upośledzenia aktywności cytotoksycznej komórek NK i limfocytów T cytotoksycznych (CTL), prowadzącego do hipercytokinemii, naciekania narządów przez CTL i nadmiernego pobudzenia makrofagów. Głównymi objawami HS są: utrzymująca się ponad 7 dni gorączka, powiększenie wątroby i/lub śledziony oraz bi- lub pancytopenia we krwi obwodowej. Do typowych objawów laboratoryjnych należą: hiperferrytynemia, hipertriglicerydemia, hipertransaminazemia i hipofibrinogenemia. Hemofagocytoza – charakterystyczny objaw morfologiczny, bywa nieobecna w wczesnej biopsji szpiku lub w zaochonnego. HS obejmuje postaci pierwotne, związane z defektem genetycznym lub blokami metabolicznymi, oraz wtórne, związane z zakażeniami, nowotworami i chorobami autoagresywnymi. Czynnikiem wyzwalającym zarówno pierwotny, jak i wtórny HS są najczęściej zakażenia wirusowe, zwłaszcza EBV i CMV, dlatego też potwierdzenie aktywnego zakażenia nie wyklucza pierwotnego HS, jakim jest rodzinny zespół hemofagocytarny (FHL). Pierwsze objawy FHL obserwowane są zwykle poniżej 2. r.ż., ale opisano także chorych nastoletnich i młodych dorosłych. Wtórne HS występują w każdym wieku. Pomimo istnienia algorytmów diagnostycznych dla HS, ustalenie właściwej diagnozy we wczesnych stadiach choroby jest wciąż trudne, zwłaszcza u dotychczas zdrowych dzieci starszych. Rokowanie w nieleczonym HS jest złe. Obecnie zaleca się terapię według protokołu HLH-2004, opartym na stosowaniu etopozyny, glikokortykosteroidów, cyklosporyny A i metotreksatu. W przypadkach pierwotnego HS oraz opornych na leczenie wtórnych HS leczeniem docelowym jest przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych.

### Abstract:

Haemophagocytic syndrome (HS) represents a rare, life-threatening condition, caused by congenital or acquired defect in cellular cytotoxicity that leads to uncontrolled hypercytokinaemia and infiltration of different organs with cytotoxic T-lymphocytes and hyperactivated macrophages. Cardinal symptoms include prolonged fever, hepatosplenomegaly and duo- or pancytopenia. Among biochemical aberrations there are elevated serum ferritin, hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia. Morphological hallmark – haemophagocytosis, observed in hyperactivated macrophages, may not be found in the initial bone marrow smears or lymph node examination. HS is divided into primary HS caused by genetic defects or inborn errors of metabolism, and secondary HS due to infections, neoplasms and autoaggressive diseases. Because both, primary and secondary HS, are most often triggered by infection, especially by EBV or CMV, the presence of infection does not exclude primary forms of HS, such as familial haemophagocytic syndrome (FHL). The onset of FHL is most common below 2 years of age, but it has been also reported in teenagers and young adults. Secondary HS has been found in all ages. Although diagnostic guidelines have been developed, it still remains difficult to establish the diagnosis of HS in its early stages, especially in older children who have been healthy before. The prognosis in untreated HS is poor. Therapeutic management is based on protocol HLH-2004, including the use of etoposide, glucocorticosteroids, cyclosporine A and methotrexate. In primary HS and therapy-resistant secondary HS, the last step of treatment, after achievement of complete or partial remission, is haematopoietic stem cell transplantation.