



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова»



СНК кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии ПФ

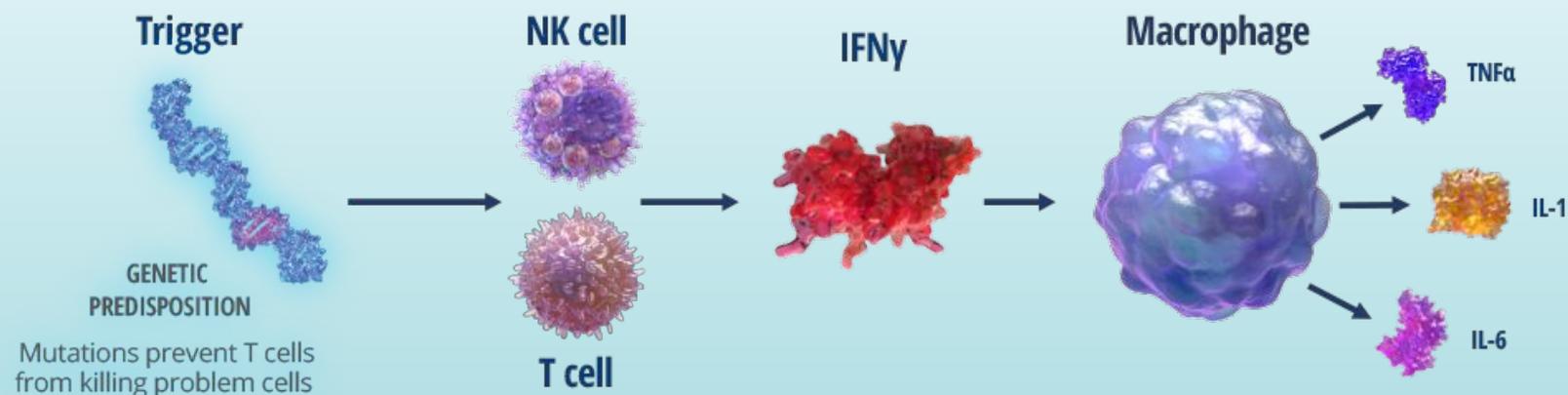
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Выполнила: студентка 6 курса группы
2.6.03 в Банколе В.А.
Руководитель: д.м.н. Румянцева Ю.В.

Москва, 2020

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

жизнеугрожающий синдром, включающий спектр заболеваний, которые характеризуются неконтролируемой и постоянной активацией цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток и макрофагов, что приводит к развитию системной воспалительной реакции



Актуальность

- Инициация аберрантного иммунного ответа с появлением симптомов, имитирующих сепсис
- Масштабы воспаления развитие опасного для жизни состояния
- Отсутствие патогномоничных симптомов
- Трудности в диагностике
- Неблагоприятный прогноз



Исторические данные и эволюция ВЗГЛЯДОВ

ГЛГ встречается у пациентов любой возрастной категории!

Scott&Robb-Smith –
описание ребенка с
гистиоцитарным
медулярным
ретикулёзом



1939 г.

Farquhar & Claireaux
подтверждение
гипотезы о
наследственной
природе

1952 г.

Разработка новой
классификации с
включением
вторичных форм ГЛГ

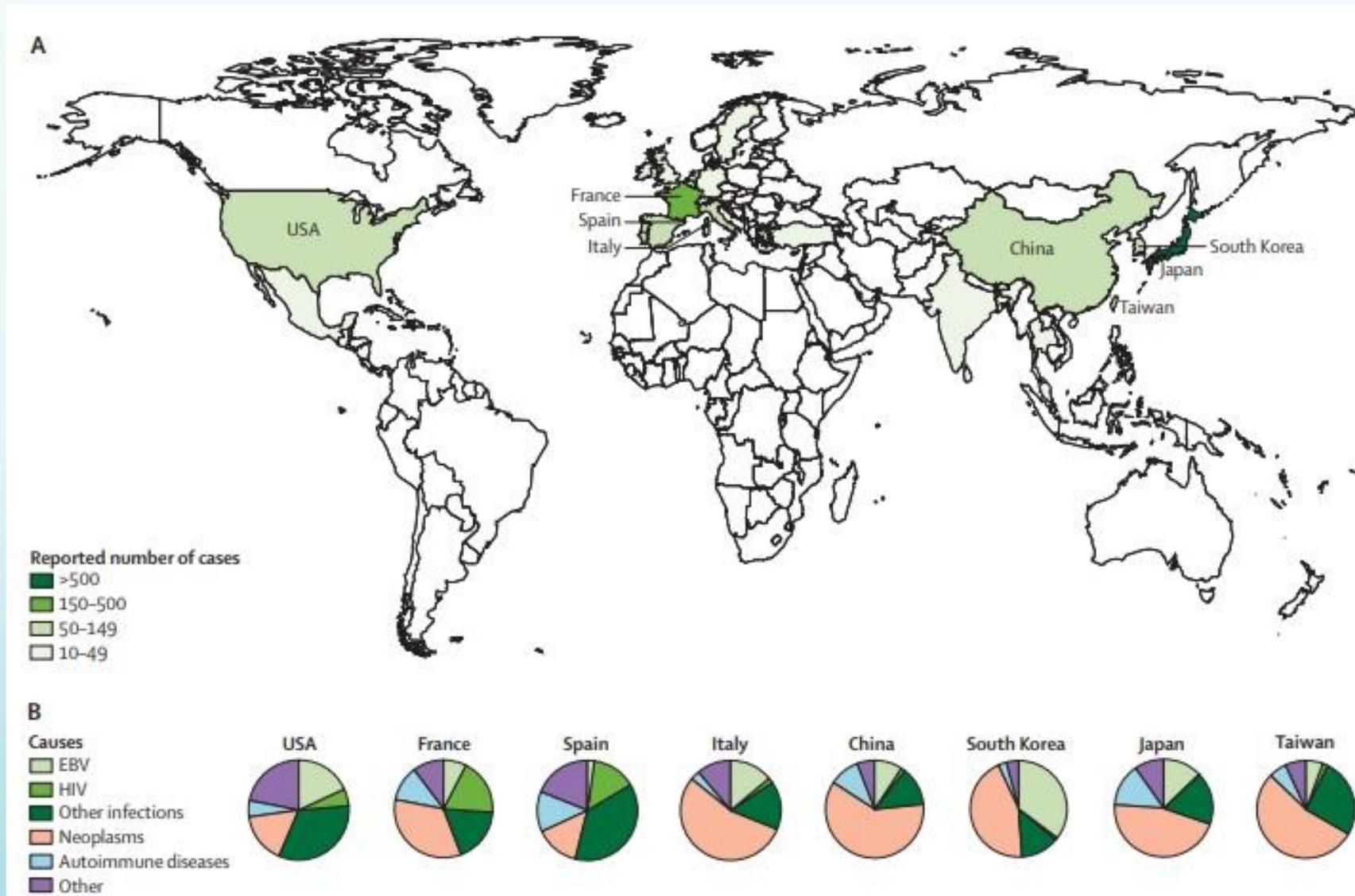
2000 г.

2020 г.



Эпидемиология

Оцениваемая частота встречаемости у взрослых 1:800 000, у детей – 1:1 000 000



Эпидемиология

Population Group or Disease Subtype	Common Gene Mutations
White	<i>STXBP2</i> <i>PRF1</i> <i>UNC13D</i>
Hispanic	<i>PRF1</i> <i>UNC13D</i>
Black	<i>PFR1</i>
Gulf region	<i>PRF1</i> <i>STXBP2</i> <i>UNC13D</i>
Hereditary/familial ¹⁰	FHL loci (FHL1, FHL2, FHL3, FHL4, FHL5), <i>GS2</i> , <i>HPS2</i> , <i>XLP1</i> , <i>XLP2</i> , <i>BLOC1S6</i> , <i>CD27</i> , <i>ITK</i> , <i>LYST</i> , <i>MAGT1</i> , <i>SLS7A7</i> , <i>XIAP</i>
Juvenile arthritis, macrophage activation syndrome ¹¹	<i>LYST</i> <i>MUNC13-4</i> <i>STXBP2</i>

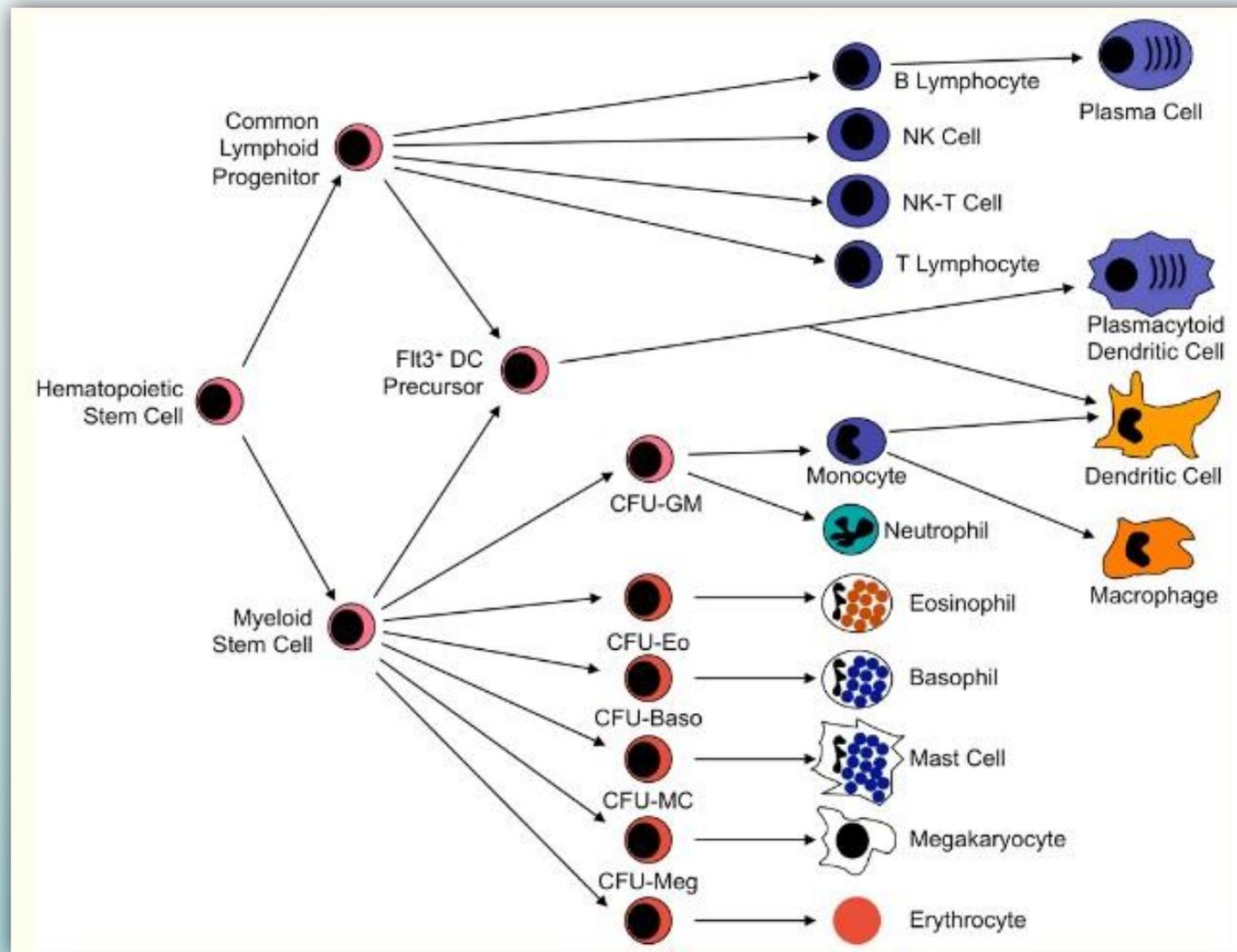
- Этническая предрасположенность?
- Чаще у мужчин
- Средний возраст манифестации – 50 лет
- 1 на 2000 случаев госпитализации

Данные по эпидемиологии у детей

Публикация	Количество пациентов, включенных в исследование	Оцениваемая частота встречаемости
Niece, J. A. et al. (2010). Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: Observations on ethnicity and race. <i>Pediatric Blood & Cancer</i> , 54(3), 424–428.	70 (1992-2007)	1:100 000 (средний возраст на момент постановки диагноза – 1,8 л.)
Ishii, E. et al. (1998). Clinical and epidemiologic studies of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> , 30(5), 276–283.	43 (1986-1995)	3,42:1 000 000
Henter JI et al. (1991). Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. <i>Acta Paediatr. Scand.</i> 80:428–35	32 (1971-1986)	1,2:1 000 000

Актуальная оцениваемая частота встречаемости 1-225 : 300 000 новорожденных

Модель гемопоэза



Иммунитет

Врожденный

Моноциты/макрофаги,
дендритные клетки, гранулоциты,
NK-клетки, эозинофилы, тучные
клетки, NKT, B1-лимфоциты

PRP (Toll,
NOD, RIG)

Адаптивный

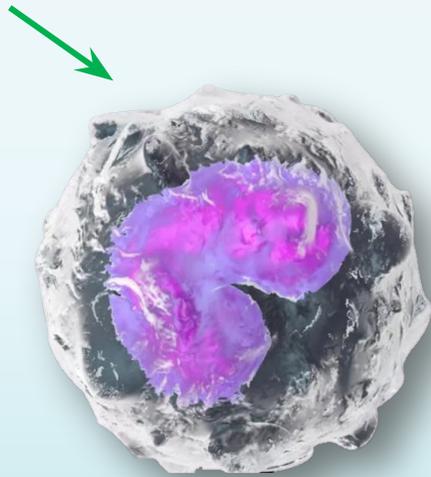
Субпопуляции Т- и В-лимфоцитов

TCR, BCR

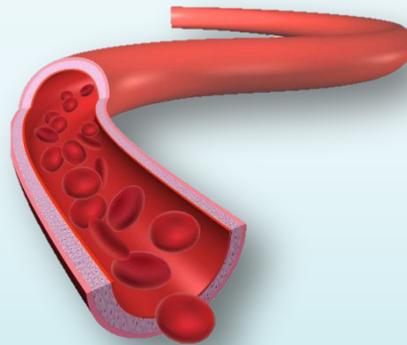
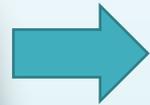
Антиген

Моноциты

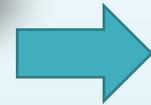
ГМ-КСФ
М-КСФ



Глюкокортикостероиды



Системный кровоток
(2-3 дня)



Дендритные
клетки, тканевые
макрофаги
(гистиоциты)

Ткани организма

Макрофаги



Ключевые функции: фагоцитоз, презентация АГ, регуляторная (цитокины и хемотаксические факторы)

Лимфоциты



Т-хелперы

Распознавание АГ, направление дифференцировки клеток-эффекторов

Регуляторные Т-лимфоциты

Супрессия аутоагрессивных клонов, формирование толерантности

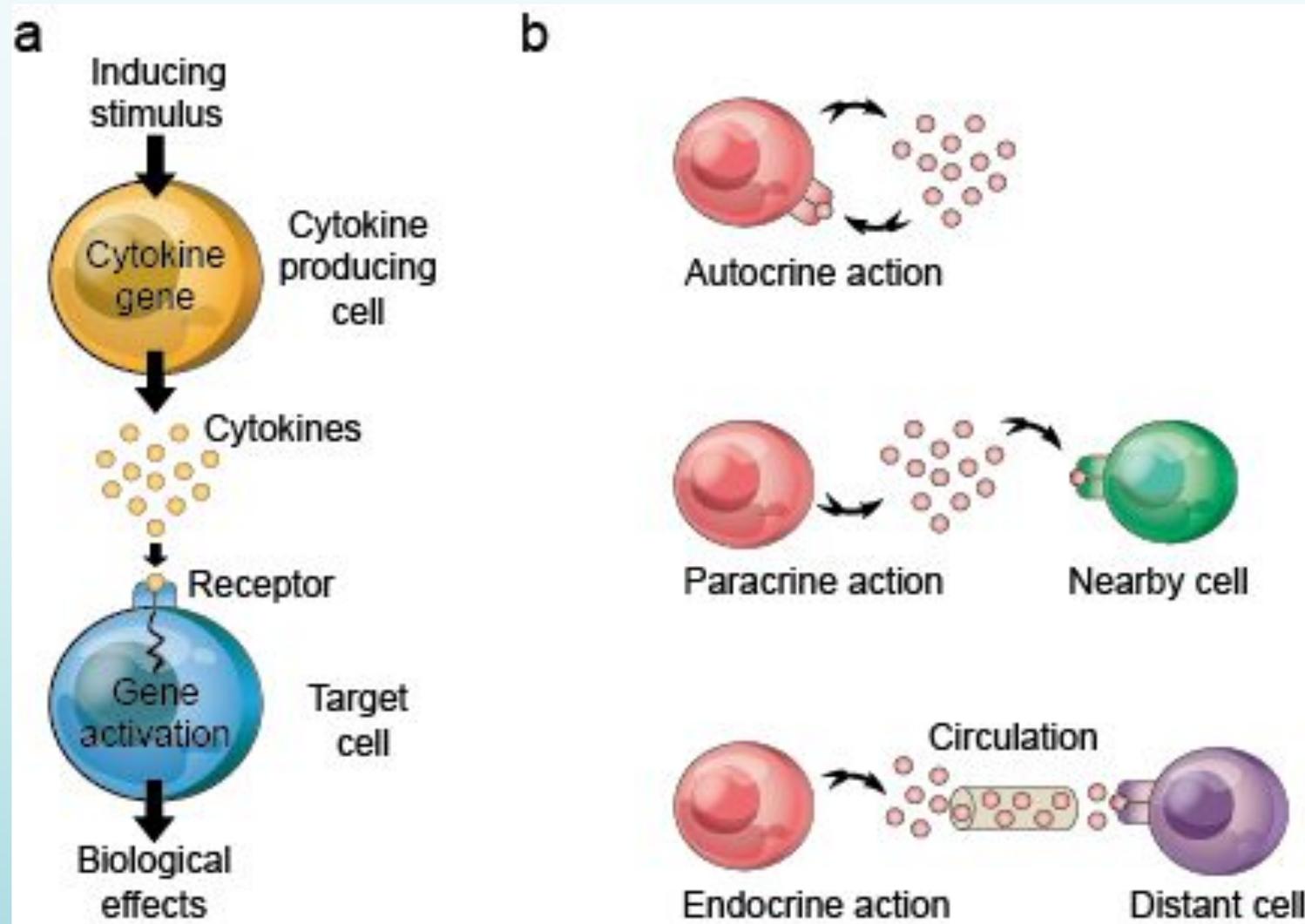
Т-киллеры

Уничтожение клеток

В-лимфоциты

Элиминация внеклеточных инфекционных агентов

Цитокин-опосредованная регуляция



Виды цитокинов

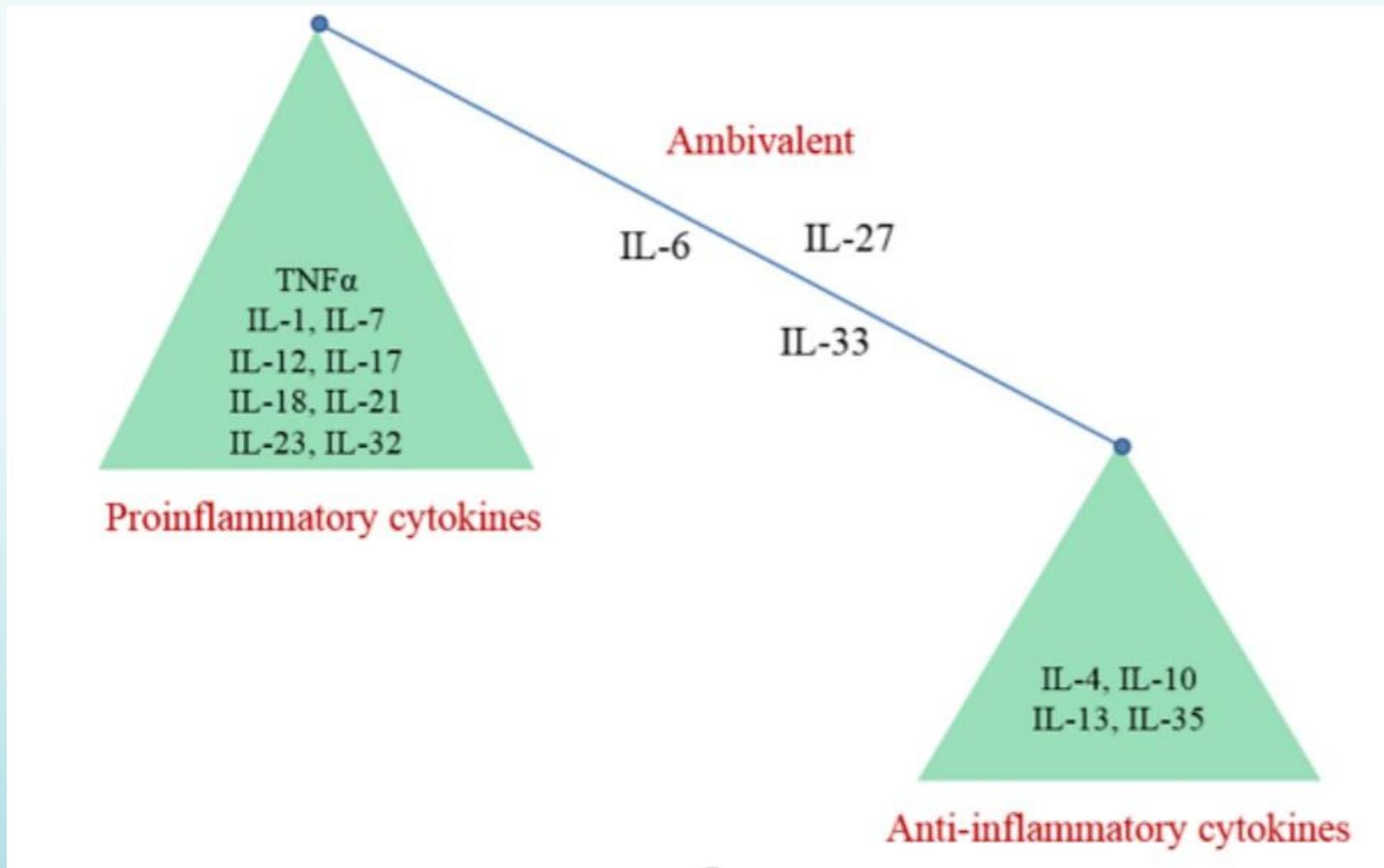
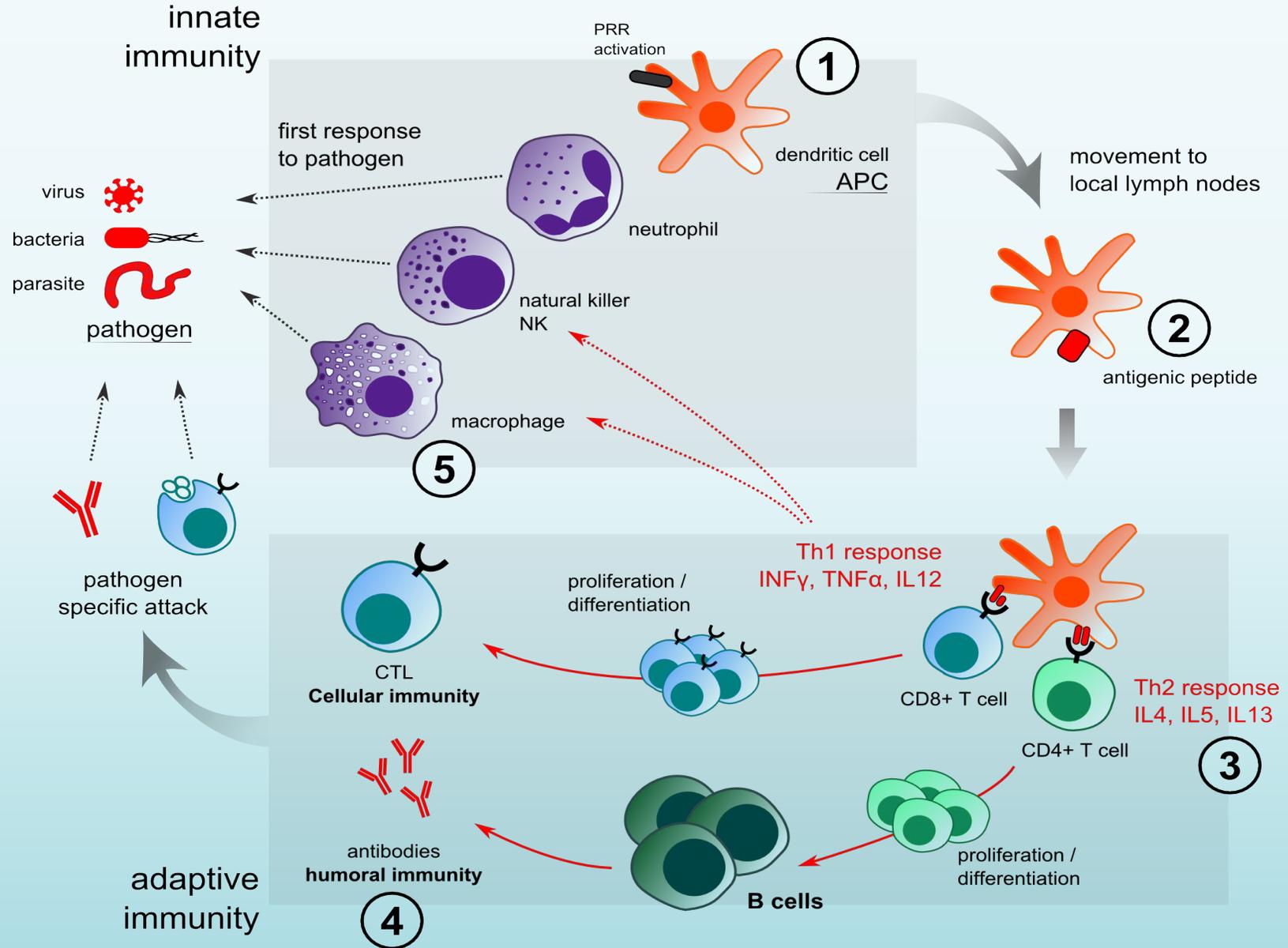
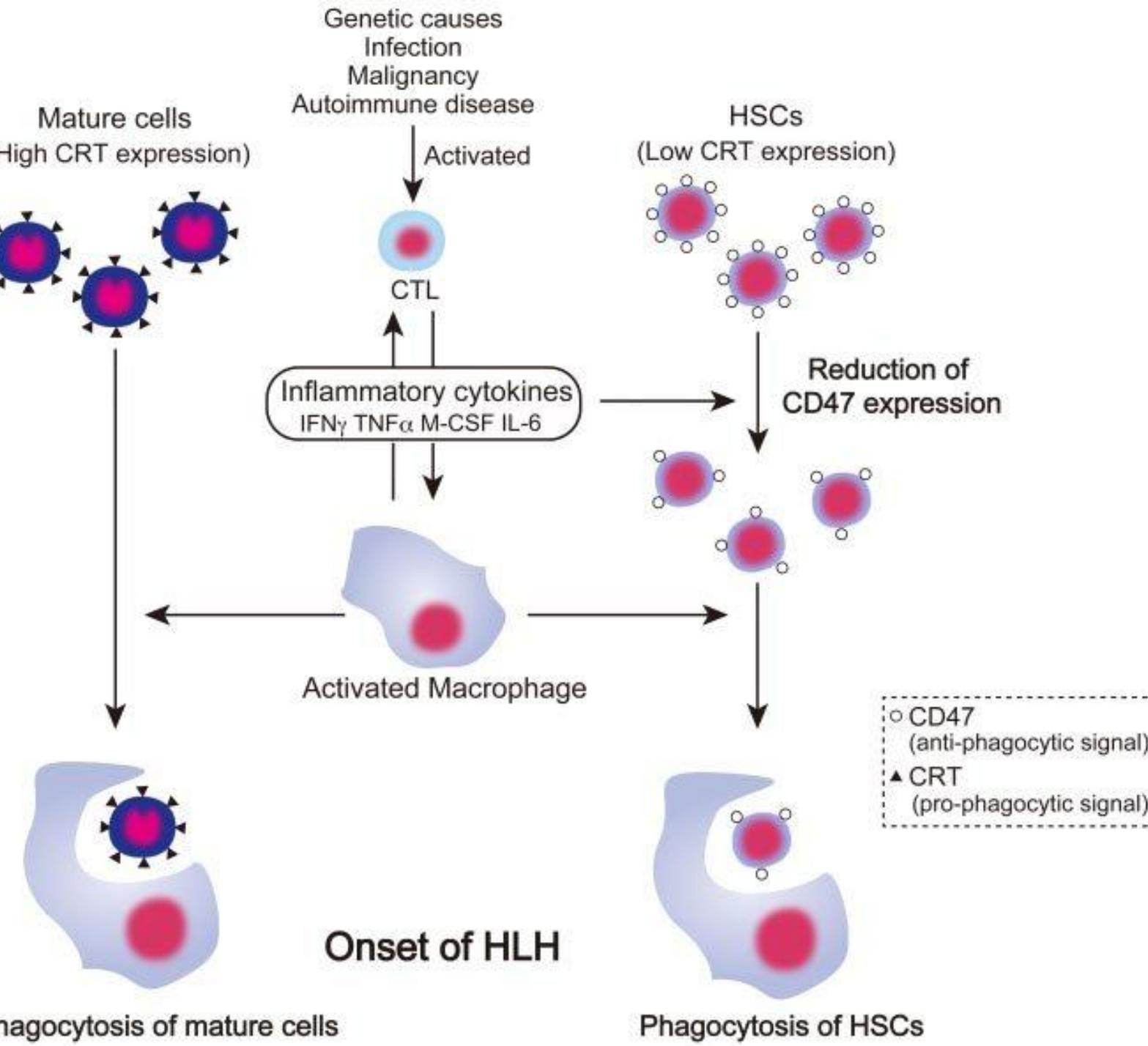


Схема реализации иммунного ответа



Возможная модель патогенеза



Kuriyama T., et al. Engulfment of hematopoietic stem cells caused by down-regulation of CD47 is critical in the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. 2012 r

Гиперцитокинемия

IL-10

sIL2R

IFN- γ

TNF

IL-6



IL-1 β

IL-2

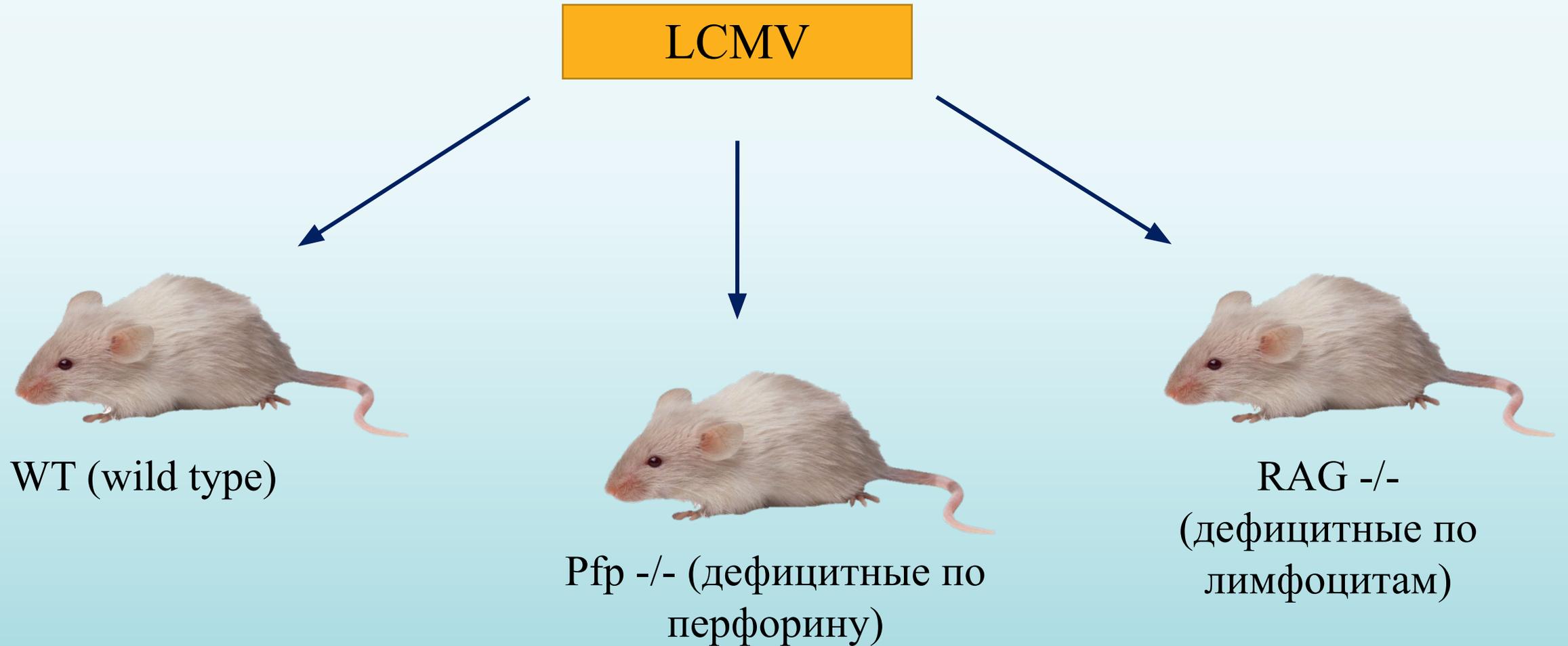
IL-12

IL-16

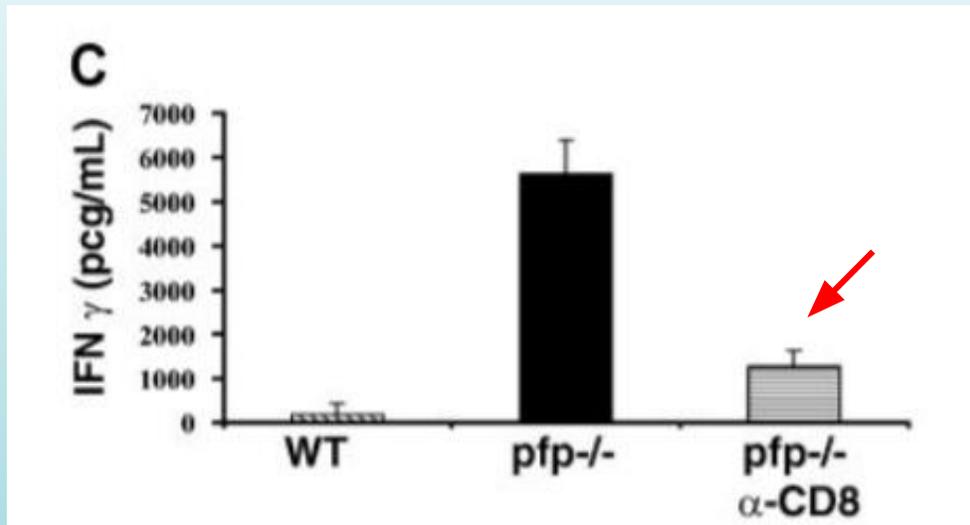
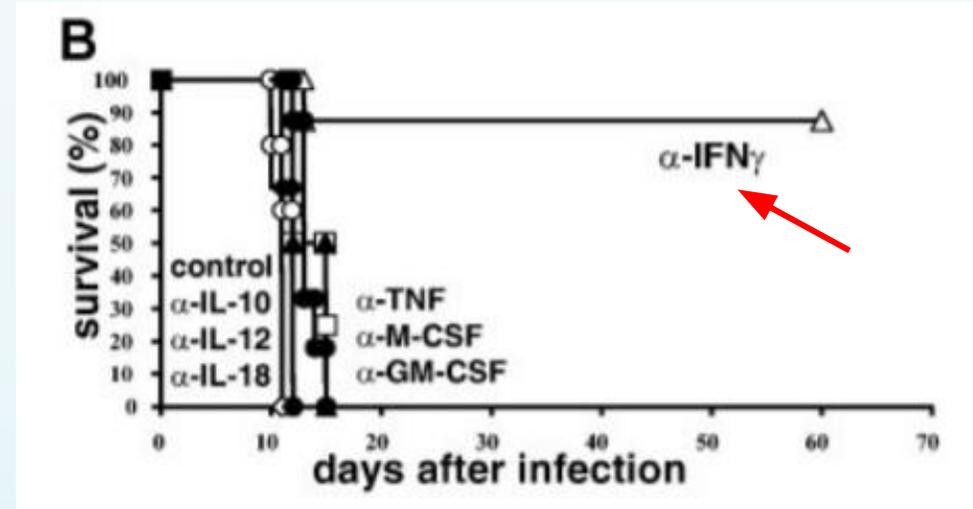
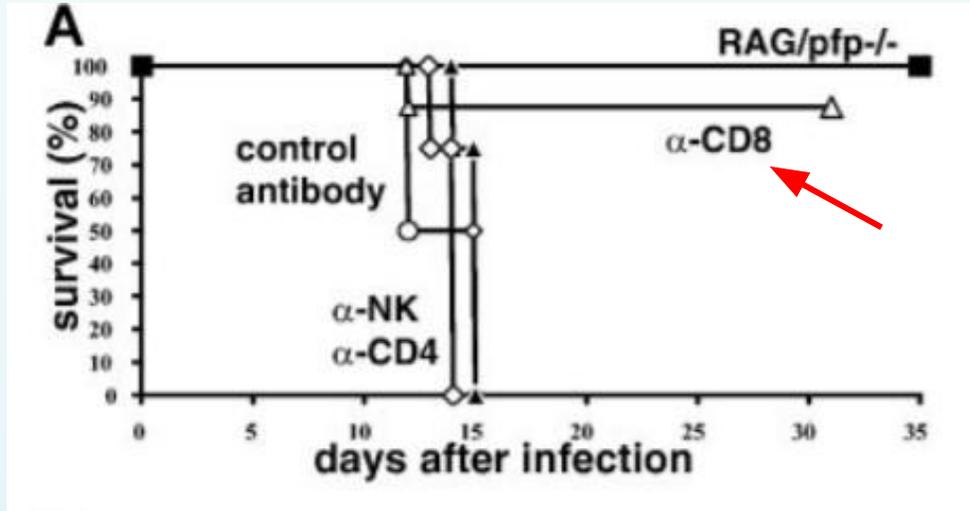
IL-18

Механизм подавления функции активированных клеток неадекватен!

Экспериментальная модель ГЛГ (Jordan, M. B et al, 2004)



Результаты исследования



Ключевое звено
патогенеза - \uparrow CD8 и
ИФН γ

Место ГЛГ в структуре гистиоцитозов

L (связанные с
клетками Лангерганса)

C (кожные, слизисто-
кожные гистиоцитозы)

M (злокачественные
гистиоцитозы)

R (болезнь Розаи-
Дорфмана)

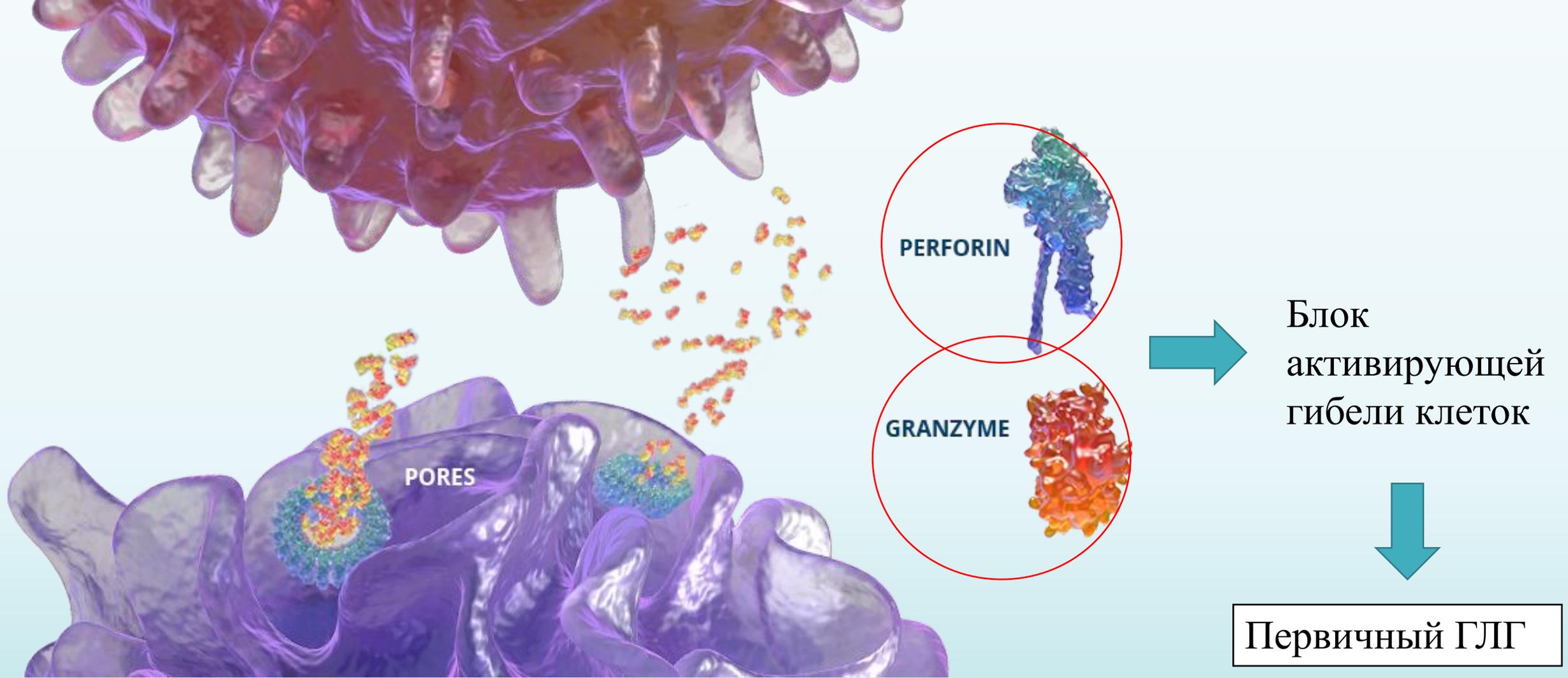
H (гемофагоцитарный
лимфогистиоцитоз
+ синдром активации
макрофагов)

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз



Первичный (вызван
генетическими
дефектами)

Вторичный (на фоне
имеющегося
заболевания)



PERFORIN

GRANZYME

PORES

Блок
активирующей
гибели клеток

Первичный ГЛГ

Нарушения экзоцитоза
образованных гранул на
различных этапах

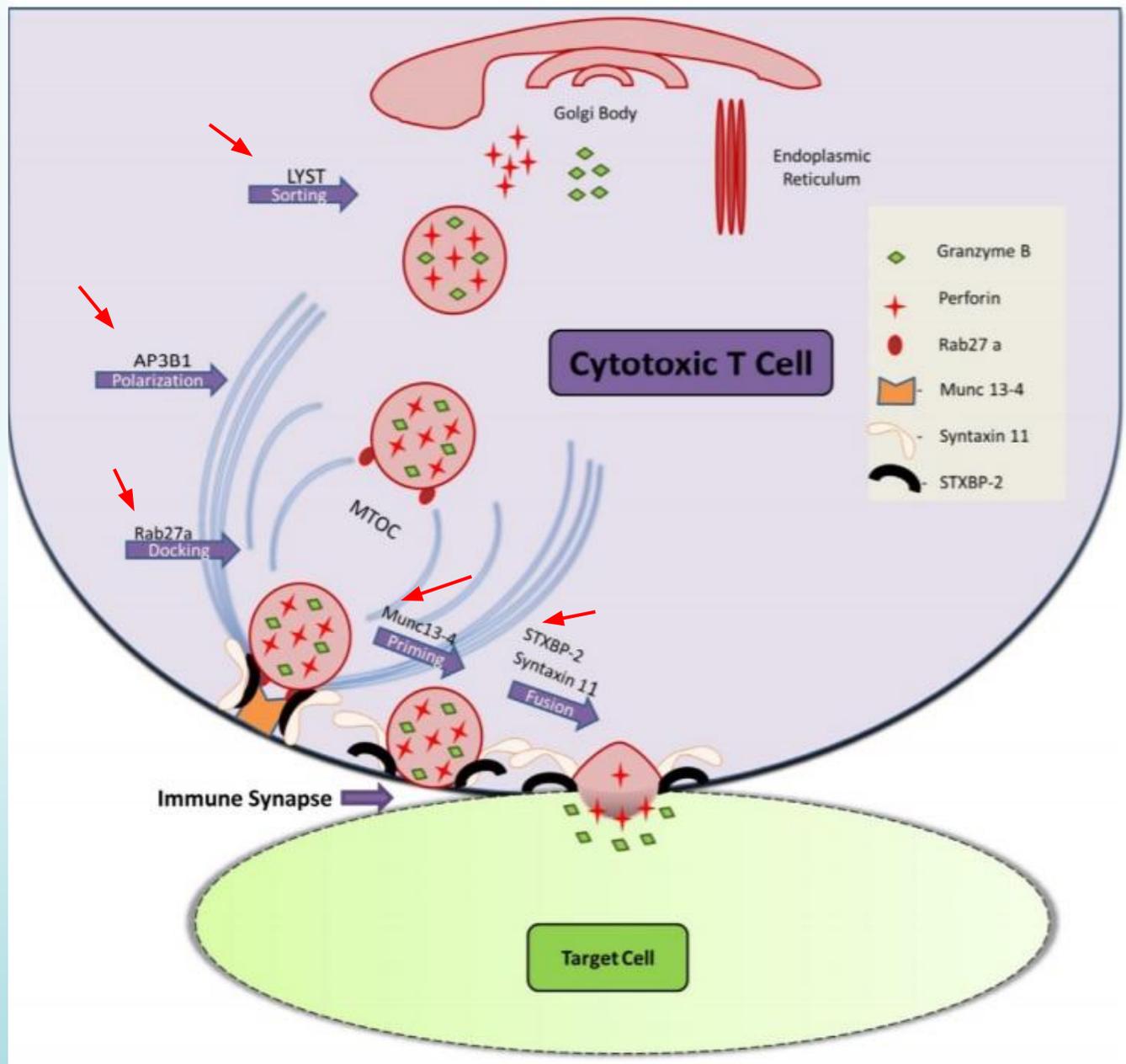
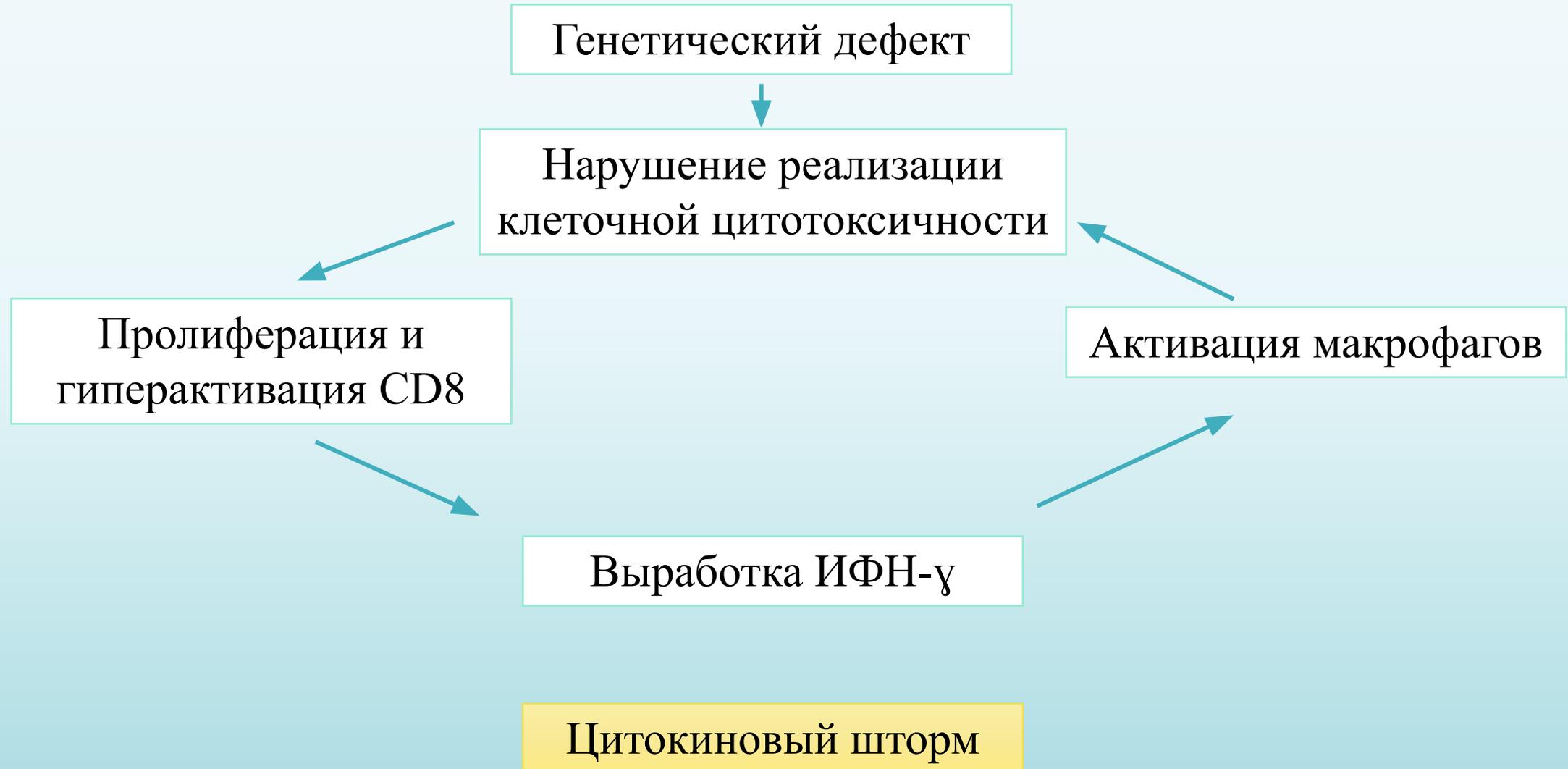


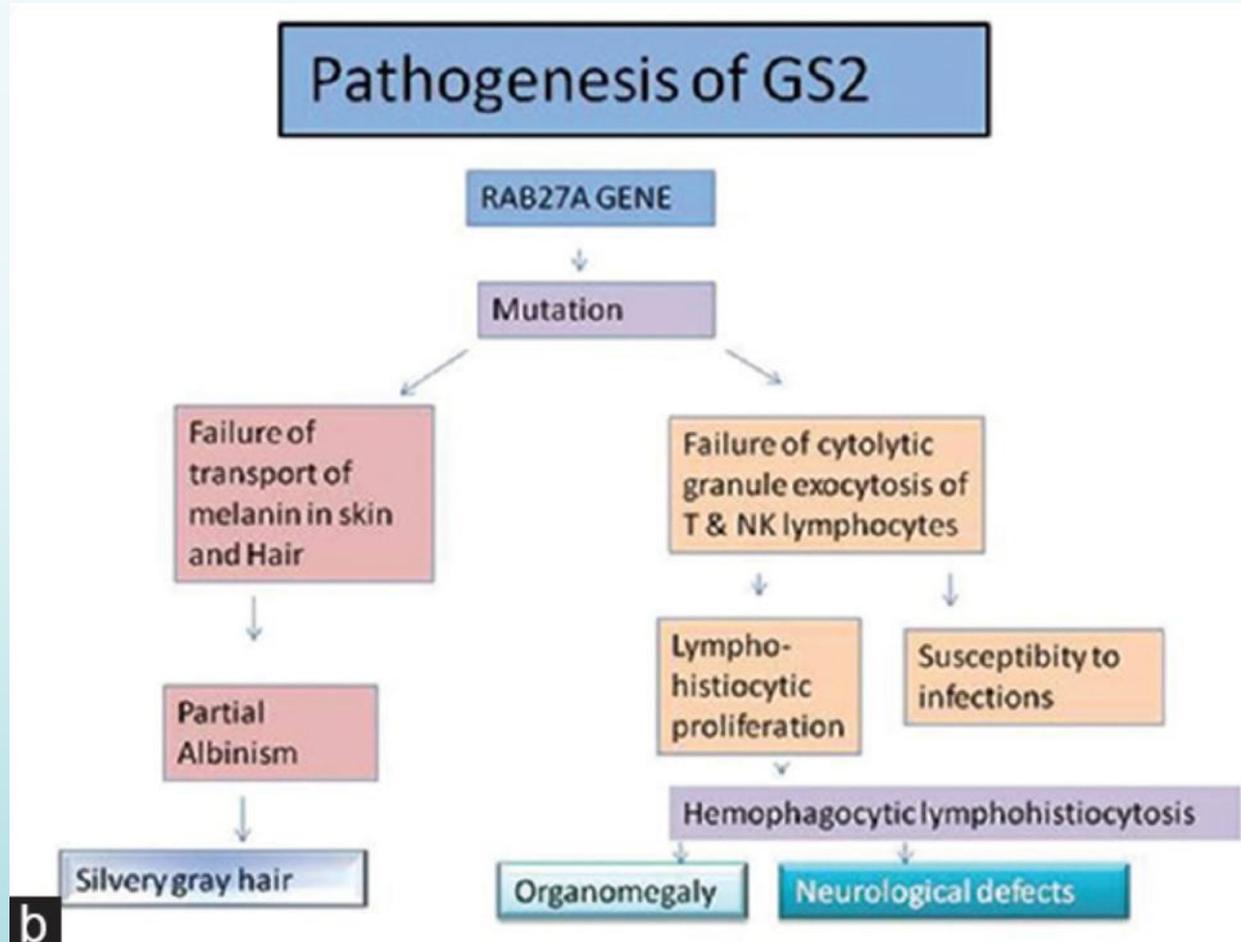
Схема патогенеза первичного ГЛГ



Генетические заболевания, ассоциированные с первичным ГЛГ

HLH type	Defective gene	Function	Notable clinical findings
Familial HLH type 2	<i>PRF1</i>	Pore formation	No notable clinical findings
Familial HLH type 3	<i>UNC13D</i>	Vesicle priming	Increased incidence of CNS involvement
Familial HLH type 4	<i>STX11</i>	Vesicle fusion	Mild, recurrent HLH; colitis
Familial HLH type 5	<i>STXBP2</i>	Vesicle fusion	Colitis; hypogammaglobulinemia
Syndromes			
GrisCELLI syndrome type 2	<i>RAB27A</i>	Vesicle docking	Partial albinism; silvery-gray hair
Chediak-Higashi syndrome	<i>LYST</i>	Vesicle trafficking	Partial albinism; bleeding tendency; recurrent pyogenic infection
Hermansky-Pudlak syndrome type 2	<i>AP3B1</i>	Vesicle trafficking	Partial albinism; bleeding tendency; immunodeficiency
EBV-driven			
X-linked lymphoproliferative disorder type 1 (XLP-1)	<i>SH2D1A</i>	T cells, NK cells, and NK T cell signaling	Hypogammaglobulinemia; lymphoma
X-linked lymphoproliferative disorder type 2 (XLP-2)	<i>BIRC4</i>	Signaling pathways involving nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells	Mild, recurrent HLH; colitis
IL2-inducible T cell kinase deficiency	<i>ITK</i>	Signaling in T cells	Hodgkin lymphoma
CD27 deficiency	<i>CD27</i>	Lymphocyte costimulatory molecule	Combined immunodeficiency
X-linked immunodeficiency with magnesium defect (XMEN)	<i>MAGT1</i>	T cell activation via T cell receptor	Combined immunodeficiency; chronic viral infections; lymphoma

Синдром Грисцелли 2 типа

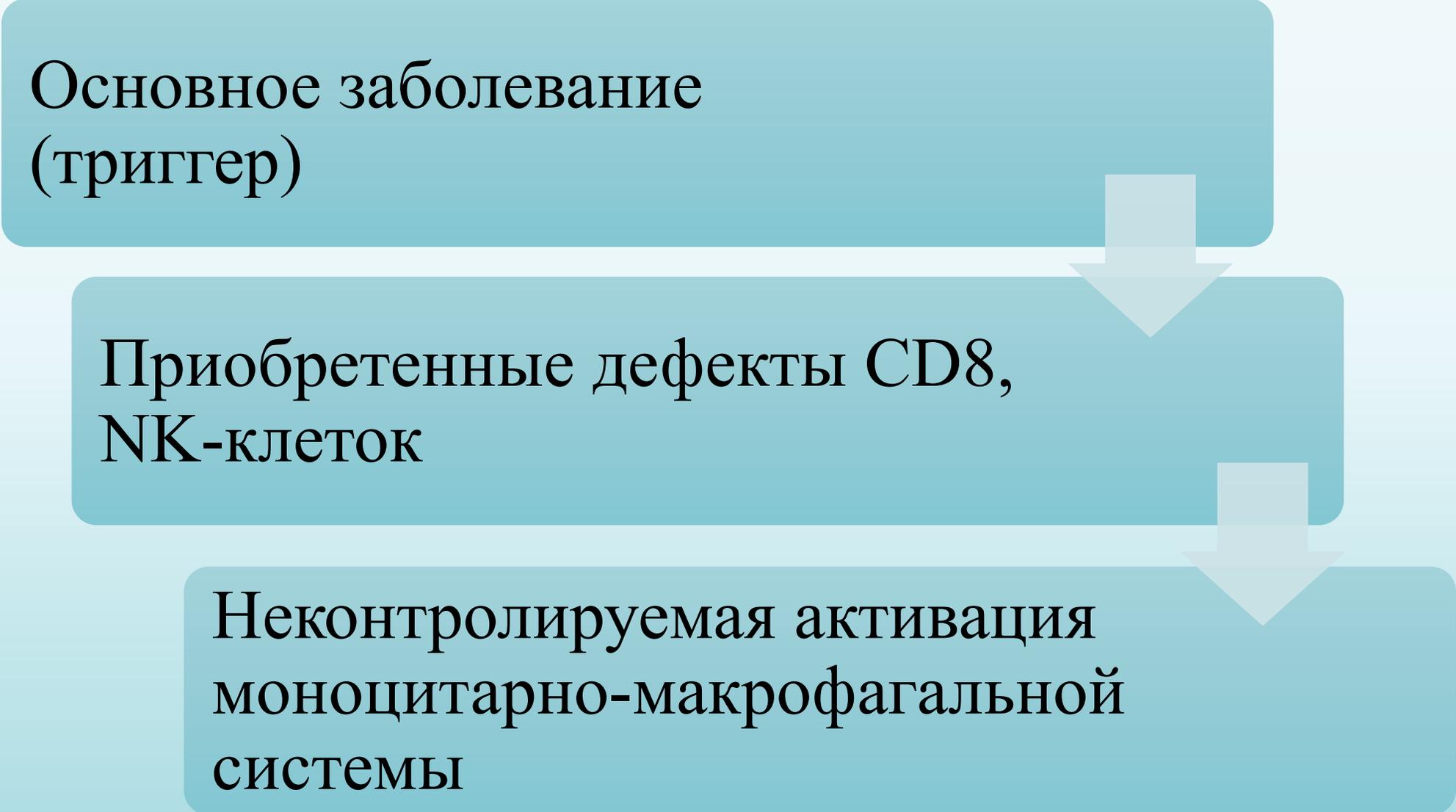


Наиболее распространенные триггеры вторичного ГЛГ

Viruses	Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, parvovirus, herpes simplex virus, varicella-zoster virus, measles virus, human herpesvirus 8, influenza A virus (H1N1), parechovirus, HIV
Bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i> , Campylobacteraceae, Legionellaceae, <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , Bartonellaceae
Fungi	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Candida sp</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>
Parasites	<i>Leishmania sp</i> , <i>Plasmodium sp</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Babesia microti</i>
Hematologic malignancies	Peripheral T-cell/natural killer cell lymphomas, anaplastic large cell lymphoma, acute lymphocytic leukemia, Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, acute erythroid leukemia
Nonhematologic malignancies	Prostate and lung cancer, hepatocellular carcinoma
Macrophage activation syndrome	Systemic-onset juvenile arthritis, systemic lupus erythematosus, Kawasaki disease
Drug reaction with eosinophils and systemic symptoms	Allopurinol, anticonvulsants (especially carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin), ceftazidime, sulfonamides

Схема патогенеза вторичного ГЛГ

Основное заболевание
(триггер)



```
graph TD; A[Основное заболевание (триггер)] --> B[Приобретенные дефекты CD8, NK-клеток]; B --> C[Неконтролируемая активация моноцитарно-макрофагальной системы];
```

Приобретенные дефекты CD8,
NK-клеток

Неконтролируемая активация
моноцитарно-макрофагальной
системы

Роль генетических дефектов в развитии вторичного ГЛГ

Мутации в генах,
приводящие к семейному
ГЛГ (10-15%)

Гипоморфные
мутации (5-10%)

Миссенс-мутации*



Инфекционные агенты как причина ГЛГ

31% случаев ГЛГ связан с инфекцией*

Вирусы

- семейство Herpesviridae (EBV!, ЦМВ, ВПГ 1 и 2 типа, вирус ветряной оспы, 6 и 8-го типов)
- вирусы геморрагической лихорадки (денге, Эбола, Крым-Конго)

Бактерии

- Rickettsia, H. pylori, Morganella spp., Staphylococcus epidemidis, Klebsiella spp., Clostridium difficile, M. tuberculosis, St. pneumoniae

Грибы

- Histoplasma, Aspergillus spp.

Простейшие

- Plasmodium, Leishmania, Babesia

Ретроспективное
многоцентровое
исследование Schram et al
(2015)

Infection	22 (33)
Viral	16 (24)
EBV	6 (9)
CMV	6 (9)
VZV	1 (1)
HIV	1 (1)
Adenovirus	1 (1)
Influenza A	1 (1)
HCV	1 (1)
HBV	1 (1)
HHV6	1 (1)
Bacterial	6 (9)
Helicobacter Pylori	1 (1)
Morganella bacteraemia	1 (1)
Staph Epidermidis bacteraemia	1 (1)
Klebsiella bacteraemia	1 (1)
Clostridium difficile	1 (1)
Tuberculosis bacteraemia	1 (1)
Streptococcus Pneumoniae Pneumonia	1 (1)
Fungal	2 (3)
Aspergillus	2 (3)
Parasite	2 (3)

Злокачественные новообразования

Структура злокачественных новообразований у пациентов с ГЛГ



Синдром активации макрофагов на фоне аутоиммунных заболеваний

HLH associated with defined rheumatologic conditions (macrophage activation syndrome)

HLH associated with systemic onset juvenile idiopathic arthritis

HLH associated with adult-onset Still disease

HLH associated with systemic lupus erythematosus

HLH associated with vasculitis

HLH associated with other defined autoimmune conditions

HLH associated with an undefined autoimmune condition

↓ функции NK-клеток
↓ экспрессии перфорина
↑sIR2, CD163



Продукция активированных макрофагов

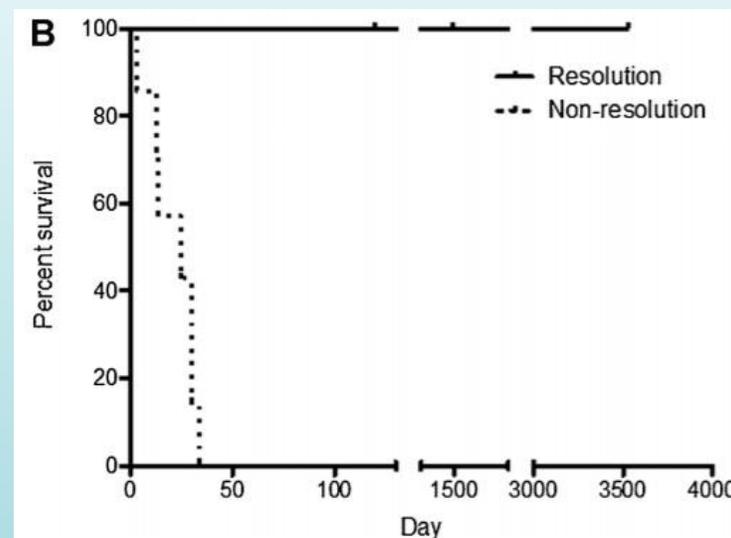
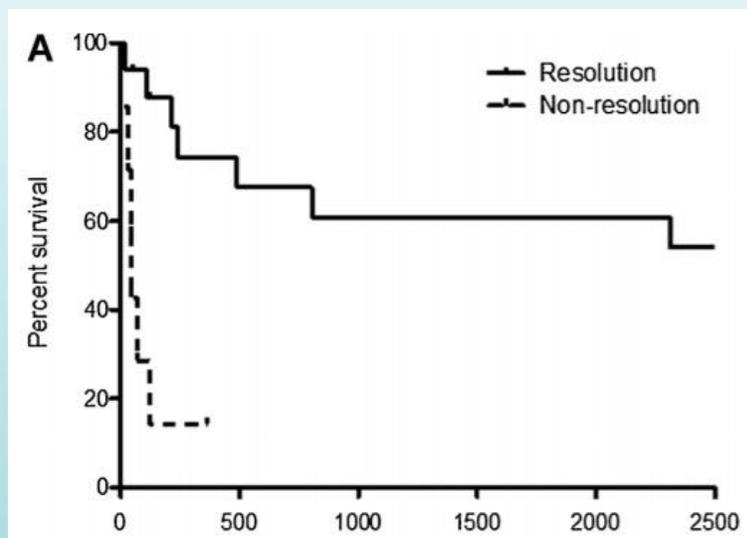
ГЛГ ассоциированный с ТГСК

Pediatr Blood Cancer. 2012 Jul 15;59(1):110-4. doi: 10.1002/pbc.23384. Epub 2011 Oct 28.

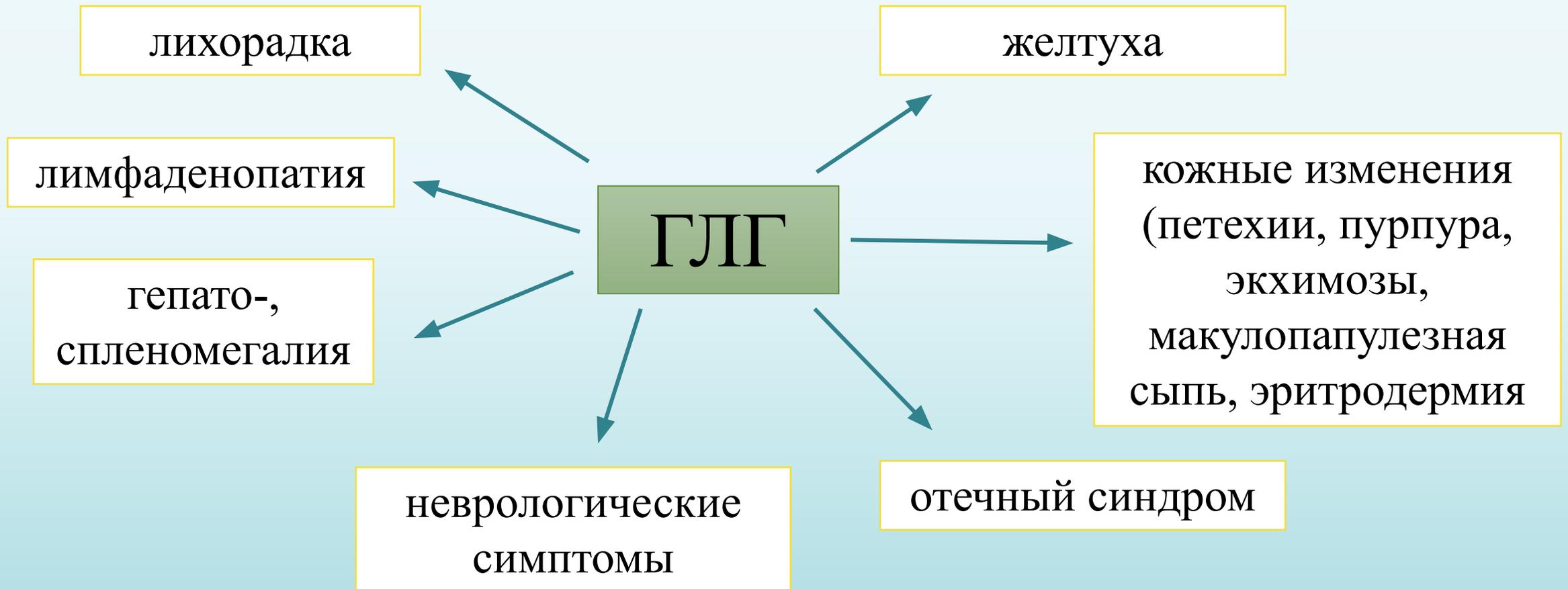
Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan.

Asano T¹, Kogawa K, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, Kudo K, Ohta S, Wakiguchi H, Tabuchi K, Kato S, Ishii E.

- Анализ пациентов за период 1998-2008 г.
- У 70% - манифестация в первые 30 дней после ТГСК



Спектр клинических проявлений

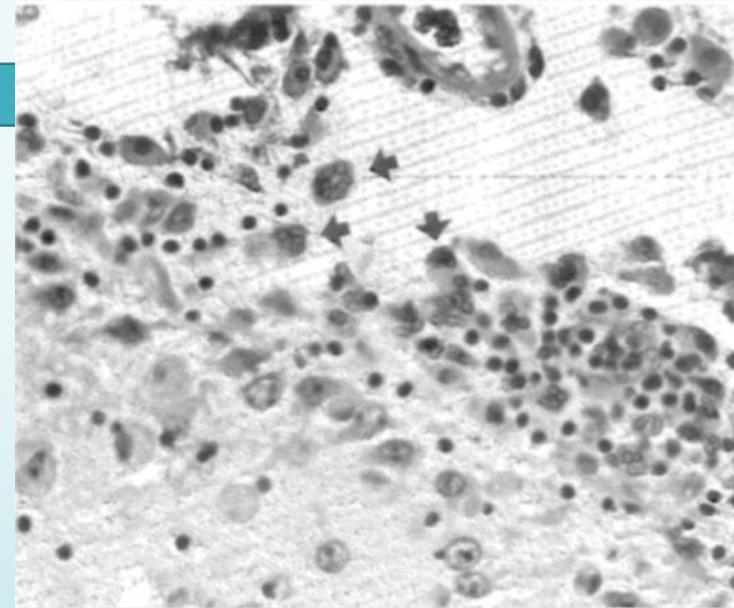
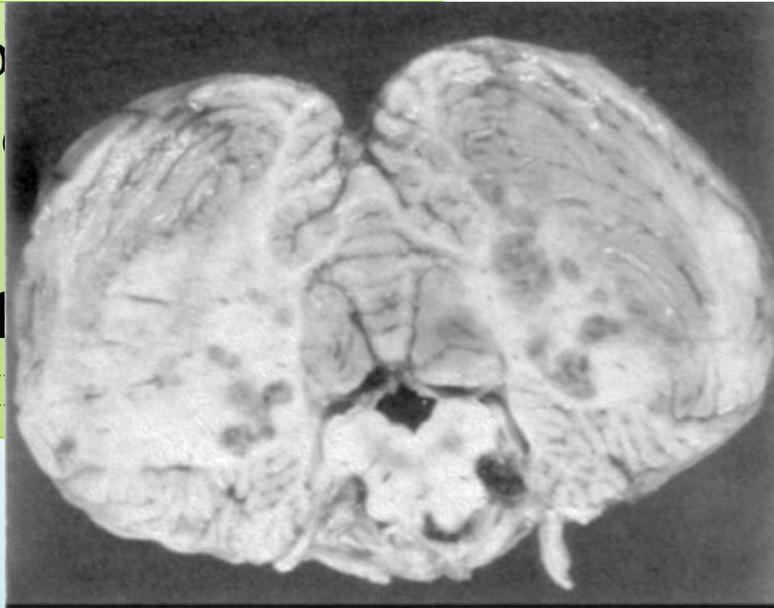


Сравнительная характеристика клинических проявлений у взрослых и детей

Clinical presentation	Pediatric HLH (1)	Adult-onset HLH (1, 4, 28, 38, 80, 101, 102)	Prognostic impact
Age (median, range)	8 months (0–15 years) 76% <2 years	49 years (41–67 years) Case reports >70 years	Age <6 months and >50 years, poor prognosis
Fever ^a (38.5°C for >7 days)	+++++ (~100%)	+++++ (~100%)	Not defervesce in 3–7 days, poor prognosis
Splenomegaly ^a (tip >3 cm below costal margin)	+++	+++ (50–83%)	Potentially poor prognosis in adults
Hepatomegaly ^a	+++++ (95%)	+++ (18–67%)	
Neurological symptoms	++ (33%)	+ (9–25%)	Poor prognosis children, not as common in adults
Others	++ (<40%) edema, rash, lymphadenopathy, jaundice	++ (<33%) lymphadenopathy, skin rash ++ (42%) pulmonary involvement	

Особенности неврологических проявлений

Пер
н
невр
си



ия,
ма

Неблагоприятный прогностический признак

Этапы диагностического поиска

- 1) Анамнез
- 2) Объективное исследование
- 3) Лабораторная диагностика
- 4) Инструментальная диагностика



Данные анамнеза

- Наличие случаев ГЛГ в семье
- Наличие злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний
- Эпидемиологический анамнез
- Эпизоды рефрактерной EBV-инфекции



Данные объективного исследования

- Постоянная лихорадка ($t > 38,5^{\circ}\text{C}$)
- Лимфаденопатия
- Гепато-, спленомегалия
- Сыпь
- Неврологические симптомы

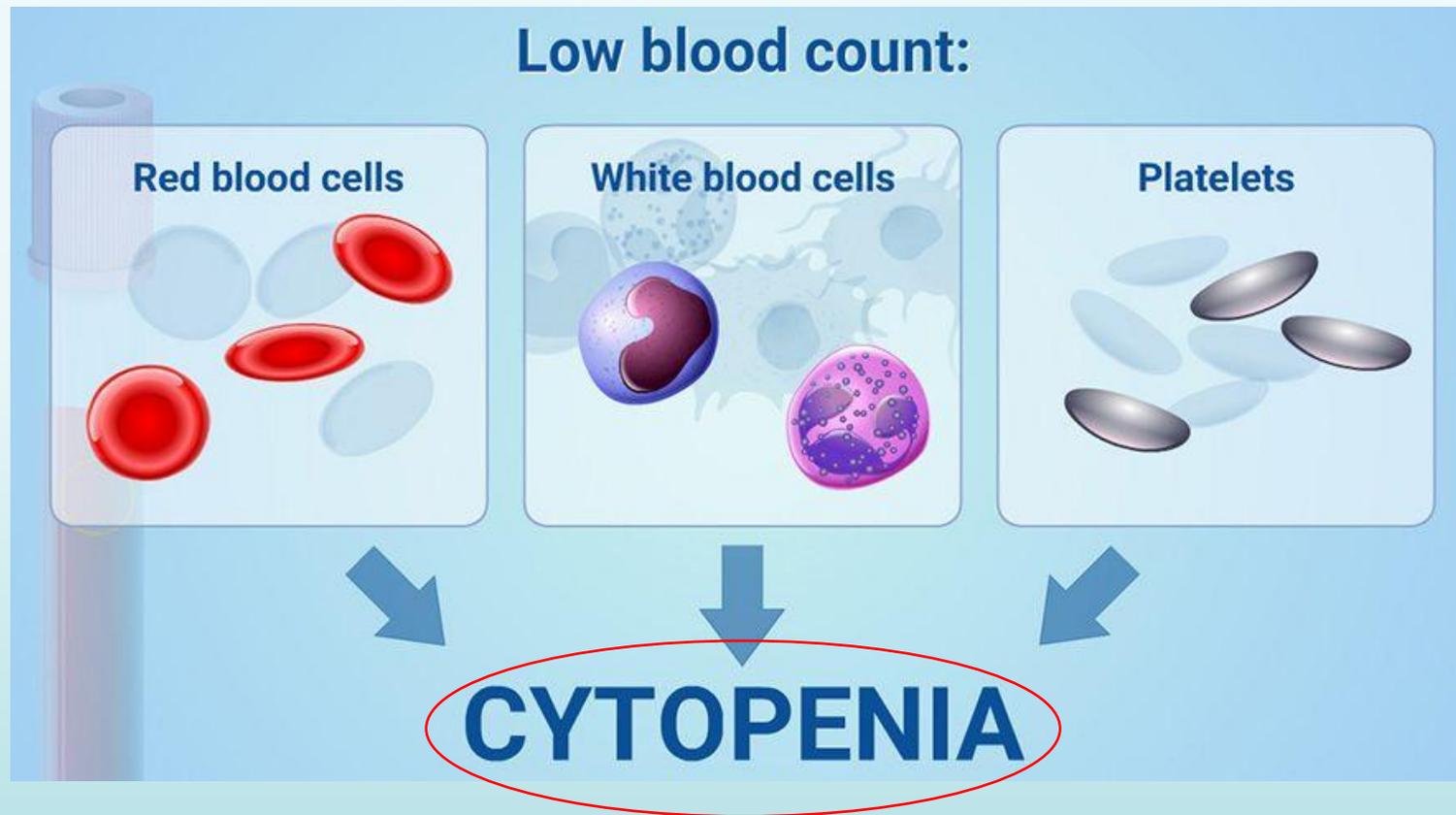


Лабораторная диагностика

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови (общий белок, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, мочевины, креатинин, ферритин, триглицериды,
- Коагулограмма
- Иммунологические исследования (*тест на функциональную активность НК-клеток, CD25, CD163*)
- *Исследование уровня растворимых рецепторов ИЛ-2*



Клинический анализ крови

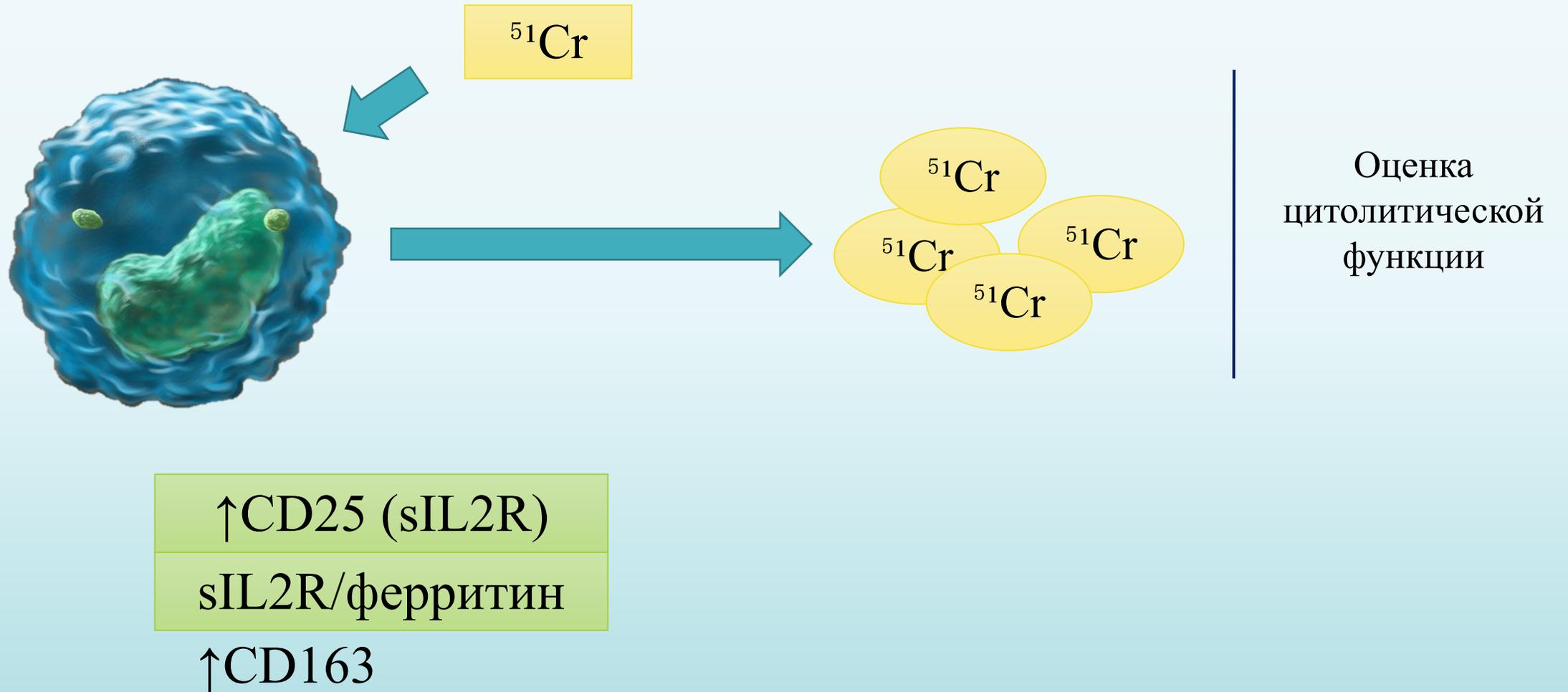


Причина - гемофагоцитоз

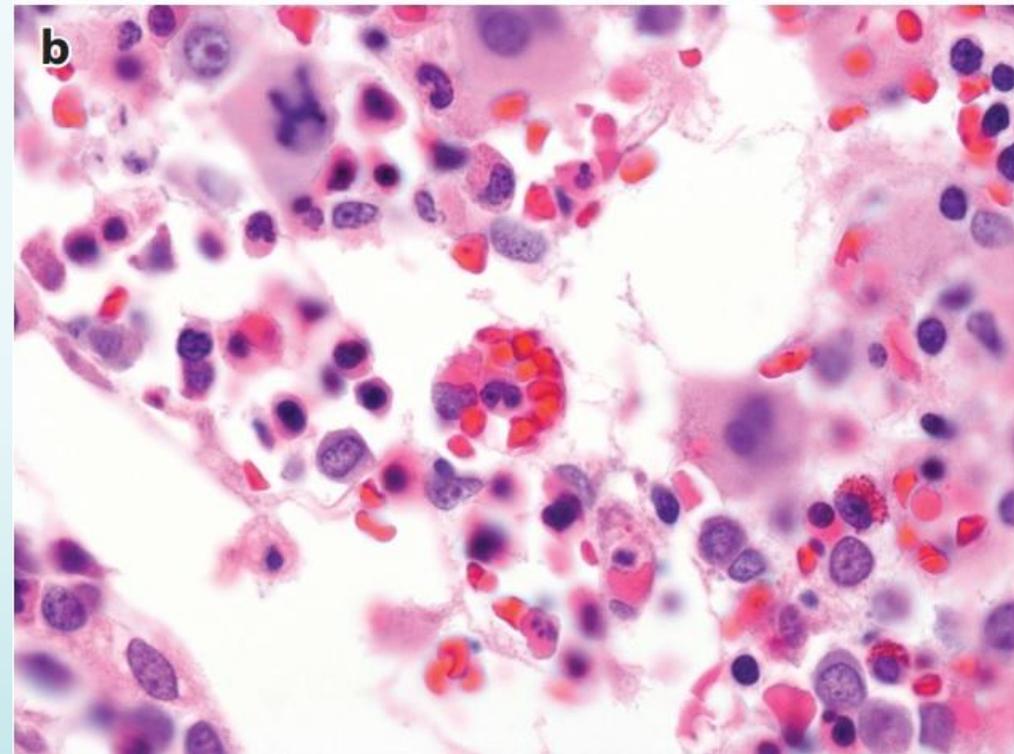
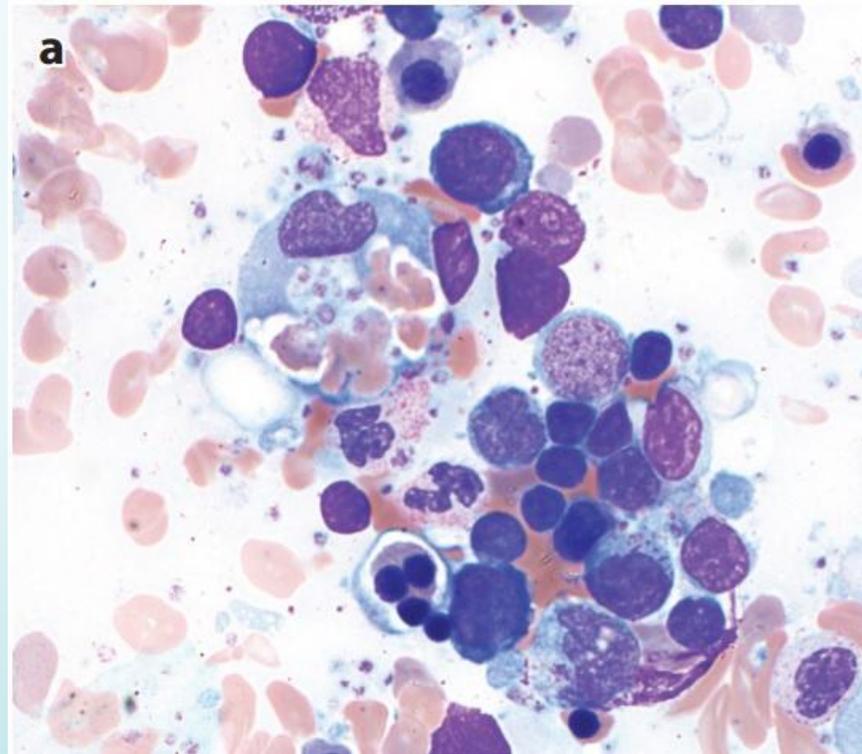
Биохимический анализ крови и коагулограмма

Причина	Изменение показателя
Воспаление	↑ уровня ферритина
Дисфункция печени	↑ АЛТ, АСТ
↓ активности ЛПЛ	↑ триглицеридов
Дисфункция печени + повышенное потребление	↓ фибриногена

Иммунологические исследования



Гистопатологическое исследование



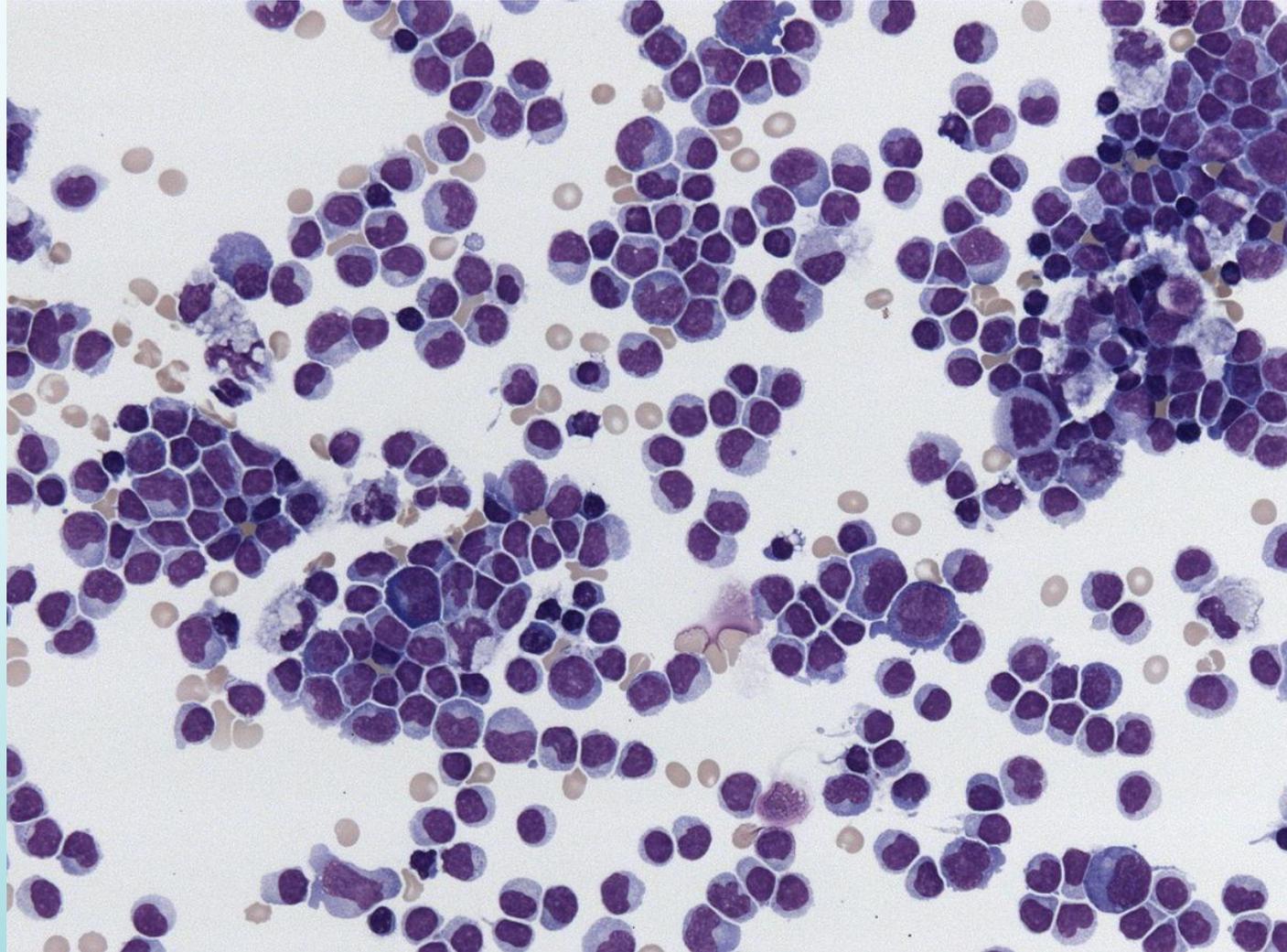
Феномен гемофагоцитоза

Другие гистопатологические исследования

- Bone marrow aspirate and biopsy: morphology, flow cytometry, T-cell receptor gene rearrangement (T-cell and B-cell lymphoma, Hodgkin lymphoma, posttransplant lymphoproliferative disorder)
- Peripheral flow cytometry in cytotoxic lymphocytes (NK cells, CD8⁺ T cells) to test for perforin staining indicating perforin gene mutations
- Flow cytometry for reduced/absent NK cell perforin and CD107 is more widely available than the NK cytotoxicity assay.
- Lymph node biopsy (Castleman disease, histiocytic sarcoma, Hodgkin lymphoma, DLBCL)
- Liver biopsy (T-cell lymphoma, intravascular lymphoma, autoimmune hepatitis)
- Skin biopsy (Kaposi sarcoma, intravascular lymphoma, DLBCL)
- Lumbar puncture (herpes simplex virus encephalitis)
- Kidney biopsy (lupus)
- Splenectomy (NK leukemia)
- Bronchoalveolar lavage/biopsy (fungal pneumonia)

Анализ спинномозговой жидкости*

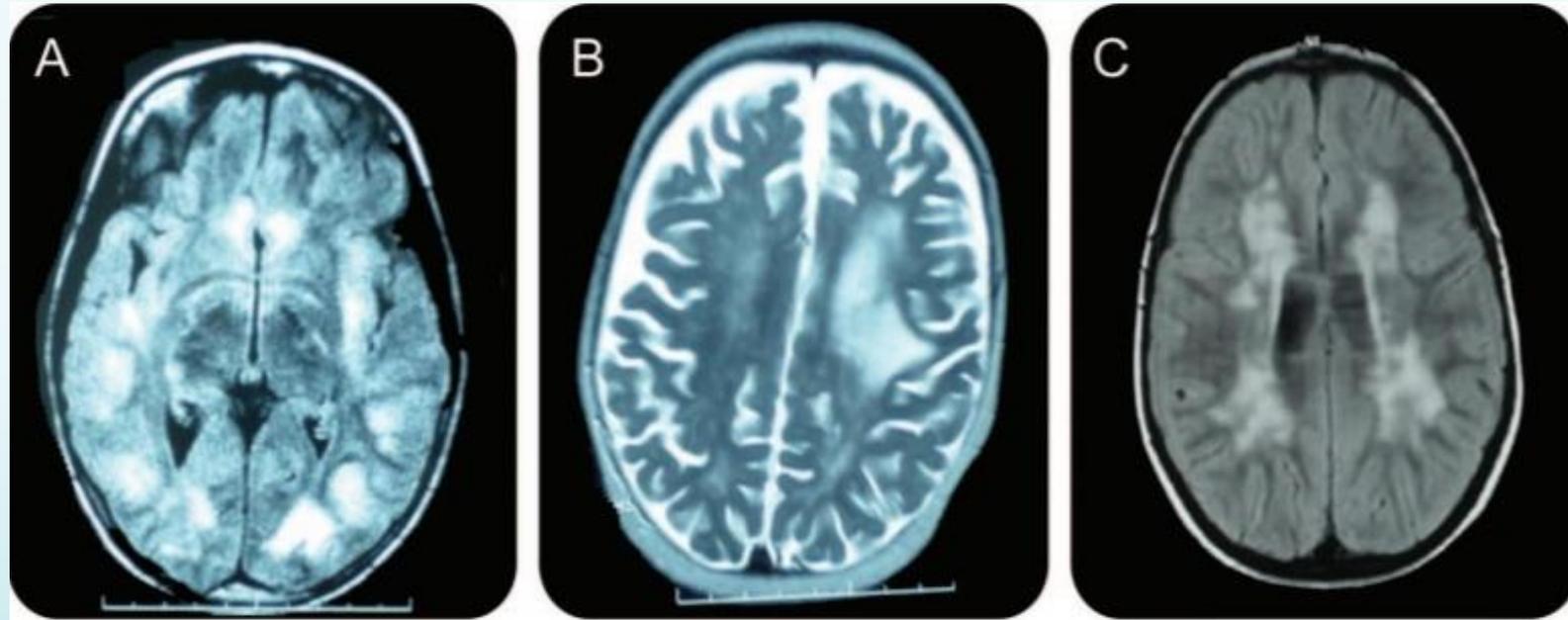
Цель: уточнение диагноза



Результаты лабораторных исследований пациентов с НЛН

Laboratory or Pathologic Finding	Pediatric HLH (%) (1)	Adult-onset HLH (%) (1, 4, 28, 38, 80, 101, 102)	Prognostic/diagnostic impact
Cytopenias of >2 lines ^a Hemoglobin <9 g/dL Platelet count <100 × 10 ⁹ /L Absolute neutrophil count <1 × 10 ⁹ /L	+++++ (~100) ++++ (88) ++++ (97) +++ (69)	++++ (>85) +++ (67–94) +++ (78–94) +++ (60–69)	Platelet count <40 × 10 ⁹ /L, poor prognostic sign in adults
Hypertriglyceridemia ^a (fasting >265 mg/dL)	+++	+++ (45–85)	
Hypofibrinogenemia ^a (<150 mg/dl)	+++	++ (36–70)	
Ferritin >500 ng/mL ^a >10,000 ng/ml	+++++ (~100) ++++ (90) Specificity 86%–96% (103)	++++ (85–100) ++ (43) Specificity 60% (104)	Higher initial or persistent ferritin elevation, poor prognosis in children and adults
sIL2R >2,400 U/mL ^a >5,000 U/mL	+++++ (~100) ++++ (93)	+++++ (~100) ++++ (90) Specificity 77%	Absolute level >10,000 U/mL or slow rate of decline, poor prognosis in children
sIL2R/ferritin ratio >2.0	NR	+++ (81) Specificity 85% (105)	Elevated particularly in lymphoma-associated HLH
Hypoalbuminemia	+++ (69)	++++ (90–95)	Poor prognosis in adults
Abnormal renal function	+/- (9)	++ (16–52)	
Abnormal liver function tests	+++ (76)	+++ (71–100)	
CSF pleocytosis	++ (40)	Infrequently reported	Poor prognostic sign in children
Hemophagocytosis Bone marrow or spleen Lymph nodes CSF	++++ (92) +++ (73) ++ (43) ++ (31)	++++ (62–95)	Amount of bone marrow phagocytosis does not correlate with probability of HLH
Low/absent NK cell activity ^a	NR NK degranulation <5%; sensitivity 96%, specificity 88% (76)	++ (36–67)	8–15% of adults had NK studies sent

Инструментальная диагностика



МРТ в режиме FLAIR (А,С)

History and Physical Exam

(Family history of similar symptoms, fever >7 days, splenomegaly, recent infection, malignancy, rheumatologic disorder, IBD, or immunosuppression)

Yes ↓ Clinical suspicion for HLH?

Laboratory Evaluation

(CBC, BMP, LFTs, ferritin, fibrinogen, fasting triglycerides, sCD25, PT, aPTT, LDH, albumin)

Yes ↓ Lab work consistent with HLH

Pathologic and Genetic Evaluation

(Bone marrow biopsy and genetic testing for known HLH mutations)

*Note: Absence of hemophagocytosis does not rule out HLH

Trigger known?

Yes ↓

No →

Additional Evaluation

(Bacterial and viral studies, CXR, PET-CT, ANA, peripheral flow cytometry)



Rheumatologic Disorder
Immunosuppression (steroids + disease-specific treatment)

Malignancy
Disease-specific treatment, using etoposide as part of chemotherapy regimen if appropriate

Infection
Antimicrobials

Familial
HLH-94 protocol with the following exceptions:
• replacement of cyclosporine with tacrolimus
• IT-chemotherapy only when evidence of CNS involvement

Idiopathic

Refractory → HLH-94 protocol with exceptions stated above

EBV+ Or refractory → HLH-94 protocol with exceptions stated above

Refractory or relapsed ↓

All familial, refractory or relapsed →

Allogeneic stem cell transplant

Диагностические критерии НЛН-1994

1) Лихорадка

2) Спленомегалия

3) Цитопения, поражающая ≥ 2 линий

Гемоглобин < 9 г / дл

Количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9 / л$

Абсолютное количество нейтрофилов $< 1 \times 10^9 / л$

4) Гипертриглицеридемия и / или гипофибриногенемия

Триглицериды ≥ 2 ммоль / л

Фибриноген $\leq 1,5$ г/л

5) Гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке или лимфатических узлах

Постановка диагноза : 5/5 критериев

Диагностические критерии НЛН-2004

1) Лихорадка

2) Спленомегалия

3) Цитопения, поражающая ≥ 2 линий

Гемоглобин < 9 г / дл

Количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9 / л$

Абсолютное количество нейтрофилов $< 1 \times 10^9 / л$

4) Гипертриглицеридемия и / или гипофибриногенемия

Триглицериды ≥ 265 мг / дл

Фибриноген ≤ 150 мг / дл

5) Гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке или лимфатических узлах

6) Низкая или отсутствующая активность НК-клеток

7) Ферритин ≥ 500 мкг / л

8) sCD25 (sIL2R α) $\geq 2,400$ Ед / мл

Постановка диагноза : 5/8 критериев

Hscore (Fardet et al.,2014)

1) Наличие иммуносупрессии	Да (18); Нет (0)
2) Повышение температуры	< 38,4 (0); 38,4-39,4 (33); > 39,4 (49)
3) Увеличение органов	Нет (0); Гепато-/спленомегалия (23) Гепато – и спленомегалия (38)
4) Цитопения	1 линия (0); 2 линии (24); 3 линии (34)
5) Ферритин нг/мл	< 2000(0); 2000-6000 (35); >6000 (50)
6) Триглицериды ммоль/л	<1,5(0); 1,5-4 (44); >4 (64)
7) Фибриноген г/л	<2,5 (0); >2,5 (30)
8) АСТ Е/л	<30 (0); >30 (19)
9) Признаки гемофагоцитоза в аспирате КМ	Да (35); Нет (0)

Оптимальный порог – 169 баллов (max – 337)

Сравнительная характеристика HLH-2004 и HScore

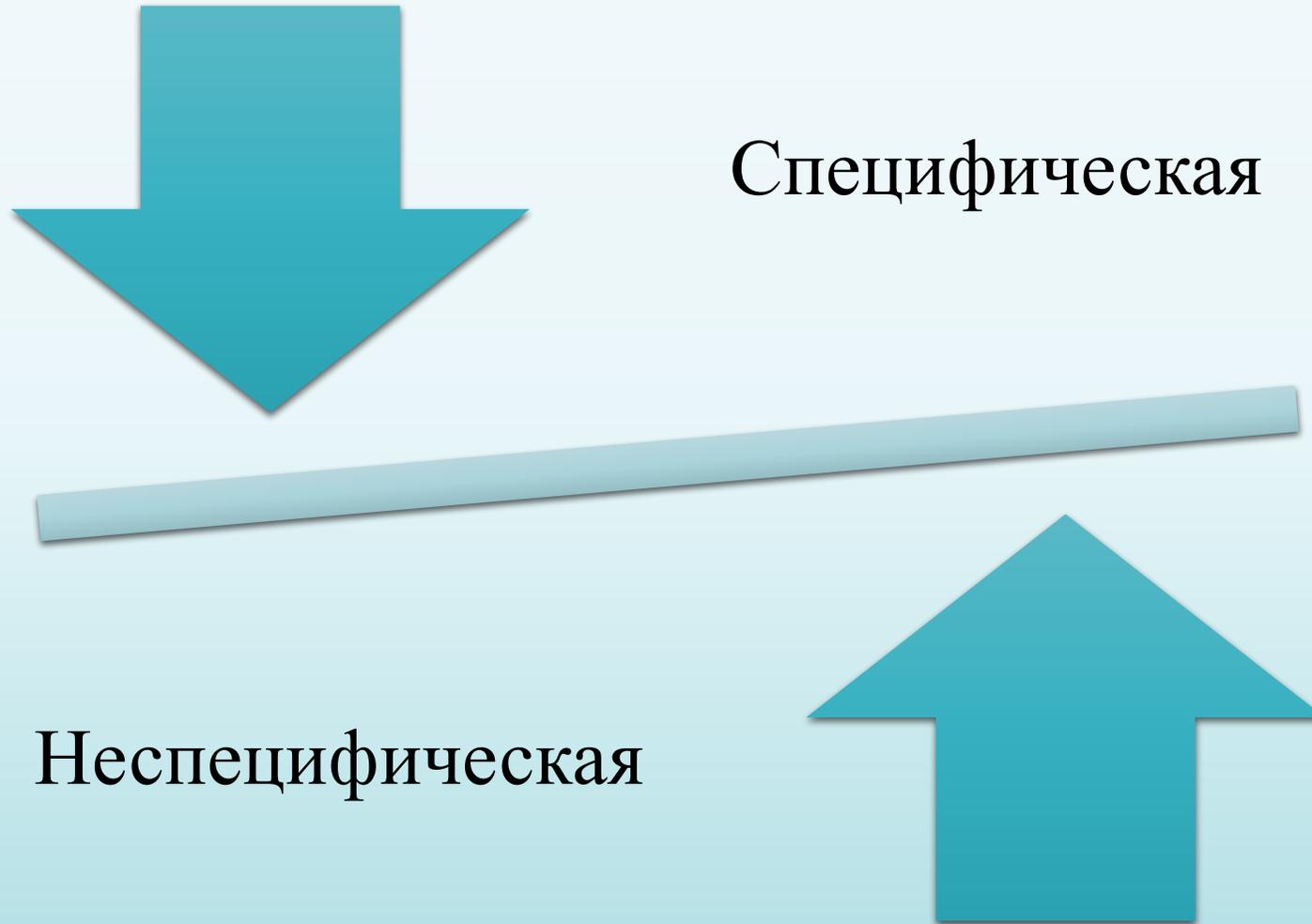
Parameter	HLH-2004 Score (Parameter Value)	HScore (Parameter Value)
Temperature, °C	0 (<38.5) or 1 (≥38.5)	0 (<38.4), 33 (38.4-39.4), or 49 (>39.4)
Cytopenias ^a	0 (1 lineage) or 1 (2 to 3 lineages)	0 (1 lineage), 24 (2 lineages), or 34 (3 lineages)
Organomegaly		0 (no), 23 (hepatomegaly or splenomegaly), or 38 (hepatomegaly and splenomegaly)
Splenomegaly	0 (no) or 1 (yes)	
Ferritin, ng/mL	0 (<500) or 1 (≥500)	0 (<2000), 35 (2000-6000), or 50 (>6000)
Triglycerides, mmol/L	0 (<3) or 1 (≥3)	0 (<1.5), 44 (1.5-4), or 64 (>4)
Fibrinogen, mg/dL	0 (>1.5) or 1 (≤1.5)	0 (>2.5) or 30 (≤2.5)
Aspartate aminotransferase, U/L		0 (<30) or 19 (≥30)
Known underlying immunosuppression		0 (no) or 18 (yes)

Преимущества HScore

The screenshot shows the HScore web application interface. At the top left is the logo for Hôpital Saint-Antoine AP-HP. To the right is the logo for ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS. Below the logos is a search bar with the placeholder text "Saisissez un mot ou une expression" and a magnifying glass icon. A navigation bar contains several menu items: "L'hôpital", "Consultations", "Espace patient", "Prendre rdv en ligne", "Venir à l'hôpital", and "Payez en ligne". The main content area is titled "Score" and displays a table of clinical variables. The table has three rows, each with a text input field and a dropdown menu. The variables are "Known underlying immunodepression", "Maximal Temperature (C)", and "Hepatomegaly". To the right of the table, a vertical column shows numerical values: 30, 30, 76, 73, 36, 78, 91, 78, 39, 37. On the far left, there are labels for the table columns: "Sensi", "Adap", "Chara", "At init", "Adapt", "Adapt", "H-sco", "H-sco", "H-sco", "Maxin", "Adapt", "Adapt", "H-sco", "H-sco", "H-sco". At the bottom left, there are two orange callout boxes with Russian text: "↑ Чу" and "↑ Специфический".

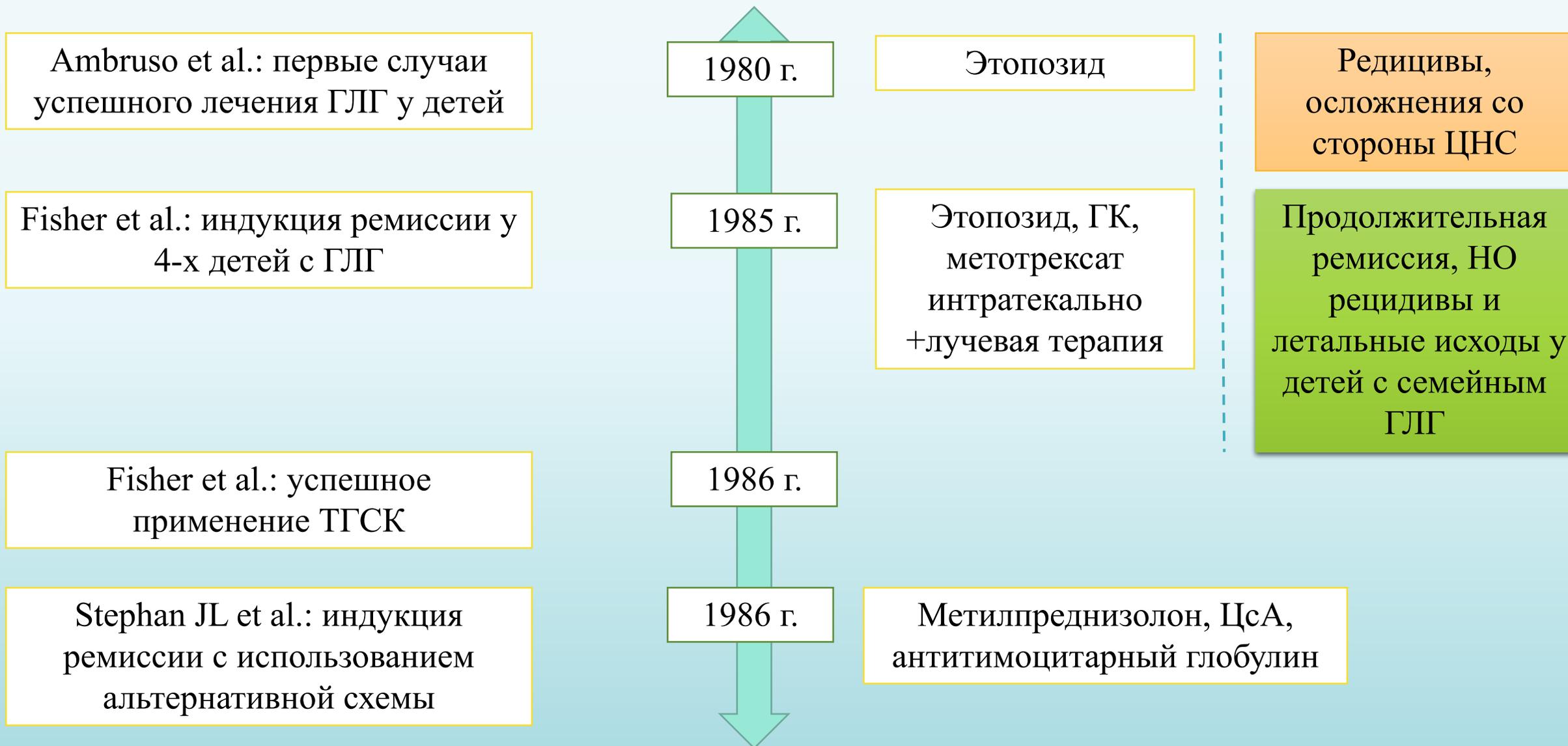
<http://saintantoine.aphp.fr/score/>

Принципы терапии



Цель: остановить неконтролируемый иммунный ответ

История терапии ГЛГ до 1994 года



Ambruso et al.: первые случаи успешного лечения ГЛГ у детей

1980 г.

Этопозид

Редицивы, осложнения со стороны ЦНС

Fisher et al.: индукция ремиссии у 4-х детей с ГЛГ

1985 г.

Этопозид, ГК, метотрексат интратекально + лучевая терапия

Продолжительная ремиссия, НО рецидивы и летальные исходы у детей с семейным ГЛГ

Fisher et al.: успешное применение ТГСК

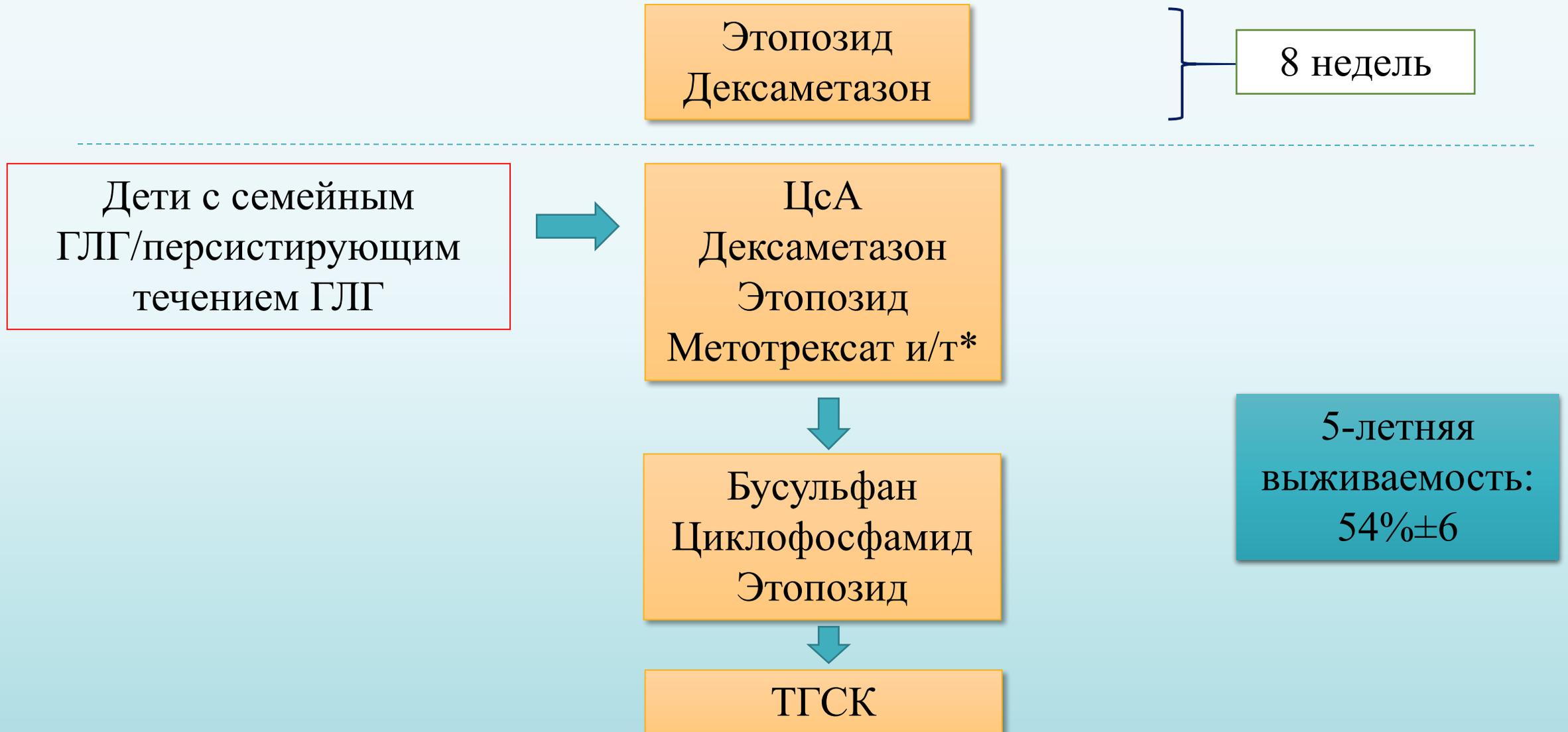
1986 г.

Stephan JL et al.: индукция ремиссии с использованием альтернативной схемы

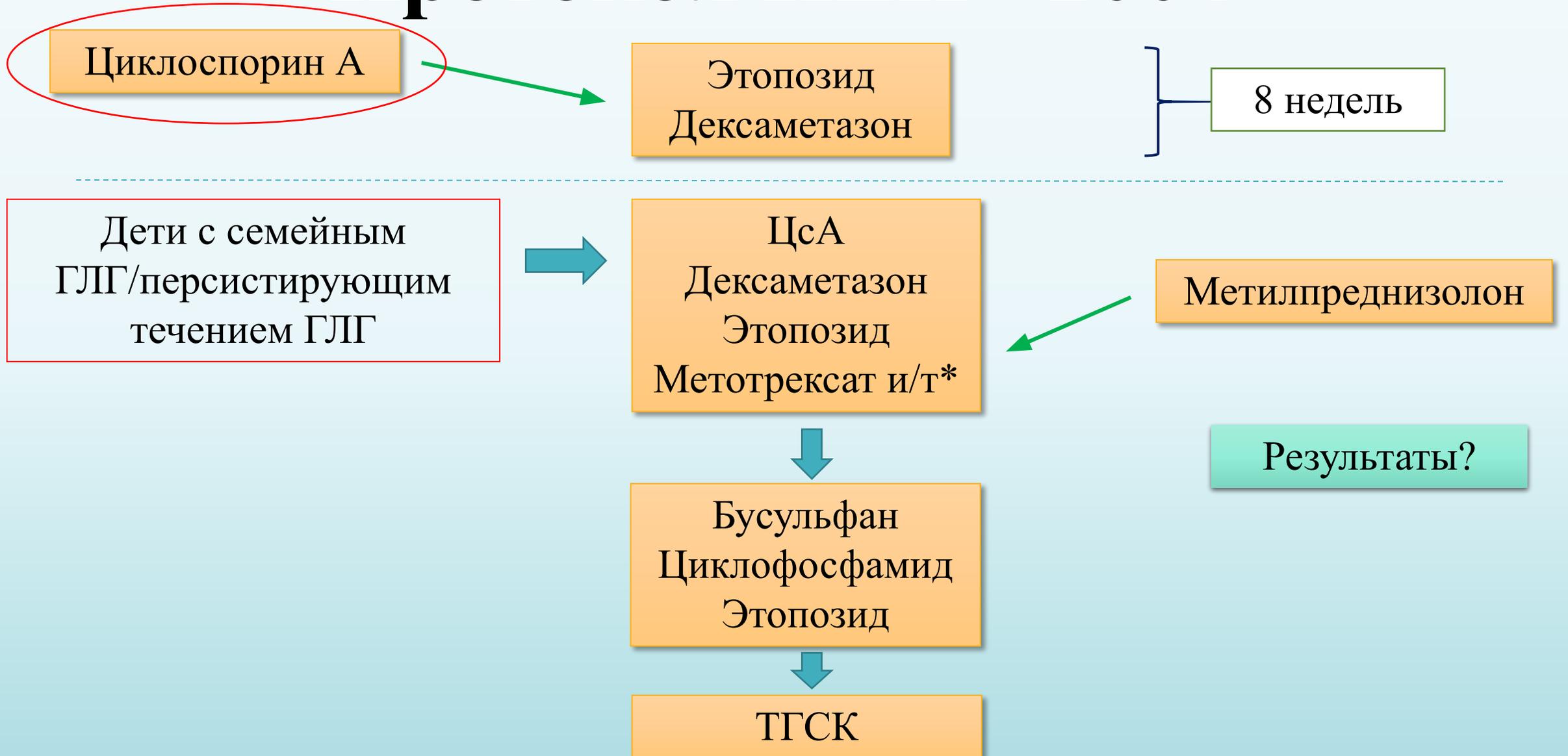
1986 г.

Метилпреднизолон, ЦсА, антитимоцитарный глобулин

Протокол NHLN - 94



Протокол NHLN - 2004



Лечение ГЛГ у взрослых

Проспективных исследований не существует



НЛН-94

Бусульфан
Флударабин

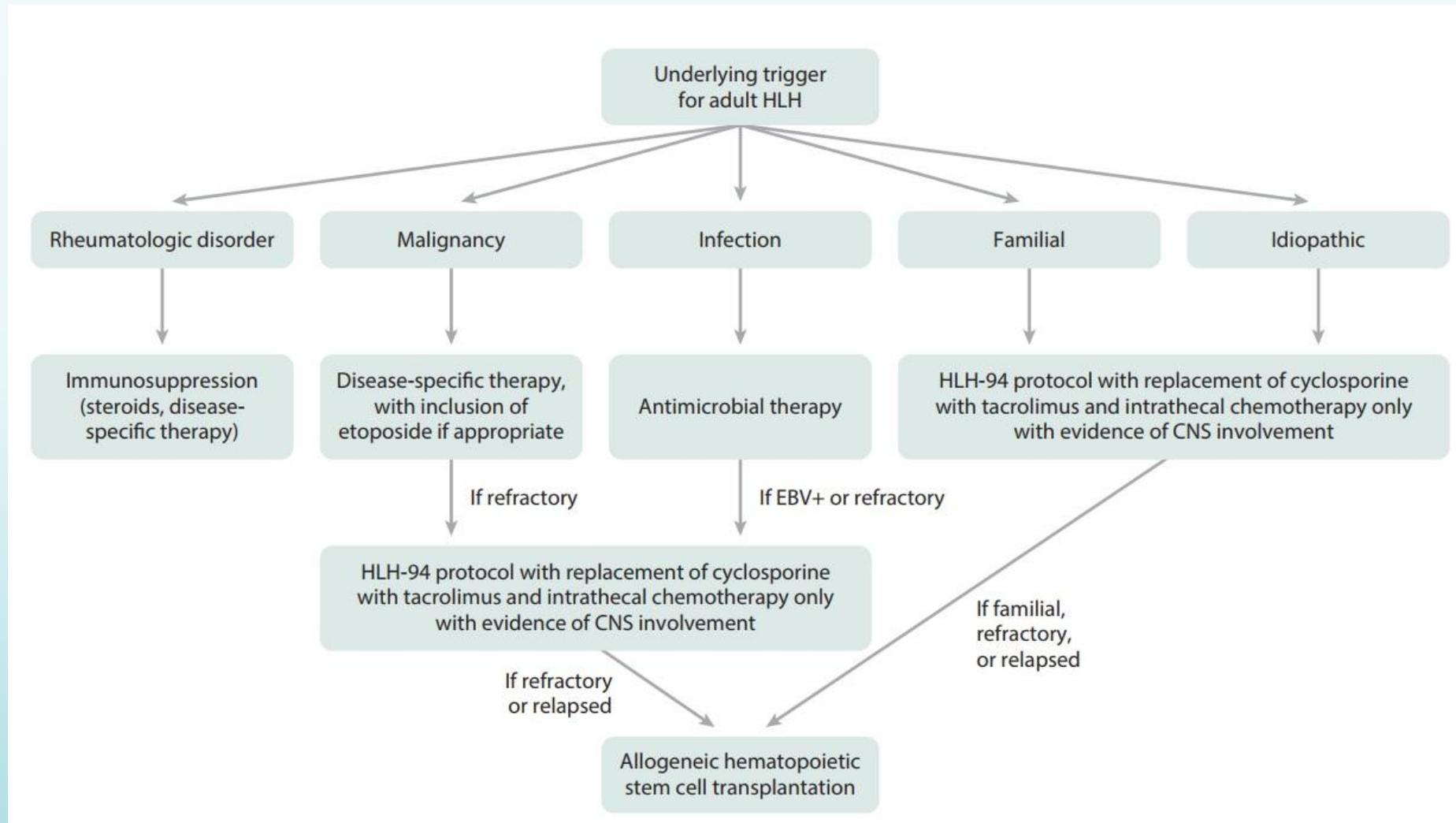


ТГСК

Алемтузумаб (АТ
к CD52)



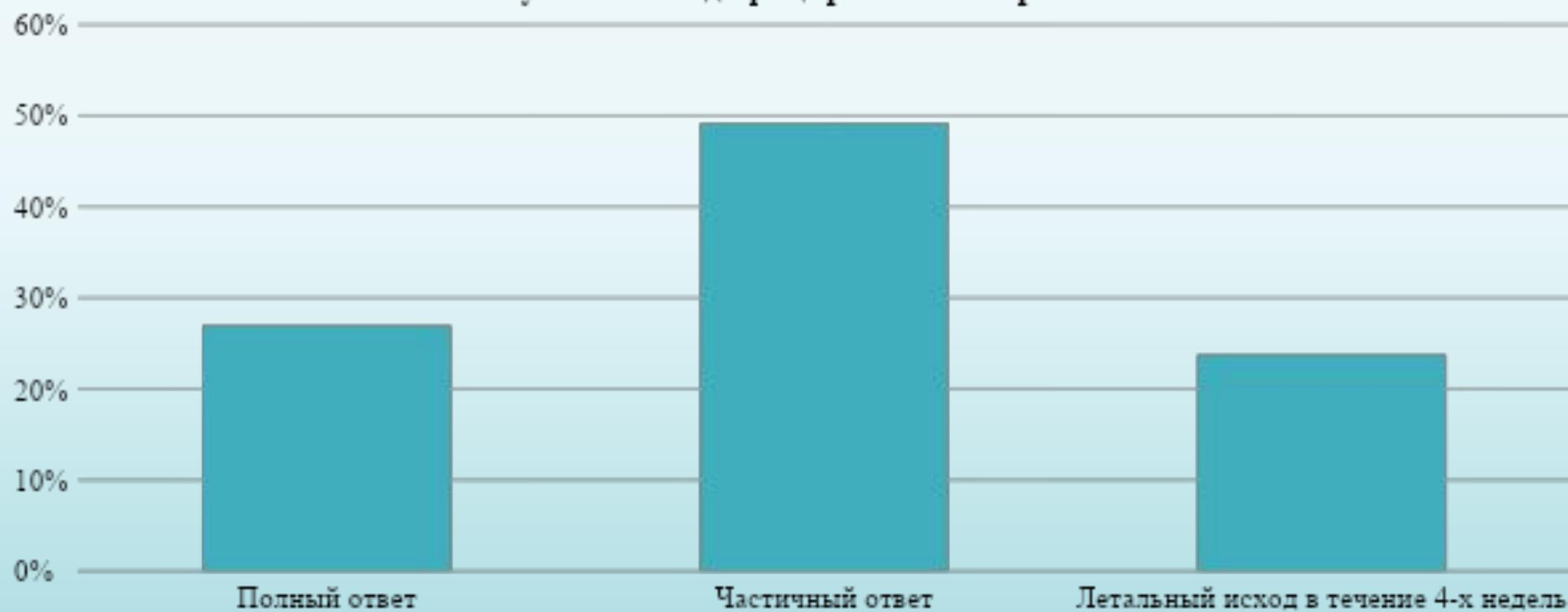
Алгоритм лечения ГЛГ у взрослых



Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Wang Y¹, Huang W¹, Hu L², Cen X³, Li L⁴, Wang J⁵, Shen J⁶, Wei N¹, Wang Z¹.

Результаты модифицированной терапии



Неспецифическая терапия

- Лечение основного заболевания
- Лечение инфекций (антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия)
- Лечение коагулопатии
- Г-КСФ по показаниям
- Компоненты крови по показаниям
- Заместительная почечная терапия по показаниям
- Интенсивная терапия (инфузионная терапия, стабилизация гемодинамики, респираторная поддержка)

Применение компонентов крови

Компонент	Показание	Доза
Эритроцитарная масса	Hb < 80 г/л	10-20 мл/кг
Тромбоконцентрат	Тромбоциты < $20 \cdot 10^9$ /л	1-2 дозы на 10 кг
СЗП	Гипокоагуляция	20 мл/кг/сут

Экспериментальная терапия

Руксолитиниб



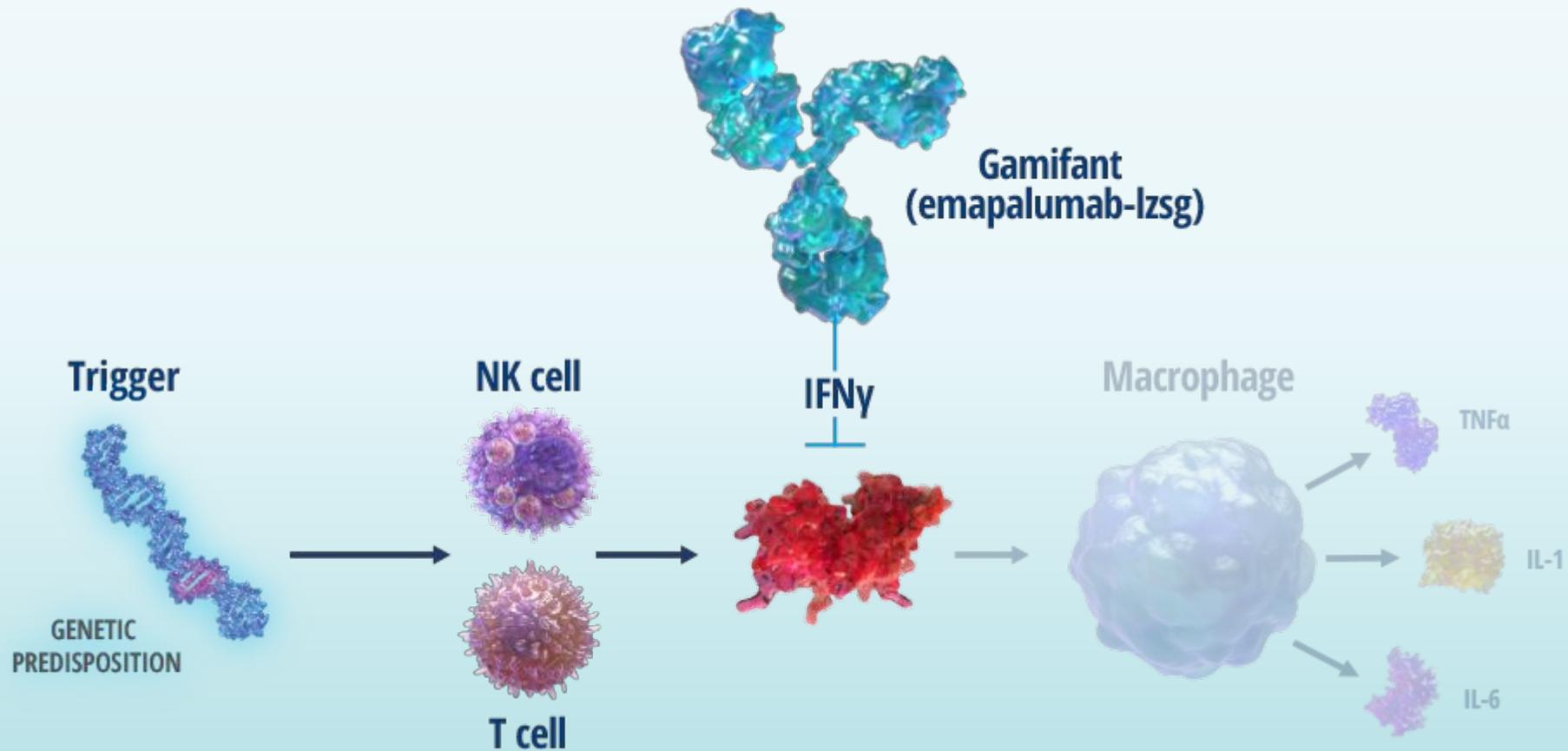
PRF1 (- / -)



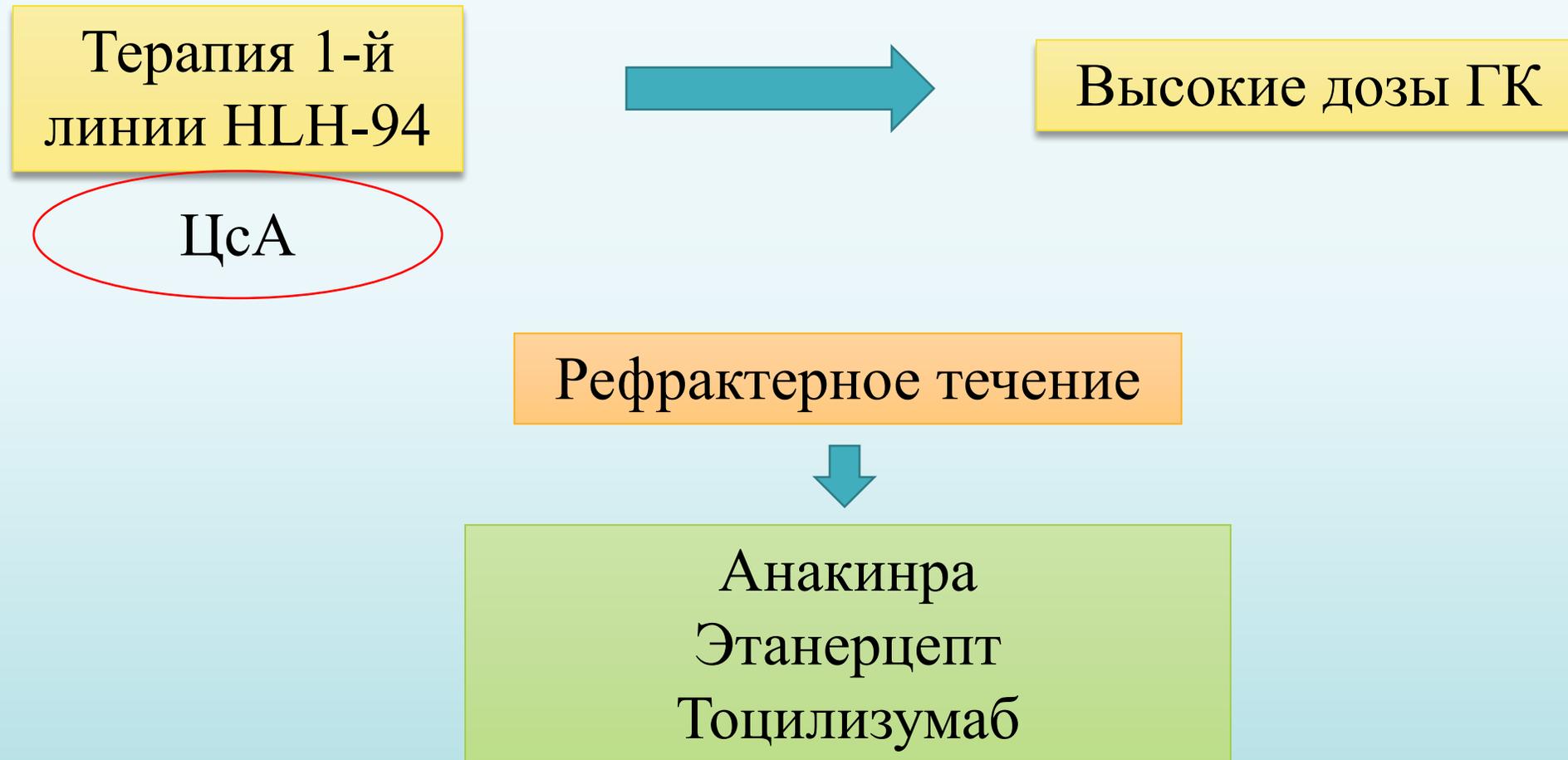
Rab27a (- / -)

↓ IL-6, IFN-γ
↓ неврологических
СИМПТОМОВ

Эмапалумаб (Novimmune)



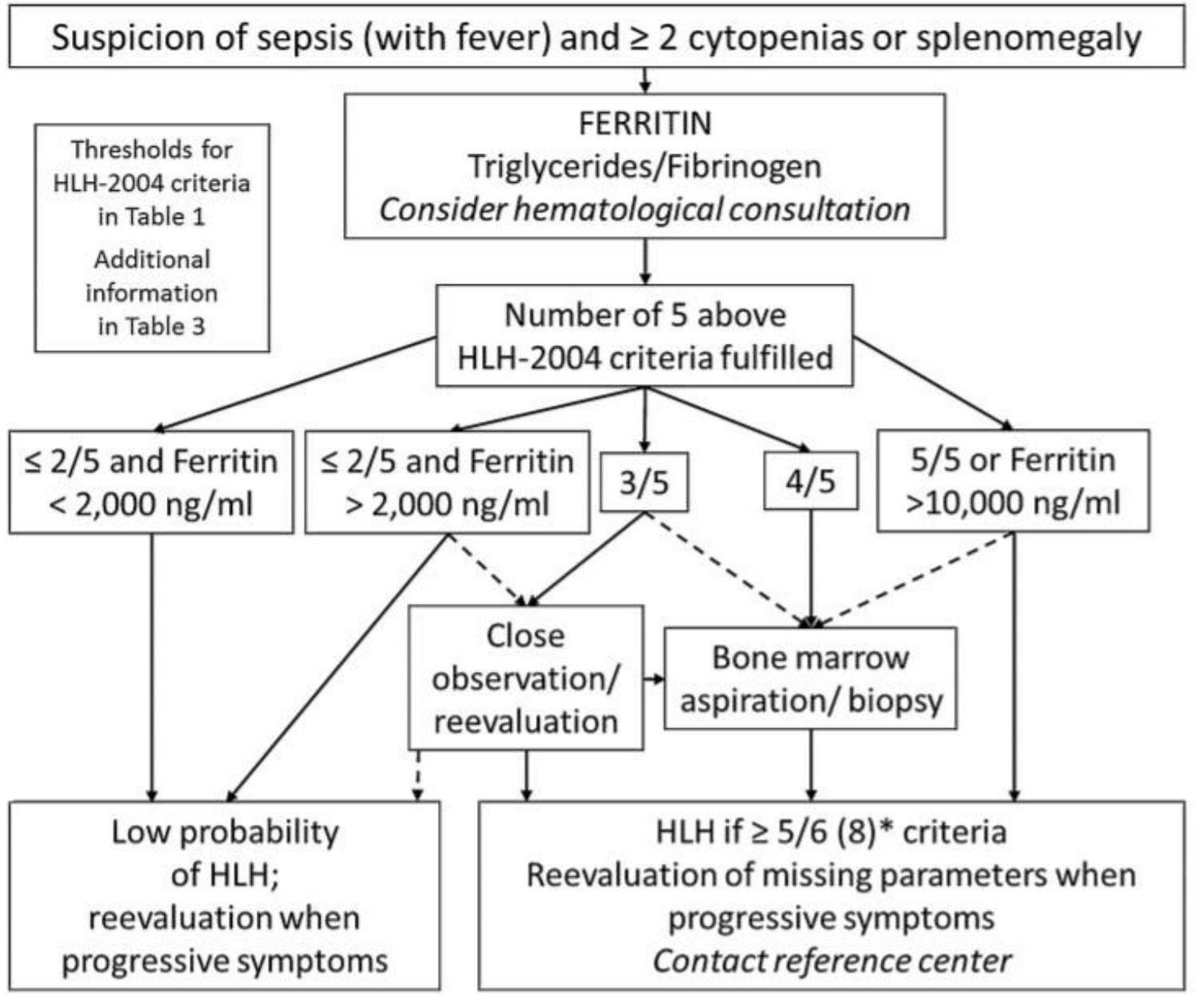
Подходы к терапии синдрома активации макрофагов



Дифференциальная диагностика

- Сепсис
- Генерализованные перинатальные инфекции
- Синдром Вискотта-Олдрича
- Острый лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз
- Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
- Вирусный гепатит, вирусный энцефалит

HLH или сепсис?

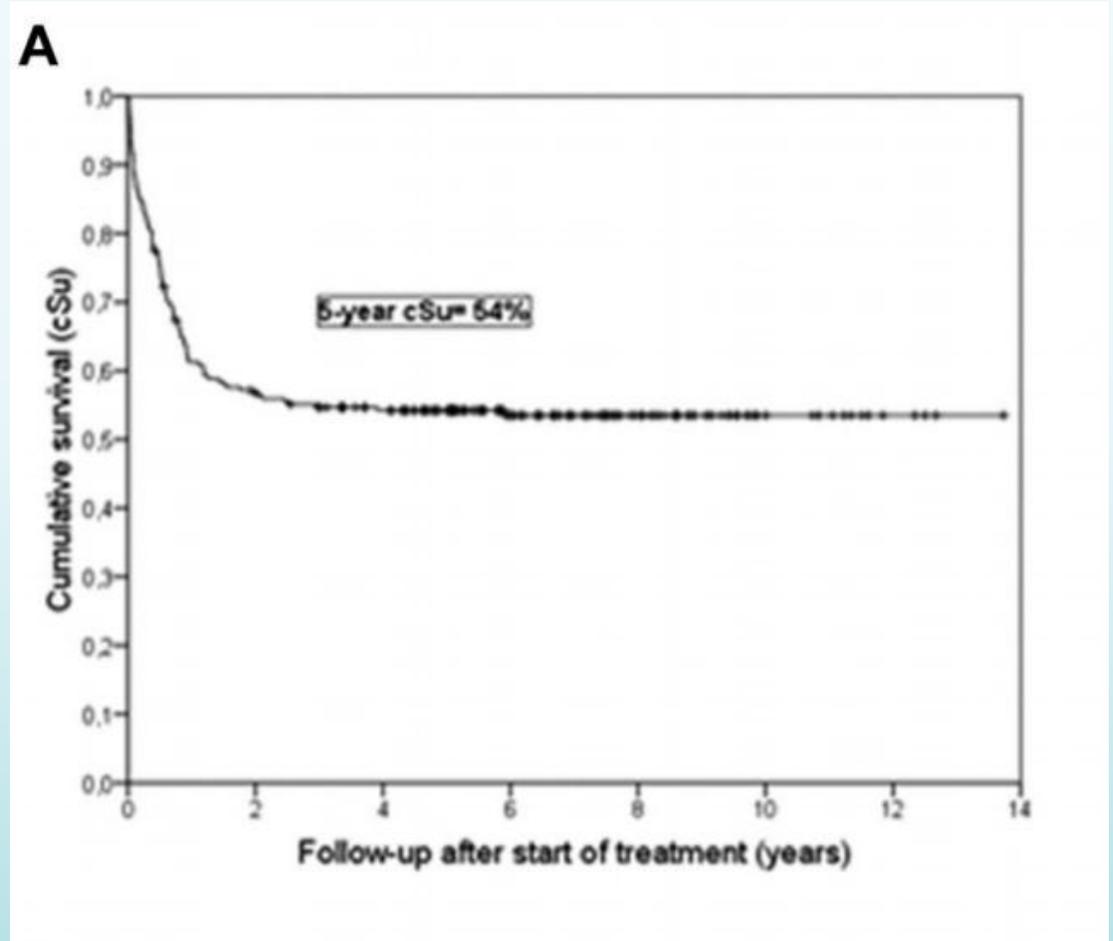


Прогноз

Вероятность летального исхода без терапии приближается к 100%

Предикторы неблагоприятного исхода:

- Возраст менее 6-ти месяцев в начале терапии
- Вовлечение нервной системы
- Скорость снижения уровня ферритина менее 50% на фоне терапии



Клинический случай

Анамнез заболевания

- Пациент В.В.
- Внезапно появились боль в левом ухе и сыпь в области левого глаза. Обратился в местную клинику

Диагноз: Опоясывающий лишай?



Антибактериальная терапия

Анамнез заболевания

Через несколько дней → серозно-геморрагические выделения из уха, повышение температуры до фебрильных цифр (38,9°C).
Обратился к своему лечащему врачу

Диагноз: Средний отит?



Амоксициллин

Анамнез

Начало терапии
амоксициллином



Желудочно-кишечные
расстройства



Смена АБ на
триметоприм
сульфаметоксазол



T – 39,7°C



Госпитализация с
диагнозом «Мастоидит»
Назначены
Цефтриаксон+Ацикловир

Анамнез жизни

Отсутствуют указания на ревматологические, онкологические заболевания, рецидивирующие отиты, травмы и оперативные вмешательства.

Аллергологический анамнез: не отягощен

Эпидемиологический анамнез: за границу не выезжал

Вредные привычки: курение и употребление наркотиков отрицает

Профессиональный анамнез: работает в сфере информационных технологий

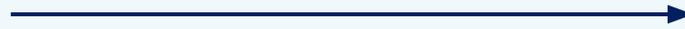
Семейный анамнез: женат, трое детей

Социально-бытовые условия: удовлетворительные, имеются домашние животные (собака, куры и голуби)

Результаты исследований

Показатель	Результаты
EBV	18 300 копий / мл
Ферритин	31 000 нг / мл
Триглицериды	1400 ммоль / л
Гемоглобин	9,0 г / дл
Тромбоциты	20 000 / мкл

Тахипноэ
Гипоксемия



ИВЛ, перевод в
ОРИТ

Консультация гематолога: EBV-ассоциированный
гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз



Ритуксимаб 750 мг / м²
IgG 0,5 г / кг в/в
Анакинра 100 мг каждые 6 часов
метилпреднизолон 1 г / день в течение 3 дней, 1 мг
/ кг в день со снижением дозы на 10 мг через день.

В ОРИТ: ванкомицин, пиперациллин / тазобактам и тикарциллин / клавуланат

- Взятые образцы крови на исследование функциональной активности NK-клеток и sIL2R и маркеры инфекций (Ehrlichia ПЦР, АГ Histoplasma в моче, АТ к Leishmania, Legionella в крови и моче, антинуклеарные АТ).
- На посев отправлены образцы крови, мочи, отделяемое носоглотки и ушной раковины

ПЭТ-КТ: злокачественный процесс исключён

КТ: отсутствие признаков внутричерепного кровоизлияния

Биопсия КМ: *признаки гемофагоцитоза*



Лечение по
протоколу HLH-94

Заключение

- Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – серьезное заболевание, которое без лечения приводит к летальному исходу
- Данные о патофизиологических аспектах развития заболевания недостаточны
- Небольшое количество исследований по эпидемиологии затрудняет оценку реальной частоты встречаемости заболевания
- Понимание точного патогенеза и совершенствование диагностических критериев позволят избежать гиподиагностики и улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов

Список литературы

- Skinner, J., Yankey, B., & Shelton, B. K. (2019). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *AACN Advanced Critical Care*, 30(2), 151–164. doi:10.4037/aacnacc2019463
- Al-Samkari H., Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2018. 13:1.1–1.23
- Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., López-Guillermo, A., Khamashta, M. A., & Bosch, X. (2014). Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*, 383(9927), 1503–1516.
- David D. Chaplin, M.D., Ph.D. Overview of the Immune Response. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb; 125(2 Suppl 2): S3–23

Список литературы

- Kuriyama T., et al. Engulfment of hematopoietic stem cells caused by down-regulation of CD47 is critical in the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. 2012 г
- Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, Kumar S, Wolanskyj AP. 2014. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis.



**Спасибо за
внимание!**