Podmínkou, aby tato získaná forma mohla vzniknout, je však výrazný defekt NK a T buněčné imunity.

Hereditární i získané formy se klinicky velmi podobají, a proto se pro ně používá společný termín hemofagocytární lymfohistiocytóza. Společným jmenovatelem je narušená cytotoxická funkce lymfocytů, vedoucí k přetrvávající aktivitě imunitního systému, tedy k proliferaci a akumulaci lymfocytů a histiocytů v postižených orgánech.

Familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza je jednotka, u níž byla prokázána mutace různých genů, které jsou důležité pro cytotoxickou funkci T a NK buněk.

První byla popsána mutace genu pro perforin, další pak byla mutace genu Munc 13–4, která způsobuje defektní fúzi cytoplazmatických granulí. Následovalo odhalení dalších genů, unc13d, syntaxin 11. Také vrozené defekty imunity predisponují pro tuto nemoc (Chédiak-Higashi syndrom, Griscelli syndrom 2 a na X chromozom vázaný lymfoproliferativní syndrom) (60, 61).

V případě získaného hemofagocytárního syndromu byla prokázána excesivní tvorba cytokinů normálními nebo maligními T-lymfocyty. Kontinuálně zvýšená produkce určitých cytokinů pak indukuje hemofagocytární syndrom. Důkazem excesivní imunitní stimulace je zvýšená hladina solubilního receptoru IL2 u pacientů s aktivní nemocí.

Charakteristickým nálezem v biopsii lymfatických uzlin je deplece lymfocytů a široké, jakoby prázdné sinusy s velkými makrofágy. Ty při podrobném cytologickém hodnocení vykazují známky aktivace, je zvýšeno množství cytoplazmy a je zřetelná fagocytóza erytrocytů, leukocytů, krevních destiček a jejich fragmentů. V postižených orgánech je vždy smíšená lymfo-histiocytární infiltrace. Výrazná histiocytární proliferace je zřetelná v celém retikuloendoteliálním systému, nejvíce je postižena kostní dřeň, červená pulpa sleziny, jaterní sinusy a lymfatické uzliny. Infiltrace kostní dřeně je vždy zřetelná u hemofagocytující lymfohistiocytózy spojené s infekcí, ale může být opožděná v případě familiární formy, kdy iniciální histologie kostní dřeně může prokázat hyperplazii červené krvetvorby bez hemofagocytózy. Proto je vhodné bioptovat i jiné tkáně a orgány.

Musíme upozornit, že hemofagocytóza není nález zcela specifický pro HLH. Může doprovázet i jiné stavy s aktivací retikuloendoteliálního systému, tj. sepsi, hemolytické anémie, podání krevní transfuze a GvHD. Diagnóza HLH se musí zakládat na korelaci projevů klinických, biochemických, imunologických a morfologických. V guidelines je požadováno splnění 5 z 8 vyjmenovaných diagnostických kritérií (Tab. 4), hemofagocytóza je pouze jedním z nich.

Dle souvislosti lze hemofagocytární lymfohistiocytózu dělit do 3–4 skupin:

- familiární hemofagocytární lymfohistiocytóza,
- hemofagocytární lymfohistiocytóza asociovaná s infekcí,
- hemofagocytární lymfohistiocytóza asociovaná s maligní neoplazií,
- hemofagocytární lymfohistiocytóza asociovaná s neznámým vyvolávajícím činitelem.

Familiární erytrofagocytární lymfohistiocytóza (FEL)

FEL je vzácné, často fatální multiorgánové onemocnění, postihující játra, slezinu, lymfatické uzliny a centrální nervový systém. Rodinná anamnéza může být pozitivní, choroba má autozomálně recesivní způsob dědičnosti. Choroba se manifestuje u kojenců a batolat. Projevuje se horečkou nejasného původu, úbytkem na váze, cytopenií a hepatosplenomegalií. Někdy lze detekovat makulopapulární exantém červeno-fialového zbarvení (efloresCence u LCH bývají žluto-hnědé). FEL se obtížně diagnostikuje, neboť první bioptické vyšetření kostní dřeně nezachytí hemofagocytózu. Ta je přítomna až po delším průběhu nemoci, kdy se objevuje také pancytopenie a žloutenka. Diagnóza nemoci je podpořena průkazem lymfohistiocytárních infiltrátů a přítomnosti erytrocytofagocytózy ve vzorcích z lymfatických uzlin, sleziny, jater, kostní dřeně, nebo plic a průkaz familiární formy pak na molekulárně genetickém vyšetření (63, 64). Diagnostická kritéria uvádí Tab. 4.

Porucha se projeví náhle vzniklými horečkami a postižením výše uvedených orgánů. Možné je i postižení CNS, dezorientace, křeče, porucha vědomí, kóma. Laboratorní vyšetření mohou odhalit hyperlipidemii, hypofibrinogenemii a poruchu buněčné imunity (snížení aktivity cytotoxicity). Onemocnění je autozomálně recesivně vázané. Průkaz pozitivní rodinné anamnézy může při stanovení diagnózy napomoci. Průběh nemoci je rychlý a velmi často fatální.

Klasickým lékem je etoposid, dále kortikosteroidy, vinblastin a další formy imunosuprese. Při postižení CNS se intratekálně aplikují steroidy a methotrexát. Novým a velmi účinným preparátem, podobně jako u Langerhansovy histiocytózy, je kladribin. S terapeutickým cílem byla u těchto dětí dělána také splenektomie

Klasickým léčebným protokolem pro hemogacytující lymfohistiocytózu, který se používá jak u familiární, tak u nefamiliární formy, je trojkombinace složená z etoposidu, dexametazonu a cyklosporinu (64–66). Léčebný protokol uvádí www.histio.org/society/protocols se všem podrobnostmi. U méně rozvinuté dětské formy je možné použít jen kortikoidy a imunoglobuliny. Léčba druhé linie při insuficienci první není přesně definována. Formou kazuistik byly popsány případy, kdy pomohl daclizumab nebo alemtuzumab či etanercept.

Uvedená cytostatická léčba má potenciál dosáhnout u dětí zpomalení průběhu, nicméně zastavení procesu a vyléčení se uvedenou chemoterapií nepodaří vždy dosáhnout. Jediným zásadním léčebným postupem je alogenní transplantace. Ta je považována za léčbu volby, pokud je vhodný dárce.

Sekundární hemofagocytující lymfohistiocytóza

Sekundární hemofagocytující lymfohistiocytóza, asociovaná s infekcí, byla poprvé popsána při virové infekci u imunokompromitovaného pacienta, později i u řady jiných virových, bakteriálních, mykotických a parazitárních onemocnění, ale i maligních onemocnění (66).

Podmínkou vzniku byl stav imunodeficience, a to buď vrozeného, získaného či iatrogenního původu. Sekundární hemofagocytující lymfohistiocytózu lze rovněž pozorovat v souvislosti s některými T-lymfoidními malignitami. Klinická symptomatologie je obdobná jako u familiární erytrofagocytující lymfohistiocytóze. Dominuje horečka, hepatopatie, anémie a koagulopatie. Příčina koagulopatie je zřejmě v infiltraci jater.

Základem pro stanovení diagnózy je biopsie kostní dřeně, v níž jsou benigně vyhlížející histiocytární buňky obsahující fagocytované erytrocyty a další krvinky. Fenotyp a cytochemická charakteristika je shodná s fyziologickými histiocyty a odlišná od maligních histiocytů. Podobný obraz lze nalézt i v uzlinách. V kostní dřeni může být přitom zřetelné zmnožení tvorby jak erytrocytů, tak trombocytů, přičemž