

هموفاگوسیتیک لنفوسیتوز^۱ (HLH)

سندرم آسیب زنده ناشی از فعال شدن ایمنی فرد است که با علائم و نشانه‌های التهاب بسیار زیاد مشخص می‌شود. در ابتدا به عنوان اختلال ایمنی خانوادگی در کودکی شناخته می‌شد اما بعدها به صورت اختلال خانوادگی و اختلال تک گیر^۲ که می‌تواند به علت عفونت، سرطان یا اختلالات روماتولوژی باشد توصیف گردید. از ویژگی‌های این بیماری فعال شدن T-Cell های CD8 و ماکروفاژها همچنین افزایش بیش از حد سایتوکین‌ها^۳ (واسطه‌های التهابی) در خون است. افزایش سایتوکین‌های خون موجب اختلال شدید چند ارگانی در بدن می‌شود. به دلیل ماهیت التهابی آن، نقص‌هایی که موجب کشته شدن سلول می‌شوند و سایر اختلالات ایمنی در بیماران مبتلا به HLH، علت ایمنی شناختی بروز بیماری HLH مورد شک و تردید است.

علل:

اولیه یا ثانویه:

افراد مبتلا به HLH اولیه، علل ژنتیکی یا ارثی خانوادگی مشخص دارند، معمولاً شیرخوار یا در سنین پایین هستند و به نظر می‌رسد اختلالات ثابت در عملکرد کشندگی سلولی دارند. این افراد واضحاً در خطر عود HLH هستند و به نظر نمی‌رسد بدون انجام پیوند سلول‌های خونساز، مدت زیادی زندگی کنند.

واژه HLH ثانویه مربوط به کودکان بزرگتر یا بزرگسالانی است که سابقه خانوادگی یا علت شناخته شده ژنتیکی برای ابتلا به HLH ندارند. این بیماران معمولاً در حال حاضر مبتلا به عفونت یا وضعیت‌های پزشکی بالینی هستند که منجر به HLH شده است مانند عفونت EBV (ویروس اپشتین بار^۴)، سرطان یا اختلالات روماتولوژیکی:

¹ Hemophagocytic lymphohistiocytosis

² Sporadic

³ Severe hypercytokinemia

⁴ Epstein-Barr virus

۱. سندرم ماکروفاژ فعال (MAS)^۵:

سندرم ماکروفاژ فعال مدت‌ها است که از طرف جامعه روماتولوژی به عنوان عارضه بالقوه مرگ آور و عمده آتریت سیستمی بدون علت جوانان^۶ شناخته می‌شود. همچنین MAS با سایر وضعیت‌های خودایمن از جمله لوپوس^۷ مرتبط است و بایستی به عنوان HLH مرتبط با بیماری‌های روماتیسمی در نظر گرفته شود. تظاهرات اصلی شامل تب، هیپاتواسپلنومگالی، هیپاتیت، لنفادنوپاتی و DIC. در اختلالات روماتولوژی هماتوفاگوسیتوز^۸ (افزایش رده‌های خونی) در مغزاستخوان یا سایر بافت‌ها مهم‌ترین یافته است. در بیماران مبتلا به آتریت بدون علت جوانان، عفونت‌ها، تشدید فرایند بیماری زمینه ای یا تغییر در داروهای بیمار منجر به MAS می‌شود.

۲. بدخیمی:

در ابتدا HLH با لوکمی یا لیمفوما T Cell یا NK Cell گزارش می‌شد اما مواردی از ارتباط HLH با لنفوما anaplastic large cell، لوکمی لنفوبلاستیک B Cell، لوکمی میلوئید، mediastinal germ cell tumors و سایر تومورهای جامد^۹ هم دیده شده است. بسیاری از این بیماران همزمان عفونت‌های قارچی، ویروسی و باکتریایی هم دارند که این شرایط به دلیل اختلال در سیستم ایمنی ناشی از شیمی درمانی یا سیتوکین‌های تولید شده توسط سلول‌های بدخیم موجب HLH در بیمار می‌شوند. سی تی اسکن شکم و قفسه سینه و همچنین نمونه برداری و آسپیراسیون مغز استخوان در زمان بروز بیماری می‌تواند در بررسی سرطان زمینه ای کمک کننده باشد.

۳. اپشتین بار ویروس:

⁵ Macrophage activation syndrome

⁶ Juvenile idiopathic arthritis

⁷ Systemic lupus erythematosus

⁸ Hemophagocytosis

⁹ Solid tumors

EBV شایع‌ترین عفونت مرتبط با HLH است. HLH مرتبط با EBV از یک التهاب که به صورت خودبخود درمان می‌شود تا بیماری که نیازمند پیوند سلول‌های خونساز^{۱۰} می‌باشد متغیر است.

۴. اختلالات ژنتیکی مختلف با یک تظاهر بالینی:

انواعی از اختلالات ژنتیکی مختلف با HLH مرتبط هستند. اگرچه این اختلالات ژنتیکی مختلف هستند اما یک بیماری را بروز می‌دهند و آن نقص در کشندگی سلولی سلول‌های NK و T و افزایش احتمال ابتلا به HLH است.

علائم و نشانه‌ها:

۱. تب: با وجود درمان ضد میکروبی برای بیمار همچنان تب بالا پایدار دارند.
۲. بزرگی طحال: بیماران HLH در ابتدا بزرگی طحال و کبد دارند که به مرور زمان بزرگتر می‌شود.
۳. افت سلول‌های خونی (*Hemoglobin < 9 g/dl (10 g/dl in infants less than 4 weeks)*)
Neutrophils < 1 × 10⁹/L, *Platelets < 100 × 10⁹/L*
ترومبوسیتوپنی و سپس آنمی در این بیماران شایع‌تر است.
۴. افزایش تری‌گلیسرید خون^{۱۱} یا کاهش فیبرینوژن خون^{۱۲} (*Fibrinogen*, *Fasting triglycerides ≥ 265 mg/dl*)
(*≤ 150 g/dl*)
۵. هموفاگوسیتوز در مغز استخوان یا بافت (*Ferritin ≥ 500 microgram/L*, *Low or absent NK-cell activity*)
(*Soluble IL-2 receptor (CD25) ≥ 2400 U/ml*)

سایر علائم:

¹⁰ Hematopoietic cell transplantation

¹¹ Hypertriglyceridemia

¹² Hypofibrinogenemia

علائم شبه سپسیس

علائم شبه کازاواکی^{۱۳}

اختلالات ریوی

اختلالات مغزی، بینایی و عصبی عضلانی: تشنج، درگیری مننژ، کاهش سطح هوشیاری، فلج عصب مغزی^{۱۴}، کند

شدن وضعیت شناختی حرکتی^{۱۵}، ناهماهنگی عضلات^{۱۶}، تحریک پذیری یا کاهش تون عضلانی

تب با علت ناشناخته^{۱۷} (FUO): در بخشهای کودکان تشخیص شایعی است و تمایز آن در HLH از سایر علت‌های

FUO سخت است.

هیپاتیت / نارسایی حاد کبد و اختلالات انعقادی: بسیاری از بیماران شواهد متنوعی از هیپاتیت را در زمان بروز بیماری

نشان می‌دهند. بایستی HLH به عنوان یکی از تشخیص‌های افتراقی نارسایی حاد کبدی در نظر گرفته شود بویژه

اگر در زمان نمونه برداری، تجمع لنفوسیت دیده شود. ممکن است بیماری انسدادی عروقی به صورت خودبخودی

در بیماران HLH ایجاد شود و بروز انسداد عروقی پس از پیوند مغز استخوان ۲۵٪ گزارش شده است.

نارسایی مغز استخوان: آنمی و ترومبوسیتوپنی در ۸۰٪ بیماران در زمان بروز HLH دیده می‌شود. اگرچه وجود

هموفاگوسیتوز در مغز استخوان با HLH مرتبط است اما بروز علائم ممکن است به وسیله وقایع معمول زیر ایجاد

شود:

¹³ Kawasaki-like

¹⁴ Cranial nerve palsy

¹⁵ Psychomotor retardation

¹⁶ Ataxia

¹⁷ Fever of unknown origin (FUO)

تزریق خون، عفونت، بیماری‌های خودایمن و سایر اشکال نارسایی مغزاستخوان یا مواردی که باعث تخریب گلبول‌های قرمز می‌شوند.

ممکن است در ابتدا تمامی ویژگی‌های تشخیصی بروز نکنند بنابراین لازم است نتایج و مارک‌های آزمایشگاهی التهاب پاتولوژیک به صورت مکرر بررسی گردند.

نظواهرات پوستی: راش‌های قرمز ماکولوپاپولار^{۱۸} در تمامی بدن، قرمزی کل بدن، ادم، التهاب بافت چربی زیر پوست^{۱۹}، دانه قرمز شبیه به سرخک^{۲۰}، پتیشیا و پورپورا

تشخیص:

اقدامات تشخیصی اولیه شامل:

- بررسی آزمایش CBC
- آزمایشات انعقادی از جمله فیبرینوژن^{۲۱}
- سطح فریتین^{۲۲}
- لاکتات دهیدروژناز^{۲۳} (LDH)
- آلبومین
- بیلی روبین (کل و مستقیم)^{۲۴}
- آزمایش عملکرد کبدی

¹⁸ Maculopapular erythematous rashes

¹⁹ Panniculitis

²⁰ Morbilliform erythema

²¹ Fibrinogen

²² Ferritin

²³ Lactate dehydrogenase

²⁴ Bilirubin (total and direct)

➤ Soluble IL-2 receptor level یا همان CD25

➤ عملکرد سلول‌های NK

➤ نمونه برداری مغزاستخوان

اقدامات تشخیصی اختیاری شامل:

❖ سونوگرافی شکم برای تشخیص بزرگی طحال و کبد (در صورتی که بزرگی آن به حدی نباشد که قابل لمس باشد)

❖ LP (بررسی CSF از نظر cell count و protein level)

❖ MRI سر با و بدون کانتراست

❖ آزمایشات ژنتیکی HLH

❖

درمان:

درمان القایی^{۲۵}:

درمان استاندارد شامل تجویز اتوپوزاید^{۲۶} و دگزامتازون با یا بدون تزریق داخل نخاعی است. بیماران با وضعیت بحرانی بایستی با پیوند مغزاستخوان درمان شوند. شروع درمان فوری حتی در صورت مواجهه با عفونت‌های رفع نشده، کاهش سلول‌های خونی یا اختلال در عملکرد عضو اهمیت زیادی دارد. از آنجا که اتوپوزاید از طریق کلیه و کبد دفع می‌شود در صورت وجود مشکلات کلیوی نیاز به تعدیل دوز دارو است.

پس از شروع درمان، بایستی بیمار از نظر پیشرفت بهبودی، عوارض و سمیت‌های بالقوه پایش شود.

²⁵ Induction therapy

²⁶ Etoposide

بیماری‌های سیستم عصب مرکزی:

بیماران ممکن است علائم درگیری عصب مرکزی را نشان دهند و یا ممکن است با کاهش دوز درمانی التهاب عصب مرکزی عود کند. بنابراین برای تمام بیماران هر زمان که بتوان بایستی موارد زیر به شیوه ایمن انجام شود حتی اگر بدون علائم باشند: از نظر سیستم عصب مرکزی معاینه دقیق شوند، IT انجام شود و ام آر آی از مغز شوند.

بیمارانی که درگیری CNS دارند بایستی با متوتروکسات^{۲۷} و هیدورکورتیزون IT به صورت هفتگی درمان شوند تا زمانی که علائم و موارد غیرطبیعی مایع مغزی نخاعی رفع شود.

خطر سندرم انسفالوپاتی پشتی قابل برگشت^{۲۸} در زمان درمان القایی وجود دارد که در بیماران مبتلا به فشار خون بالا و افرادی که سیکلوسپورین^{۲۹} دریافت می‌کنند بیشتر است بنابراین فشارخون در زمان درمان القایی بایستی به شدت کنترل شود.

درمان حمایتی:

عفونت:

مراقبت حمایتی در بیماران مبتلا به HLH شبیه به افراد تحت پیوند مغز استخوان است: داروهایی جهت پیشگیری از نموسیستیس جیرووسی^{۳۰}، عفونت‌های قارچی، ایمونوگلوبولین تزریقی و احتیاط‌های نوتروپنیک. هرگونه تب جدید در فرد بایستی از نظر فعالیت مجدد HLH و عفونت‌های فرصت طلب بررسی شود و درمان با آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف شروع شود.

²⁷ Methotrexate

²⁸ Posterior reversible encephalopathy syndrome

²⁹ Cyclosporine

³⁰ Pneumocystis jirovecii

خونریزی:

سعی شود پلاکت بیمار بالای ۵۰ هزار حفظ شود. در صورت بروز خونریزی پلاکت، FFP، کرایوپرسیپیتیت^{۳۱} و در برخی موارد فاکتور ۷ فعال شده^{۳۲} مورد نیاز است.

عملکرد قلبی:

به دلیل بروز التهاب در بدن و یا سمیت‌های احتمالی دارویی ممکن است این بیماران دچار اختلال عملکرد قلبی شوند. بنابراین در ابتدای تشخیص، وضعیت پایه قلبی بیمار بررسی می‌گردد. بعلاوه از آنجا که نمی‌توان وسکولیت^{۳۳} (التهاب عروقی) فعلی بیمار را به دلیل همپوشانی علائم از بیماری کاوازاکی تشخیص افتراقی داد، بررسی‌های پیوسته قلبی بیمار ممکن است تجویز شود.

درمان چالشی^{۳۴}:

تعداد قابل ملاحظه‌ای از مبتلایان به HLH یا به حد کافی درمان فعلی جواب نمی‌دهند و یا قبل از پیوند مغزاستخوان بیماریشان عود می‌کند. قابل توجه است که بسیاری از مرگ‌ها طی اولین هفته‌ای درمان رخ می‌دهد که می‌تواند نشانه‌دهنده عوارض بیماری و درمان باشد و یا منعکس کننده بیماری مقاوم به درمان^{۳۵} باشد. شروع درمان با ATG^{۳۶} است که میزان پاسخ به درمان بالا است. ممکن است درمان با داروهای دیگری به عنوان خط دوم درمان استفاده شود.

پیوند مغز استخوان (HCT):

³¹ Cryoprecipitate

³² Activated factor VII

³³ Vasculitis

³⁴ Salvage therapy

³⁵ Refractory disease

³⁶ Thymoglobulin, rabbit ATG

از زمان تشخیص بیماری بایستی به دنبال دهنده مناسب پیوند برای بیمار بود. درمجموع HCT برای HLH های خانوادگی، عود HLH، HLH هایی که علیرغم درمان شدید درحال پیشرفت هستند و در موارد درگیری CNS توصیه می‌شود.

منابع:

Michael B. Jordan, Carl E. Allen, Sheila Weitzman, Alexandra H. Filipovich, Kenneth L. McClain. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* (2011) 118 (15): 4041–4052. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-278127>.

Christine N. Duncan, Julie-An M. Talano and Jennifer A. McArthur. Diagnosis, Treatment, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in the Critical Care Unit. 2018 Oct 10: 159–182.