

HISTIOKITNO-HEMOFAGOCITNI SINDROM U DJECE

Škoda, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:135932>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Tea Škoda

HISTIOCITNO-HEMOFAGOCITNI SINDROM U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Tea Škoda

HISTIOCITNO-HEMOFAGOCITNI SINDROM U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr.med
2. Prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr.med
3. Doc.dr.sc. Srećko Severinski, dr.med.

Rad sadrži 49 stranica, 0 slika, 2 tablice, 63 literaturnih navoda.

ZAHVALE

Hvala mentorici doc. dr. sc. Kristini Lah Tomulić, dr. med. na pruženoj pomoći pri izboru teme i mentoriranju ovog diplomskog rada.

Hvala mojim prijateljicama na slušanju i snimanju glasovnih poruka prije svakog većeg ispita. Posebno hvala mojoj Antoneli koja je tu i kad nije.

Hvala mojoj obitelji. Hvala vam na bezuvjetnoj ljubavi, podršci i motivaciji koju mi pružate od kad znam za sebe. Hvala mami na slušanju, tati na mudrosti i Filipu na smijehu, radosti i bodrenju u najtežim trenucima.

Za kraj, hvala mojim Manekenkama, mojim kolegicama i prijateljicama za najboljih 6 godina mog života. Za svaku suzu, smijeh, pjesmu i juhu koju smo podijelile. DSP zauvijek.

Sadržaj

UVOD.....	1
SVRHA RADA.....	1
PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	2
POVIJEST HLH SINDROMA.....	2
FIZIOLOGIJA STANIČNE IMUNOSTI.....	3
PATOFIZIOLOGIJA I PATOGENEZA.....	4
Disregulacija citotoksičnih limfocita T, NK stanica i makrofaga.....	4
Uloga citokina.....	6
Citokinska oluja.....	8
Makrofagi.....	9
NK stanice.....	10
EPIDEMIOLOGIJA.....	11
TERMINOLOGIJA I KLASIFIKACIJA.....	12
Primarni histiocitno-hemofagocitni sindrom.....	13
Sekundarni histiocitno-hemofagocitni sindrom.....	18
KLINIČKA SLIKA.....	20
Prolongirana povišena tjelesna temperatura.....	20
Organomegalija.....	21
Jetrena disfunkcija i koagulopatije.....	21
Kožne manifestacije.....	22
Središnji živčani sustav.....	22
DIJAGNOSTIKA.....	23
Laboratorijski nalazi.....	24
HLH dijagnostički kriteriji.....	27
TERAPIJA.....	30
Novi lijekovi.....	34
RASPRAVA.....	36
ZAKLJUČCI.....	38
SAŽETAK.....	39
SUMMARY.....	40
LITERATURA.....	41
ŽIVOTOPIS.....	49

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

HLH – (engl. hemophagocytic lymphohistiocytosis) – histiocitno-hemofagocitni sindrom

HMR – (engl. histiocytic medullary reticulosis) – histiocitna medularna retikuloza

NK – (engl. natural killer cells) – prirodno ubilačke stanice

sIL2R – (engl. soluble interleukin 2 receptor) – topljivi receptor za interleukin 2

MHC – (engl. major histocompatibility complex) – glavni kompleks histokompatibilnosti

F-HLH – (engl. familial hemophagocytic lymphohistiocytosis) – familijarni tip histiocitno-hemofagocitnog sindroma

EBV – Epstein Barr virus

EBV-HLH – (engl. Epstein Barr virus-associated hemophagocytic syndrome) – histiocitno-hemofagocitni sindrom povezan s Epstein Barr virusnom infekcijom

IAHS – (engl. infection-associated hemophagocytic syndrome) – histiocitno-hemofagocitni sindrom povezan s infekcijama

MAHS – (engl. malignancy-associated hemophagocytic syndrome) – histiocitno-hemofagocitni sindrom povezan s malignitetima

FHSH – (engl. familial hemophagocytic lymphohistiocytosis)

LHLH – (engl. lymphoma associated lymphohistiocytosis)

HSCT – (engl. haematopoietic stem cell transplantation) – transplantacija hematopoetskih matičnih stanica

UVOD

Histiocitno-hemofagocitni sindrom (engl. hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) životno ugrožavajuće stanje koje karakterizira jaki sistemni upalni odgovor i multiorganska disfunkcija. To je stanje koje se primarno veže za dječju dob, no može se prezentirati i u adultnoj dobi. Razlikujemo dva tipa sindroma: primarni i sekundarni tip. Klinička slika je veoma varijabilna i nespecifična. U laboratorijskim nalazima karakteristična je citopenija i povišenje HLH specifičnih biomarkera. Bolesnici mogu razviti hepatitis, koagulopatiju, zatajenje jetre, poremećaj središnjeg živčanog sustava, multiorgansko zatajenje i razne druge manifestacije. Sindrom ima visoku stopu smrtnosti i sve veću incidenciju u općoj populaciji, pa tako i u pedijatrijskih bolesnika. U podlozi nastajanja ovog sindroma leži hiperreaktivan i neadekvatan imunološki odgovor na antigen, prvenstveno citotoksičnih limfocita T, prirodno ubilačkih NK stanica i makrofaga. Ovaj sindrom nije lako dijagnosticirati te se pritom koriste odgovarajuće smjernice, a valja naglasiti da je pravovremeno postavljanje dijagnoze te inicijacija liječenja ključna za što bolji ishod ove bolesti.

SVRHA RADA

Histiocitno-hemofagocitni sindrom (HLH) podrazumijeva spektar različitih stanja koja imaju zajedničku patofiziologiju nastajanja, a to je prejak i nereguliran upalni odgovor na antigen. Ovaj se sindrom često kasno dijagnosticira, nerijetko prođe i do par tjedana kada se može, na temelju određenih kriterija, sa sigurnošću postaviti dijagnoza. Upravo zbog toga može imati vrlo visok mortalitet, od 20% pa i do 75% (1). Svrha ovog preglednog rada je naglasak na incidenciju ovog sindroma u pedijatrijskoj populaciji, dijagnostiku i pravovremeno liječenje.

Što ranije postavljanje dijagnoze te inicijacija imunosupresivne terapije ključ su postizanja boljih rezultata terapije i direktno utječu na smanjenje morbiditeta i mortaliteta (2).

PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

POVIJEST HLH SINDROMA

Histiocitno-hemofagocitni sindrom prvi su put opisali Scott i Robb-Smith 1939. godine (3,4). Ovaj se poremećaj u početku povezivao s poremećajem histiocita te je iz tog razloga bio poznat pod nazivima histiocitna medularna retikulocitoza (HMR), maligna retikulocitoza ili maligna histiocitoza (5). Smatrao se jednim od atipičnog oblika Hodgkinove bolesti (4). U svom radu Scott i Robb-Smith prezentirali su četiri bolesnika koji su imali veoma sličan klinički razvoj bolesti. Glavni simptomi koje su bolesnici razvili bili su povišena tjelesna temperatura, limfadenopatija, splenomegalija i hepatomegalija (4,6). Kasnije, s razvitkom bolesti, razvili su i žuticu, purpuru, anemiju i leukopeniju (4). Patohistološkom postmortalnom analizom utvrđena je histiocitna fagocitoza eritrocita (4). Scott i Robb-Smith također su primijetili jednaku pojavnost bolesti u oba spola u dobnoj skupini od 26 do 69 godina (4). Trinaest godina kasnije, Farquhar i Claireauxu opisali su ovaj sindrom u dvoje djece iz iste obitelji u dojenačkoj dobi, s progresivnom kliničkom slikom koja je rezultirala rapidnim zatajenjem organa i smrtnim ishodom (4).

FIZIOLOGIJA STANIČNE IMUNOSTI

Pojam imunost podrazumijeva sposobnost ljudskog organizma da se obrani od stranog antigena. Ta obrana organizma, točnije njegova otpornost, može se podijeliti na nespecifičnu, koja je i filogenetski starija, te specifičnu (7). Nespecifična otpornost usmjerena je protiv svih antigena i postoji kao takva bez neposrednog dodira s tim antigenom. Specifična otpornost je složenija i može se podijeliti na humoralnu i staničnu imunost (7). Humoralna imunost vezana je za stvaranje protutijela, dok je stanična, kao što joj samo ime navodi, posredovana stanicama, dominantno limfocitima. Osim limfocita, u staničnoj imunosti dominiraju i makrofagi, ali i ostale stanice s mogućnošću fagocitoze, lize ciljne stanice i samim time kontroliranjem i suzbijanjem istih (7–9). Stanična imunost djeluje na unutarstanične mikroorganizme, kao što su virusi, na kemijski izmijenjene stanice vlastitog organizma, na presađena tkiva i organe te zloćudno promijenjene stanice (7). Eliminacija ciljnih stanica, odnosno stanica s tuđim antigenom može se vršiti na dva načina. Prvi je izvanstanični mehanizam koji podrazumijeva uklanjanje ciljne stanice posredstvom citoksina koji uzrokuju lizu ciljne stanice. Citokini djeluju samo na stanice s odgovarajućim receptorom za taj isti citokin, a citoksini mogu ubiti bilo koju drugu stanicu (7). Neki od najvažnijih citokina koji sudjeluju u staničnoj imunosti su interferon gama, interleukin-2, interleukin-1, interleukin-12 te citoksini TNF alfa i TNF beta (1,7,9).

Drugi mehanizam je unutarstanični i podrazumijeva fagocitozu posredstvom makrofaga. Eliminacija se odvija posredstvom citotoksičnih limfocita T (T_c), NK stanica, makrofaga i limfocita T_H1 odgovora (7,9). Razlika između limfocita i NK stanica je u tome da NK stanice vrše lizu ciljne stanice bez prethodne senzibilizacije na antigen. Senzibilizacija limfocita T odvija se uz pomoć makrofaga (7). U kontaktu s antigenom dolazi do senzibilizacije limfocita T_H0 koje se potom diferenciraju u T_H1 limfocite. Takvi T_H1 limfociti imaju sposobnost lučenja citokina koji

mogu direktno djelovati na ciljnu stanicu posredstvom receptora ili aktiviraju makrofage i druge imunološke čimbenike (7,9). I T_H1 limfociti i citotoksični limfociti T_c djeluju putem tvari koje izlučuju ili su vezani na staničnu membranu.

Proces razaranja, odnosno lize ciljne stanice, započinje adherencijom efektorske i ciljne stanice. To se odvija u području odgovarajućeg receptora za ciljni antigen koji aktivira niz strukturnih promjena u limfocitu (9). Posljedica tih promjena je egzocitoza citotoksičnih granula u kojima je pohranjen perforin (5,7,10). Perforin se potom polimerizira i stvara vodene kanale u lipidnom dvosloju ciljne stanice čime omogućava prodor tekućine, bubrenje stanice u kombinaciji s molekulama kalcija uzrokuje apoptozu ciljne stanice (7,10). Granzimi i serin proteaze zatim ulaze kroz kanale i započinju cijepanje unutarstaničnih proteina (7,9,10).

PATOFIZIOLOGIJA I PATOGENEZA

Disregulacija citotoksičnih limfocita T, NK stanica i makrofaga

Patofiziologija HLH sindroma svodi se na poremećaj regulacije normalnih fizioloških imunoloških zbivanja i izostanak „down-regulacije“ istih (1,11–13). Radi se o ozljedi tkiva hiperinflamatornim ili jednostavno disreguliranim imunološkim odgovorom koji je inače pod kontrolom aktiviranih makrofaga i limfocita (14).

U fiziološkim uvjetima citotoksični limfociti CD8⁺ i NK stanice, kao predvodnici stanične imunosti, djeluju na prisustvo virusnog ili tumorskog antigena na različite načine. Jedan od njih je otpuštanje citolitičkih granula koje u sebi sadrže različite proteaze kao što je perforin i granzim B (3,9,10). To su enzimi koji imaju glavnu ulogu u borbi protiv antigena. Da bi se taj proces odvio, neki uvjeti moraju biti zadovoljeni. Prije svega, molekule enzima trebaju biti strukturno ispravne, pravilno prenesene unutar stanice te pakirane unutar granula u obliku

kakvim se izbacuju iz stanice procesom egzocitoze. Svi navedeni koraci regulirani su genima te su upravo genske mutacije često i uzrok nereguliranog imunološkog odgovora koji dovodi do ovog stanja (11,12). Ovisno o genskim mutacijama ovaj se sindrom nekada grubo dijelio na primarni HLH sindrom koji još nazivamo i familijarni te sekundarni, odnosno reaktivni tip (1,11,12). Danas se zna da se ta dva tipa ipak preklapaju u nekim slučajevima.

Perforin i granzimi dovode do razaranja ciljnih stanica i eliminacije antigena koji stimulira i aktivira imunološki odgovor i u fiziološkim uvjetima rezultat je sve slabija antigenska stimulacija limfocita i NK stanica te njihova apoptoza (1,5,10).

Patofiziologija HLH sindroma odvija se na razini izostanka „down-regulacije“ makrofaga (9). Regulaciju aktivacije makrofaga posreduju NK stanice i/ili citotoksični limfociti T. Zbog izostanka supresije aktivnosti makrofaga, upalni odgovor je sve jači, obilježen je sve većim brojem antigen prezentirajućih stanica koje kontinuirano podražuju limfocite te naposljetku dovode do lučenja proupalnih citokina i generalno jačeg upalnog odgovora (12). Proupalni citokini dio su začaranog kruga jer oni dodatno aktiviraju makrofage, a jedna od posljedica djelovanja makrofaga je i hemofagocitoza (7). Posljedica je i oštećenje tkiva, zatajivanje organa i druge upalne manifestacije ovog sindroma (5). Pojam hemofagocitoza podrazumijeva proždiranje stanica aktiviranim makrofagima uključujući limfocite, eritrocite, leukocite i trombocite u različitim tkivima pritom stvarajući prekomjerne citokine i nekontroliranu upalnu reakciju (15,16). Hemofagocitoza se može patohistološki dokazati u uzorcima tkiva dobivenih biopsijom ili aspiracijom limfatičnog tkiva kao što su slezena, jetra, limfni čvorovi, ali i koštana srž, no nije patognomonični nalaz, niti je potrebna za postavljanje dijagnoze sindroma (12,14,17,18).

Patofiziološki, HLH sindrom može biti induciran i putem Toll-like receptora (9,19). Ti receptori su nespecifični za antigen i nalaze se na površini NK stanica (7). Mogu ih aktivirati različiti

antigeni kao što su antigeni virusa, bakterija, gljiva ili mikoplazmi (7,9). U nekim istraživanjima dokazan je sindrom aktivacije makrofaga (MAS) u miševa kod kojih je stimuliran TLR9 (20). Također, geni povezani s regulacijom Toll-like receptora i receptora za interleukin 1 više su izraženi u bolesnika koji boluju od juvenilnog idiopatskog artritisa i MAS sindroma, oba stanja koja se dovode u usku vezu s HLH sindromom (21).

Utvrđena je razlika u diferencijaciji te aktivaciji limfocita T u primarnom i sekundarnom HLH sindromu te se smatra da postoji razlika u patogenezi između ta dva tipa (22). U oba oblika mogu prethoditi infekcije i teško ih je razlikovati samo na temelju kliničke slike. Definitivna metoda razlikovanja je genetska analiza (15).

Uloga citokina

Citokini su molekule vrlo male molekularne mase koje posreduju međustaničnu komunikaciju (7). To su po molekularnoj strukturi glikoproteini koji se nerijetko opisuju kao „lokalni hormoni“. Djelovanje im je eksplozivno, no vrlo dobro organizirano i samolimitirajuće (23). Imaju različiti doseg djelovanja. Mogu djelovati lokalno, ali isto tako mogu prodorom u perifernu cirkulaciju djelovati na udaljena tkiva. Primjerice, IL-6 kao proupalni citokin stvara se u neposrednom okruženju same upale, no pospješuje i stvaranje proteina akutne faze u jetri (23). Imaju parakrino djelovanje na različite tipove stanica od upalnih, imunskih, hematopoetskih stanica do hepatocita, fibroblasta i keratinocita (7). Mogu djelovati i autokrino, odnosno da djeluju i na stanicu koja ih izlučuje. Uglavnom se izlučuju kao odgovor na neki podražaj kao što su ozljeda tkiva i infekcije. Imaju brojne biološke učinke. Oni potiču proliferaciju, aktivaciju i diferencijaciju stanica, pospješuju funkciju stanica, posreduju u imunoreakcijama, imaju kemotaktično djelovanje, reguliraju upalu, mogu inhibirati rast

stanica te na taj način svojim citotoksičnim učinkom poticati staničnu smrt (7,9,23).

Na migraciju imunoloških stanica značajno djeluju i kemokini. Kemokini spadaju u obitelj citokina čija je glavna uloga kemotaksija stanica. Kemokini djeluju posredstvom receptora za kemokine na ciljnim stanicama, no dokazano je da se i s gubitkom jednog receptora njihova uloga očuva (23). Osim što potiču migraciju limfocita, djeluju na lokalnu aktivnost stanica te održavanje homeostaze imunoloških stanica (9).

Citokini osim što imaju ulogu aktivacije upalnih stanica oni imaju veliku ulogu i u „down regulaciji“ upalnog odgovora (24). Down regulacijom dolazi do suzbijanja upalne reakcije kako bi se spriječilo prekomjerno oštećenje tkiva domaćina. Potiskivanje imunoreakcije važno je za ograničavanje trajanja i opsega reakcije. Tako primjerice prostaglandin E2 posredstvom HLA molekule na makrofagima koči stvaranje interferona gama kojeg stvaraju limfociti T (24). TGF beta je vrlo jak supresor aktivacije limfocita T, smanjuje proliferaciju i produkciju citokina u limfocitima i potiskuje upalu posredovanu T_H1 limfocitima i makrofagima (7,24). Smanjuje i broj receptora za IL-1 što rezultira smanjenim senzibilitetom stanica na ostale citokine (24). IL-10 smanjuje aktivnost makrofaga i samim time smanjuje stvaranje citokina u limfocitima (7). Značajnost down regulacije vidljiva je i na primjeru životinja gdje je dokazana generalizirana upalna bolest koja se javila u miševa kojima nedostaje gen za TGF beta (25).

Uloga citokina, točnije njihova povišena razina u HLH sindromu, otkrivena je relativno rano istraživanjem posebitosti ovog sindroma. Studija iz 1989. dokazala je značajno povećanje razina receptora za topljivi interleukin-2 (sIL2R) u bolesnika s HLH sindromom. Ta su povišenja bila prisutna kod bolesnika s limfomima, a njihova se razina smanjivala poboljšanjem kliničke slike bolesnika. To je rezultiralo označavanjem sIL2R markerom aktivnosti ove bolesti (26).

Citokinska oluja

Citokinska oluja je životno ugrožavajuće stanje karakterizirano povećanom razinom citokina u serumu koja je rezultat prekomjerno aktiviranih imunoloških stanica; makrofaga, NK stanica i posljedično tomu i limfocita (23). Smatra se glavnim uzrokom multiorganskog zatajenja koji prati visok mortalitet (16). Različite studije su dokazale povišene razine citokina u simptomatskoj fazi sindroma. Bolesnici mogu imati i simptome poput umora, anoreksije, glavobolje, povišene tjelesne temperature, osipa, proljeva, artralgija i mijalgija koji mogu biti posljedica oštećenja tkiva proupalnim citokinima ili posljedica akutne upalne faze, ali i posljedica imunološkog odgovora posredovanog imunološkim stanicama (16,23). Simptomi i klinička slika bolesnika može se u kratkom vremenskom periodu naglo pogoršati i napredovati do diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK-a) praćene vaskularnom okluzijom ili masivnim krvarenjima, dispnejom, hipoksemijom, hipotenzijom koji vode u hemoragični šok i smrt (23). Također, mogućnost pojave spontanih krvarenja je značajna uslijed hiperinflamatornog odgovora u kombinaciji s niskom razinom trombocita u krvi i koagulopatijama (23). Respiratorni simptomi, kašalj i tahipneja su također česti, a mogu napredovati do sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS), što može dovesti do potrebe za mehaničkom ventilacijom bolesnika (23).

Citokini koji dominiraju jesu proupalni citokini, posebice interferon gama (IFN-gama), faktor tumorske nekroze (TNF-alfa), interleukini IL-1, IL-6, IL-10 i IL-12 te topljivi receptor za IL-2, sIL2 receptor (17). Premda se povišene razine topljivog sIL2 receptora spominju u raznim literaturama u dijagnostici HLH sindroma, u praksi se vrlo rijetko koriste i mjere. Provedena je detaljna studija 2017. gdje se sustavnim pregledom preko 60 članaka u periodu od 1975. do 2016. ispitala njegova klinička korisnost u HLH sindromu. U toj studiji navodi se da 22 članka

opisuju sIL-2r kao osjetljiv dijagnostički marker za HLH, ali zapravo samo tri grupe podataka govore o njegovoj osjetljivosti (26). Izvorne smjernice za dijagnostiku HLH iz 2004. navode osjetljivost od 93% i specifičnost od 100% za sIL-2r (26). Dvadeset članaka opisuje sIL-2r kao dinamički marker aktivnosti bolesti, te opadanje razine markera korelira s pozitivnim odgovorom na terapiju, a opisano je 15 članaka gdje su visoke početne razine sIL-2r >10 000 U/ml prediktor lošije prognoze (26). Također je sIL-2R nedosljedan marker u razlikovanju podtipova HLH sindroma (26).

Makrofagi

Makrofagi su antigen prezentirajuće stanice porijekla monocita (7,27). Monociti su dio bijele krvne loze koja nastaje u koštanoj srži, odakle odlaze na periferiju. Kada dođu u perifernu cirkulaciju diferenciraju se u makrofage ili dendritičke stanice (27). Razlikujemo više vrsta makrofaga s obzirom na tkiva u kojima se nalaze kao što su alveolarni i intersticijski makrofagi u plućima, Kupferove stanice u jetri, osteoklasti u koštanom tkivu, srčani makrofagi i mikroglija u središnjem živčanom sustavu (28–34). Makrofagi, zajedno s neutrofilima, čine prvu liniju obrane od stranog antigena. Imaju sposobnost fagocitoze čime proždiru strani antigen te ga potom prezentiraju tako da ga izlažu na svojoj površini i čine ga dostupnim limfocitima (7,35). Također, imaju sposobnost spajanja u jednu veliku multinuklearnu stanicu koja ima mogućnost proždiranja velikih antigena (35,36). Makrofagi imaju sposobnost „down“ regulacije upalnog odgovora na način da luče citokine te ih upravo to čini vrlo bitnom karikom u imunološkom odgovoru ali i posrednicima nastajanja HLH sindroma (1).

NK stanice

NK stanice nazivaju se još i prirodno ubilačke stanice koje na svojoj površini imaju receptor za antigen s nepromjenjivim odsječkom koji prepoznaje glikolipide (7). Čine 10-15% ukupnog broja limfocita (9). Nalaze se u timusu, slezeni, jetri i koštanoj srži. Karakteristika NK stanica je da nemaju na svojoj površini receptore specifične za antigen kao što imaju limfociti T i B te se time razlikuju po svojoj sposobnosti da djeluju citotoksično na antigen bez prethodne senzibilizacije (7). Vežanje NK stanica na ciljni antigen obično dovodi do proizvodnje IFN-gama citokina, što može povećati aktivnost NK i CD8+ limfocita T i samim time pojačati upalu (1,9). One na svojoj površini imaju niz različitih imunoaktivirajućih, ali i imunosupresivnih receptora kojima reguliraju imunološki odgovor. Upravo je izostanak regulacije upalnog odgovora odgovoran za nastajanje HLH sindroma.

Kada se uz pomoć receptora aktiviraju, one djeluju citotoksično na virusne, maligne stanice i stanice domaćina koji su na bilo koji način oštećene (9). Citotoksičnost postižu uz pomoć citoplazmatskih granula koje u sebi sadrže perforin uz čiju pomoć postižu apoptotički učinak (7,9,37). Takozvani glavni kompleks histokompatibilnosti (MHC) kompleks štiti zdrave stanice domaćina od citotoksičnog učinka NK stanica. NK stanice uz pomoć molekule MHC I koja je izražena na svim membranama zdravih stanica domaćina, prepoznaje iste vežući se na njega receptorom kompleks inhibira njihovo djelovanje, lizu ciljane stanice i otpuštanje citokina (7,38). MHC I molekula je važan faktor u sprječavanju nastanka autoimunih reakcija. Virusne i tumorske stanice imaju sposobnost smanjenja ekspresije MHC I molekula na stanicama domaćina što rezultira autoimunološkom reakcijom u kojoj NK stanice oštećuju stanice domaćina i uzrokuju tkivnu ozljedu (7,39,40).

EPIDEMIOLOGIJA

Histiocitno-hemofagocitni sindrom primarno je bolest dječje dobi (14). U pedijatrijskih bolesnika jednako se javlja u muškoj i ženskoj populaciji, dok u odraslih ima nešto veću prevalenciju kod muškaraca (1). Incidencija ovog sindroma najviša je u dojenačkoj dobi do tri mjeseca starosti, te se najčešće javlja u obliku primarnog, familijarnog HLH (F-HLH) (1). Familijarni tip najčešće se dijagnosticira tijekom prve godine života i vrhunac incidencije mu je od neonatalne dobi do 18 mjeseci života (14). Učestalost u djece mlađe od godinu dana je 1,1:100 000, s medijanom dobi početka bolesti 5,1 mjesec (4). Incidencija sindroma različita je u različitim dijelovima svijeta, no svakako treba spomenuti veća istraživanja kao što je jedno u Texasu gdje je zabilježena incidencija od 1:100 000 (41). U Švedskoj studiji koja se bazirala na podacima sakupljenim tijekom 16 godina incidencija iznosi 1,2:1 000 000 godišnje (32). Procjenjuje se da će se u tercijarnim pedijatrijskim zdravstvenim ustanovama svakih godinu dana pojaviti jedan slučaj na 3000 bolesnika (11). Premda se u zadnja dva desetljeća sve više govori o sindromu i naglašava važnost pravovremene dijagnostike istog, još uvijek se podosta slučajeva dijagnosticira post mortem (42). Ovaj sindrom ima nešto veću pojavnost u Azijata najčešće u kombinaciji s malignom bolesti, u usporedbi sa zapadnjačkim državama (1). Također, postoji i veća učestalost nekih mutacija ovisno o različitim etničkim pripadnostima, kao što je velika učestalost mutacije gena za perforin u Japanaca (43). U Afroamerikanaca u SAD-u u 98% slučajeva je to također mutacija gena za perforin dok je u bijele rase češća mutacija gena UNC13D i STXBP2 (11).

Međutim, u osoba starijih od godinu dana nikako ne treba isključiti mogućnost pojavljivanja ovog tipa bolesti. Zabilježeni su slučajevi kasnijeg nastupa bolesti familijarnog tipa s mutacijom gena za perforin (PRF1), čija je mutacija uzrok familijarnog tipa 2 (4). Sekundarni tip HLH,

karakterističan za odraslu populaciju, javlja se u sklopu različitih upalnih sindroma te se najčešće povezuje s malignitetima, infekcijama i reumatskim bolestima (4). Njegova incidencija je vrlo varijabilna s obzirom na dob (44).

Prevalencija HLH sindroma porasla je unazad 10 godina, no nejasno je radi li se o većoj incidenciji bolesti ili sve boljim metodama dijagnostike iste (1).

TERMINOLOGIJA I KLASIFIKACIJA

Histiocitno-hemofagocitni sindrom može se podijeliti na više načina, jedan od njih jesu primarni i sekundarni HLH (45). Takva podjela nekad je podrazumijevala striktno odvajanje primarnog koji je genetski uvjetovan i nasljedan, od sekundarnog koji je potaknut nekim specifičnim stanjem u organizmu. Tako se za sekundarni HLH sindrom smatra da je provociran infekcijama (IAHS) malignitetima (MAHS), reumatološki bolestima i imunomodificirajućim stanjima kao što je primjena kemoterapeutika i imunosupresiva (45). No, s novijim podacima o ovoj rijetkoj bolesti utvrđeno je da infekcija može biti okidač u oba slučaja te da su također dokazane mutacije gena u bolesnika različitih dobi, ali i različitih obiteljskih bolesti (14).

Postoje različiti termini koji se koriste za lakše shvaćanje ove bolesti, a to su HLH sindrom kojim se u nekim literaturama označava kao stanje koje je prvenstveno povezano i u korelaciji je s patološkim imunološkim zbivanjima koja se odražavaju na citotoksičnost limfocita i mutaciju gena. HLH bolest je sindrom kojeg karakterizira patološko stanje imunološkog sustava koje može u svojoj podlozi nastajanja biti pod utjecajem mutacije gena i/ili nastati djelovanjem različitih okolišnih čimbenika (14). Također, valja spomenuti da postoje i različita stanja koja svojom prezentacijom mogu samo nalikovati na HLH sindrom.

Postoje neki nasljedni poremećaji uz koje se veže i veća incidencija HLH sindroma, a to su

uglavnom različita imunodeficijentna stanja (12,45). Sindrom je karakteriziran raznolikom kliničkom slikom, stoga ne postoji jednostavan algoritam za dijagnostiku niti primarnog niti sekundarnog podtipa. Razvojem medicine sve se više stavlja naglasak na genetsku analizu i otkrivanje specifičnih mutacija vezanih za sindrom što ide u prilog primarnom HLH, no dokazano je da se i u odraslih osoba može identificirati takva mutacija (1).

Primarni histiocitno-hemofagocitni sindrom

Primarni histiocitno-hemofagocitni sindrom je nasljedni oblik sindroma koji se najčešće očituje već u dojenačkoj dobi (14). Familijarni tip HLH sindroma (FHLH) je najčešći podtip primarnog HLH sindroma i do danas je otkriveno pet vrsta (5). Najčešće se radi o autosomno-recesivnom tipu nasljeđivanja, no danas je poznato da postoje različite varijante (5,45). U svojoj patogenezi nastajanja najčešće je monogeniski poremećaj (5). Iako se ovaj tip najčešće očituje u dojenačkoj dobi kada je i najčešće ispoljavanje bolesti s genetskom predispozicijom, raste njegova incidencija u adolescentnoj i odrasloj dobi. Donedavno je bilo uvriježeno mišljenje da se simptomi HLH-a uzrokovanog genetskim mutacijama javljaju tijekom djetinjstva, pogotovo ranog djetinjstva, no postoje spoznaje o prezentaciji bolesti već u prenatalnoj dobi pa sve do sedmog desetljeća (16). Oko 14-25% odraslih ima mutacije gena (3,5,46).

Genetski poremećaji koji su najčešći uzrok primarnog tipa, imaju vrlo važnu ulogu u razumijevanju bolesti. Oni su vrlo važni za određivanje vjerojatnosti recidiva bolesti, rizika oboljenja ostalih članova obitelji ali i potrebe za transplantacijom hematopoetskih stanica u svrhu liječenja (14).

Većina otkrivenih gena povezanih s HLH sindromom imaju ulogu kodiranja komponenata citotoksičnosti, odnosno različitih dijelova struktura ovisnih o perforinu (47). Najčešće se radi o autosomno recesivnom tipu nasljeđivanja što znači da je za manifestaciju bolesti potrebno postojanje dva mutirana alela jednog gena. Međutim, heterozigotnost za HLH mutaciju povremeno se može pronaći obično u odraslih osoba gdje se HLH sindrom prezentira zajedno s nekom drugom bolesti (14). U takvih je bolesnika teško utvrditi zašto se bolest razvila i najčešće se naknadno svrstaju u sekundarni tip sindroma, no tada se javlja problematika liječenja bolesnika s obzirom da je terapija vrlo različita za primarni, odnosno sekundarni tip HLH sindroma (48).

Ukoliko postoji heterozigotnost, ona je složena heterozigotnost, što znači da postoje mutacije dva različita alela istoga gena. Uz to može se javiti i digensko nasljeđivanje kada postoje mutirana dva različita gena sličnih uloga (14). U studiji iz 2016. provedenoj na 2701 ispitanika s kliničkim znakovima i sumnjom na HLH sindrom, 225 (8%) ispitanika bilo je homozigot ili složeni heterozigot za mutacije, a 28 (1%) je pokazalo digensko nasljeđe (49). Nalazi ove retrospektivne studije upućuju na to da heterozigotne mutacije u dva gena zaduženih za degranulaciju imaju sinergistički štetan učinak i time impliciraju da digensko nasljeđivanje može dovesti do FHL-a (49). Drugom studijom provedenoj na 500 ispitanika, 281 (56%) klasificirano je u sporadičan tip nasljeđivanja od kojih je u samo 43 ispitanika dokazana monoalelna mutacija, odnosno mutacija jednog alela poznatog gena. Upravo taj omjer ispitanika ide u prilog zaključenome da se familijarni HLH sindrom ne nasljeđuje samo autosomno recesivnim putem (3).

Vjerojatnost identifikacije mutacije gena najveća je kod najmlađih bolesnika (14). U studiji provedenoj u Sjevernoj Americi na 476 djece, mutacija gena je identificirana u 45%

novorođenčadi. Nadalje, kod bolesnika u dobi od dva mjeseca do jedne godine iznosi 39%, jedne do dvije godine 20% i starijih od dvije godine 6% (11).

U studiji rađenoj u Texasu, od 101 bolesnika koji su zadovoljili kriterije za dijagnostiku HLH sindroma iz 2004. samo je 19% imalo bialelne mutacije u šest primarnih gena povezanih s HLH (46). Heterozigotne varijante s mutacijom dva gena povezanih s HLH nisu se statistički razlikovale od opće populacije, što sugerira da "di-genične" mutacije nisu direktan uzrok bolesti. Od 47 bolesnika koji nisu imali mutaciju gena povezanih sa HLH, u 28 bolesnika (58%) pronađene su mutacije gena koji bi mogli uzrokovati bolest, a radi se o mutacijama gena povezanih s primarnom imunodeficijencijom ili nereguliranom imunološkom aktivacijom te proliferacijom (46).

FHLH tip 2 je povezan s mutacijom gena za perforin (PRF1) što rezultira greškom u jednom od koraka stvaranja, prenošenja i djelovanja istog. Nedostatak intraplazmatskog perforina nastaje kao posljedica mutacije gena PRF1 za perforin i može se koristiti kao marker F-HLH tipa 2 u 20-40% bolesnika (50). Neka istraživanja ukazuju i na raniju pojavnost bolesti kada se radi o mutaciji PRF1 gena, u usporedbi s ostalim genima. Tako je u više studija potvrđeno da se bolest javlja najčešće unutar prve godine života u osoba sa null-mutacijom koja podrazumijeva gubitak funkcije gena koji kodira protein, dok oni s missense mutacijama i promjenjivim stupnjem ekspresije perforina imaju varijabilniju dob pojavljivanja te se čak javljaju i u odrasloj dobi (14,43,51). Kada se bolest prvi put prezentira u odrasloj dobi, ona ima vrlo često indolentniji tijek (52).

Kod bolesnika s digenskim nasljeđivanjem dokazane mutacije PRF1 i mutacija koja utječe na degranulaciju citotoksičnih granula, kao što su mutacije UNC13D, STX11 i STXBP2, utvrđen je početak bolesti u dobi od dvije godine ili više, dok kod dvije mutacije koje utječu samo na

degranulaciju, zabilježen je raniji početak bolesti, do dvije godine starosti (49).

FHLH-3, FHLH-4 i FHLH-5 podtipovi povezani su s mutacijom gena za molekule koje sudjeluju u prijenosu citotoksičnih granula i otpuštanju perforina na ciljne stanice (5). Gen za FHLH-1 još nije otkriven (5,14). Dokazana je i iznimka u nasljeđivanju kod FHLH-5. Radi se o mutaciji samo jednog alela pod nazivom Munc18-2 gdje posljedično nastaje strukturno promijenjeni protein kojem je fiziološka uloga fuzije citotoksičnih granula s membranom stanice onemogućena (43). Stoga, ovaj primjer također ide u prilog dosadašnjim saznanjima da postoje podtipovi primarnog HLH s mutacijom samo jednog alela gena.

Utvrđena je značajna korelacija između otkrivenih gena za HLH sindrom i nekih rijetkih sindroma imunodeficijencije kao što su Chédiak-Higashi sindrom, Griscelli sindrom tipa 2, Hermansky-Pudlak sindrom tipa 2, X-vezane limfoproliferativna bolest 1 i 2, deficijencija limfocita T stanične kinaze interleukinom 2, deficijencija CD27 i X-vezana imunodeficijencija s defektom magnezija (5,14,18). Radi se o nasljednim poremećajima gdje postoji zajednički defekt molekula koje sudjeluju u prijenosu i otpuštanju citotoksičnih granula (5). Različite stanice unutar različitih tkiva funkcioniraju po istom principu otpuštanja granula uz pomoć varijacija istog proteina te je stoga rezultat mutacije jednog proteina niz različitih simptoma u različitim tipovima tkiva. Takav primjer je upravo LYST protein koji je mutiran u Chédiak-Higashi sindromu gdje se poremećaj prijenosa granula očituje u melanocitima, neuronima, trombocitima, neutrofilima, citotoksičnim limfocitima i NK stanicama (5). Takvi bolesnici se uz HLH sindrom očituju i albinizmom, trombocitopenijama i većim rizikom od krvarenja, ispadima središnjeg živčanog sustava i rekurentnim infekcijama (5,12,18).

Tablica 1. Klasifikacija primarnog histiocitno-hemofagocitnog sindroma i podležećih genskih uzroka

Primarni HLH sindrom	Tip nasljeđivanja	Ciljni gen	Funkcija proteina	Kliničke karakteristike
Familijarni HLH (F-HLH)				
F-HLH 1	AR	nepoznat	nepoznata	-
F-HLH 2	AR	PRF1	stvaranje pora na membrani	-
F-HLH 3	AR	UNC13D	pripremanje granula za egzocitozu	podražen CNS
F-HLH 4	AR	STX11	fuzija granula	blagi, rekurentan HLH; kolitis
F-HLH 5	AR	STXBP2	fuzija granula	kolitis; hipogamaglobulinemija; krvarenja; senzoneuralni gubitak sluha
Sindromi				
Chédiak-Higashi sindrom	AR	LYST	prijenos granula	Djelomičan albinizam; sklonost krvarenjima, rekurentne gnojne infekcije
Griscelli sindrom tip 2	AR	Rab27A	spajanje granula	djelomičan albinizam; sivkasta kosa
Hermansky-Pudlak sindrom tip 2	AR	AP3B1	prijenos granula	djelomičan albinizam; sklonost krvarenjima; imunodeficijencija
mutacije koje su predispozicija bolesti uzrokovane EBV				
X-vezana limfoproliferativna bolest tipa 1	XR	SH2D1A	signalizacija limfocita T i NK stanica	hipogamaglobulinemija; limfomi
X-vezana limfoproliferativna bolest tipa 2	XR	BIRC4	signalni putevi koji uključuju NF- κ B	blagi, rekurentni HLH; kolitis

Deficijencija limfocita stanične interleukinom 2	T kinaze	AR	ITK	signalizacija limfocita T	Hodgkin limfom
Deficijencija CD27		AR	CD27	kostimulacija limfocita	kombinirana imunodeficijencija
X-vezana imunodeficijencija s defektom magnezija		XR	MAGT1	aktivacija limfocita preko staničnog receptora	T T kombinirana imunodeficijencija; kronične virusne infekcije; limfomi

Sekundarni histiocitno-hemofagocitni sindrom

Sekundarni histiocitno-hemofagocitni sindrom može biti induciran infekcijama, malignitetima, reumatološkim poremećajima te imunomodulatorima kao što su imunosupresivna terapija i kemoterapija (45). Najčešći infektivni uzrok je Epstein Barr virus (18,53). Ostali infektivni uzročnici koji mogu izazvati HLH sindrom su citomegalovirus, hepatitis C virus, virus varicella zoster, humani herpesvirus (HHV)-6, HHV-8, HIV, virus gripe, virus rubeole, parvovirus, adenovirus, *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella species*, *Treponema pallidum*, mikoplazma, paraziti (54).

HLH sindrom induciran EBV-om je najčešći sekundarni oblik u djece, dok je u odraslih to HLH induciran limfomom (L-HLH) (2). L-HLH najčešće se očituje u samom početku bolesti. U odraslih se HLH može javiti u sklopu specifičnog non-Hodking limfoma povezanog sa EBV infekcijom (2).

Iako se infekcija češće povezuje sa sekundarnim tipom ona može biti okidač nastanka bolesti i u primarnom i sekundarnom tipu (14). Ti okidači mogu se podijeliti na one koji će potaknuti prejak i nekontroliran imunološki odgovor ili slabe imunološki sustav.

U pedijatrijskih bolesnika često može biti trigerirana i s Kawasaki bolešću, čestim vaskulitisom dječje dobi gdje upravo zbog preklapanja nekih simptoma vrlo lako može doći do ne prepoznavanja niti postavljanja dijagnoze HLH sindroma (14).

Također, djeca koja boluju od Langerhansove histiocitoze i limfoma također imaju veću predispoziciju za HLH sindrom (55). Studija iz 2020. pokazala je da je češća incidencija HLH sindroma u sklopu akutne mijeloične leukemije, T- staničnog limfoma i limfoma T/NK stanica od bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom B fenotipa i B staničnim limfomom (2).

Uz HLH sindrom često se veže MAS sindrom i oni se često mogu preklapati. MAS sindrom je sindrom aktivacije makrofaga (5). Sekundarni HLH sindrom koji u svojoj patogenezi ima jasno definiranu reumatološku podlogu naziva se MAS-HLH (56). Sindrom aktivacije makrofaga često se javlja u sklopu idiopatskog juvenilnog artritisa i sistemnog eritematoznog lupusa (57).

Sekundarni HLH može se javiti i nakon alogenske transplantacije matičnih stanica (58). Može se javiti kao posljedica imunodeficijencije bolesnika nakon transplantacije matičnih stanica kada su posebice izloženi infekcijama ali može biti i rezultat imunosupresiva koji se koriste u liječenju reakcije presatka protiv primaoca nakon transplantacije (58). Simptomi sindroma najčešće se javljaju u samom početku posttransplantacijskog oporavka gdje često dolazi do preklapanja reakcije transplantata protiv primatelja i same bolesti (58). Zabilježeni su i rijetki slučajevi HLH sindroma koji se javio kao reakcija na lijek. Tako je u jednom istraživanju predstavljen slučaj prethodno zdrave 24-godišnje bolesnice koja je razvila HLH sindrom kao reakciju na lijek (59).

Tablica 2. Klasifikacija sekundarnog histiocitno-hemofagocitnog sindroma

Sekundarni HLH	Induktor
IAHS - infektivni	Epstein Barr virus, herpes simplex virus, citomegalovirus, adenovirus
MAHS - maligni	difuzni B velikostanični limfom, anaplastični velikostanični limfom
MAS-HLH - autoimuni	sistemni idiopatski juvenilni artritis, sistemni eritematozni lupus
HLH nakon transplantacije matičnih stanica	imunološka reakcija na presadak
Induciran lijekovima	karbamazepin, sulfometoksazol, fenobarbiton

IAHS – (engl. infection associated HLH); MAHS – (engl. malignancy associated HLH); MAS-HLH – (engl. macrophage activation syndrome HLH)

KLINIČKA SLIKA

Klinička slika najčešće je nespecifična. Inicijalni simptomi mogu nalikovati infektivnim bolestima, prolongiranoj vrućici nepoznatog porijekla, hepatitisu, encefalitisu, različitim vaskulitisima i brojnim drugim stanjima (14). Bolest može imati dva tijeka, gdje je jedan od njih sporo progresivna bolest obilježena nespecifičnim simptomima dok je drugi akutno, naglo pogoršanje stanja bolesnika koje je životno ugrožavajuće i nalikuje na septično stanje (6).

Prolongirana povišena tjelesna temperatura

Najčešći simptom koji se javlja je prolongirana povišena tjelesna temperatura, vrlo često praćena organomegalijom u vidu hepatomegalije, splenomegalije i limfadenopatija, zatim poremećajima središnjeg živčanog sustava, jetrenom disfunkcijom, koagulopatijama (6,18). Povišena tjelesna temperatura može biti subakutna ili akutna. U djece se češće radi o

temperaturi iznad 38,5° C u trajanju duljem od sedam dana (12). U istraživanju provedenom u Texasu na 19 bolesnika kroz period od 10 godina, radilo se o povišenoj tjelesnoj temperaturi većoj od 38,9° C u prosjeku trajanja 19 dana, s najkraćim periodom od četiri, a najduljim 41 dan (17). Uglavnom je vodeći i univerzalan simptom u svih oboljelih neovisno o dobi (6).

Organomegalija

Splenomegalija se javlja u gotovo svih bolesnika, dok se hepatomegalija javlja u 95% djece i u 18-67% odraslih (18). Limfadenopatije nisu toliko izražene te su češći znak limfoma nego HLH sindroma u dječjoj populaciji (6).

Jetrena disfunkcija i koagulopatije

Jetrena disfunkcija je često prisutna stoga se u kliničkoj slici u do 40% pedijatrijskih bolesnika javlja žutica (18). Ozljeda jetre s koagulopatijama u odmakloj fazi zajedno s povećanom propusnosti kapilara, posljedicom disfunkcije endotela, prejakom upalom i prodorom upalnih stanica, uzrok su krvarenja i edema (1). U novorođenčadi se može prezentirati u vidu hidrops fetalis i fulminantnim jetrenim zatajenjem (11). Ukoliko se bolesnik prezentira znakovima akutne insuficijencije jetre, treba uzeti u obzir mogućnost HLH sindroma, posebice ukoliko se na nalazu biopsije utvrdi infiltracija limfocita (11). Jednom studijom je u 22 od 27 bolesnika patohistološkom dijagnostikom postmortalno utvrđena periportalna infiltracija limfocita (11,18). U čak 25% slučajeva nakon transplantacije koštane srži javila se venookluzivna bolest jetre (11). Uznapredovanje bolesti može rezultirati DIK-om (6). Koagulopatije su rezultat sinergističkog djelovanja narušene jetrene funkcije, aktivacije endotela i DIK-a.

Kožne manifestacije

Na koži se mogu javiti manja krvarenja kao što su petehije i ekhimoze, ali i krvarenja većeg opsega kao što su purpore (18). Kao posljedica nekontrolirane sistemne upale može se javiti eritematozni osip, generalizirana eritroderma i morbiliformni eritem (11,18). Incidencija lezija na koži varira u objavljenim studijama od 6-65% (11). Neki bolesnici mogu imati značajke koje upućuju na Kawasaki bolest, uključujući eritematozni osip, konjuktivitis, crvene usne i cervikalnu limfadenopatiju (11).

Središnji živčani sustav

Zahvaćenost CNS-a česta je u pedijatrijskih bolesnika, posebice onih s mutacijom gena i negativan je prognostički čimbenik (18). Studijom iz 1984. otkrivena je infiltracija moždanih ovojnica limfocitima i histiocitima kao i difuzna proliferacija histiocita unutar moždanog parenhima (18). Javlja se u otprilike jedne četvrtine do jedne trećine slučajeva i može se manifestirati epileptičnim napadajima, meningizmom, ispadima kranijalnih živaca, ataksijom, dizartrijom, letargijom, poremećajima razine svijesti te encefalopatijom i posljedičnim dugoročnim oslabljenjem kognitivnih funkcija (1,11,18). Krvarenja na retini, edem papile vidnog živca i infiltracija upalnim stanicama retine zabilježene su u dojenčadi s HLH sindromom (11). Periferne neuropatije praćene boli i slabosti ekstremiteta mogu biti prisutne zbog proždiranja mijelinskih ovojnica makrofagima (11).

Iako se često spominje termin zahvaćenost središnjeg živčanog sustava, valja imati na umu da je to zapravo manifestacija uznapredovale bolesti i dio lančane reakcije multiorganskog zatajenja i znak je lošijeg ishoda bolesti (1).

Ukoliko se ne prepozna na vrijeme i ne liječi, rezultira dekompenzacijom organskih sustava te se tada javljaju i simptomi plućne, srčane i bubrežne disfunkcije (1,6,11,12). Tada je neizbježno

smještanje bolesnika u jedinicu intenzivnog liječenja. U prethodno spomenutom istraživanju u Texasu, čak 89% bolesnika razvilo je hipotenziju i respiratorni distres, 78,9% bila je potrebna endotrahealna intubacija, a 14,3% terapija vazopresorima (17).

Rano prepoznavanje ovog stanja je ključno za dobar ishod iz razloga što se bolesnicima može vrlo lako i u kratkom periodu pogoršati klinička slika te što može dovesti do multiorganskog zatajenja i smrti. Također, klinička slika ima značajnu ulogu u dijagnosticiranju ovog sindroma. Nerijetko je slučaj da nisu zadovoljeni svi dijagnostički parametri za definitivno postavljanje dijagnoze, stoga detaljno praćenje mogućih promjena u kliničkoj slici zajedno s laboratorijskim nalazima ima veliku ulogu u identifikaciji ovog sindroma (11,17).

DIJAGNOSTIKA

Dijagnostički pristup bolesniku sa sumnjom na HLH započinje ispitivanjem detaljne osobne i obiteljske anamneze za infektivne, imunološke poremećaje i hematološke malignitete. Fizikalni pregled fokusiran je na prepoznavanje osipa, inspekciju mogućeg mjesta prodora infekta u organizam, krvarenja, limfadenopatije, hepatosplenomegalije i obradu neurološkog statusa (1). Ako bolesnik ima simptome upalnog stanja te povišenu tjelesnu temperaturu u trajanju duljem od sedam dana, hepatosplenomegaliju i znakove citopenije, treba provesti specijalizirano dijagnostičko testiranje (1). Većina bolesnika u trenutku analiziranja već ima ili će razviti citopeniju u krvnoj slici, povišene jetrene parametre kao dokaz hepatocelularne ozljede, znakove koagulopatije i u uznapredovalim slučajevima biokemijske parametre koji upućuju na zatajenje organa (6). Važno je prepoznati i pratiti kroz određeni vremenski period cijeli spektar laboratorijskih nalaza. Naime, niti jedan od navedenih nije specifičan za dijagnozu HLH sindroma, no njihova dinamika može upućivati na HLH sindrom.

Laboratorijski nalazi

Početa analiza podrazumijeva analizu kompletne krvne slike, kompletnu biokemiju s upalnim parametrima, funkcionalni testove jetrene funkcije, razinu feritina, trigliceride (natašte), razinu albumina i prealbumina i testove koagulacije.

Citopenija je gotovo uvijek izražena i to uglavnom u dvije do tri krvne loze (18). Anemije i trombocitopenije iznimno su česte u djece s HLH sindromom, ali mogu biti manje izražene u odraslih (6). U bolesnika sa sistemnim juvenilnim idiopatskim artritismom pad broja leukocita i/ili trombocita u normalnom rasponu može prethoditi nastupu HLH sindroma (6). Budući da je HLH hiperinflamatorni sindrom karakteriziran ekstremnim povišenjima proupalnih citokina, reaktanti akutne faze upale često su povišeni, ponekad do dramatičnih razina s izuzetkom sedimentacije eritrocita koja može biti povišena u početku, no progresijom bolesti i potrošnjom fibrinogena razine sedimentacije eritrocita opadaju (6,18). Hipofibrinogenemija, hiperferitinemija, povišene razine lanca sIL-2 α , smanjena funkcija NK stanica, povišeni jetreni enzimi kao znak oštećenja jetrenog parenhima i hemofagocitoza mogu se vidjeti u raznim slučajevima i u različitim kombinacijama zajedno s nekoliko drugih manje uobičajenim abnormalnostima (18).

Moguće je da je upravo ekstenzivna aktivacija makrofaga odgovorna za značajno povišene razine feritina koje se vrlo često javljaju jer je primarno mjesto skladištenja istog unutar tkivnih makrofaga (18). Hiperferitinemija je sastavni dio gotovo svih široko prihvaćenih kliničkih dijagnostičkih kriterija za HLH sindrom. Za razliku od odraslih, rijetko je prisutna u djece u drugim poremećajima (1). Međutim, razine feritina u serumu ipak mogu povisiti neka upalna stanja i povišene razine željeza u krvi (12). U analizi provedenoj na 123 bolesnika s HLH i 320 bolesnika s drugim hiperferitinskim stanjima, utvrđena je "kompromisna" granična vrijednost

od 2000 mg/L feritina s osjetljivosti od 70%, a specifičnosti od 68% za HLH (12). Retrospektivnom studijom iz 2008. u Texasu dokazano je da povišenje razine feritina u serumu iznad 10 000 µg/L za pedijatrijske bolesnike s HLH sindromom pokazuje osjetljivost od 90%, a specifičnost od 98% (60). Moguće je analizirati odnos glikoziliranog i neglikoziliranog feritina gdje visoka razine feritina niskog postotka glikozilacije može biti biljeg prekomjerne aktivacije makrofaga (6).

Povišene razine aminotransferaza nisu dio kriterija HLH-score-a iz 2004., no dokazano je da su povišeni u više od 75% pedijatrijskih, ali i odraslih bolesnika (18). Mogu biti prisutni različiti etiološki parametri jetrene ozljede; hepatocelularni, kolestatski i kombinirani (18). Povišene razine aminotransferaza mogu se pojaviti rano i često prate aktivnost bolesti (6).

Poremećaji koagulacije uključujući hipofibrinogenemiju, povišeni D-dimer, produljeno protrombinsko i parcijalno tromboplastinsko vrijeme javljaju se s napretkom bolesti (6).

Smanjena aktivnost NK stanica i citotoksičnih CD8+ stanica česta je karakteristika u laboratorijskim nalazima (6). Ovisno o obliku HLH, ovaj parametar može ukazivati na genetsku etiologiju HLH sindroma ili učinke upale te imunosupresiju (6). Bez obzira na to dijagnostičku točnost u probiru na mutacije s posljedicom defekta citotoksičnosti, test aktivnosti NK-stanica ne pomaže pri razmatranju ima li bolesnik sindrom HLH i prvenstveno bi se trebao koristiti kao probirni test za F-HLH i srodne pigmentne poremećaje koji uzrokuju defekte citotoksičnost (12). Obično se mjeri ispitivanjem oslobađanja radioaktivnog kroma iz citotoksičnih granula. Mjerenje njihove aktivnost pokazalo se kao osjetljiviji i specifičniji parametar u dijagnostici HLH u pedijatrijskoj populaciji nego u odraslih (18). Međutim, akutna bolest i neki tretmani mogu privremeno narušiti broj NK stanica i njihovu funkciju, a u istraživanju provedenom u Cincinnatiju utvrđena je i njihova slaba specifičnost (43%) (61). Smatra se da bi se aktivnost

NK stanica primarno trebala koristiti u vidu dokazivanja genetske mutacije i primarnog HLH sindroma.

Topljivi receptor za interleukin 2, sIL-2R, poznat je i kao topljivi CD25 i koristi se kao marker aktivnosti limfocita T (26). Smatra se da su izrazito povišene razine CD25 u serumu relativno specifične za HLH sindrom, a relativno visok omjer topivog CD25/feritina koristan je u diferencijaciji HLH maligne etiologije (LHLH) od HLH sindroma koji nije maligne etiologije (6,12,18). Ako ni feritin ni sIL-2R nisu povišeni kao ključni pokazatelji aktivacije makrofaga i T-stanica vjerojatnost da se radi o HLH sindromu je vrlo mala (11).

Topljivi CD163, receptor je specifičan za makrofage i koristi se za mjerenje aktivacije istog. Povišene razine CD163 prate povišene razine CD25 markera (6). Povišen je u poremećajima koji rezultiraju značajnim stupnjem aktivacije makrofaga kao što je HLH, ali i maligne bolesti, autoimunski poremećaji i infekcije (18). Razine ovog markera više su u HLH sindromu nego u ostalim poremećajima te se može analizirati radi razlučivanja radi li se o HLH sindromu ili nekom drugom poremećaju praćenom aktivacijom makrofaga (18).

Testovi za navedene biomarkere nisu dostupni u većini medicinskih centara, stoga njihova korisnost u dijagnostici i praćenju u stvarnom vremenu ostaje ograničena. Također, trebaju se raditi što prije jer vrijeme potrebno za dobivanje rezultata iz specijalnih laboratorija može trajati dulje od dva tjedna, a terapija mora biti započeta što prije (1).

U bolesnika sa simptomatologijom poremećaja središnjeg živčanog sustava mogu se magnetnom rezonancom pronaći široka hiperintenzivna područja T2 signala sa simetričnim periventrikularnim hiperintenzitetom bijele tvari i meningealnih ovojnica te nekrotična područja ako se radi o uznapredovaloj bolesti (6).

Biopsija koštane srži radi se kod bolesnika s visokim rizikom ili pobuđenom sumnjom na maligne bolesti, ali se može odgoditi do ostalih rezultata koji mogu uputiti na potrebu za tim. U familijarnom tipu se hemofagocitoza u koštanoj srži može vidjeti i u ranim fazama bolesti (1).

Ostale značajke i prezentacije su jedinstvene za određeni genetski defekt ili bolest. Na primjer, bolesnici s mutacijama STXBP2 imaju hipogamaglobulinemiju, teški proljev, krvarenje i senzoneuralni gubitak sluha. Mutacija u Griscelli sindromu tipa 2 uvjetuje djelomični albinizam i srebrno sijedu kosu. Bolesnici s Chédiak-Higashi sindromom imaju svijetle oči i kosu, hipopigmentiranu kožu, te česte infekcije u anamnezi. Djeca s Hermansky-Pudlak sindromom tipa 2 mogu imati okulokutani albinizam s nedostatkom bazena za pohranu trombocita (tablica 1).

HLH dijagnostički kriteriji

Pravovremena dijagnoza HLH je od posebne važnosti jer se klinička slika bolesnika može naglo pogoršati, stoga kasno postavljanje dijagnoze i kasna inicijacija terapije rezultiraju lošim ishodom. Dijagnoza se temelji na kliničkim kriterijima bez ijednog patognomoničnog laboratorijskog testa ili kliničkog nalaza. Dijagnostički kriteriji HLH 94 i HLH 2004 objavilo je „Društvo histiocita“, prvenstveno s ciljem identificiranja djece s F-HLH kako bi ih uključili u klinička ispitivanja (6). Zbog nedostatka boljih metoda, kliničari su se oslanjali na ove kriterije i za dijagnosticiranje drugih oblika HLH.

Prema ažuriranim kriterijima HLH 2004, dijagnoza F-HLH zahtijeva pet od sljedećih osam značajki:

- povišena tjelesna temperatura
- splenomegalija

- citopenije koje zahvaćaju 2 od 3 loze krvnih stanica - hemoglobin <9 g/dL ili <10 g/dL u dojenčadi mlađe od 4 tjedna; trombociti <100x10⁹/L; neutrofili <1x10⁹/L
- hipertrigliceridemija i/ili hipofibrinogenemija - trigliceridi ≥3 mmol/L (natašte); fibrinogen ≤150 mg/dL
- hemofagocitoza
- hiperferitinemija ≥500 µg/L
- visoke razine sIL-2R (CD25) ≥2400 U/mL
- niska/odsutna aktivnost NK stanica

Iako su kriteriji HLH 2004 i dalje najčešće korišteni za definiranje i dijagnosticiranje sindroma postoje i neka ograničenja, posebice u odraslih bolesnika (6,18). S obzirom da su simptomi varijabilni kao i početak prezentacije bolesti, a da se kliničko stanje može i naglo pogoršati, kliničari ne bi smjeli čekati da bolesnik zadovolji spomenute kriterije prije nego što započne terapiju ukoliko je postavljena sumnja na HLH sindrom (6). Također, ispunjavanje kriterija HLH ne znači odsutnost osnovne infekcije ili malignosti (12). Bolest u ranoj fazi možda nije dovoljno uznapredovala da zadovolji 5 od 8 kriterija, a neki bolesnici možda ni neće ispuniti kriterije, uključujući one s atipičnim prikazima kao što je izolirana zahvaćenost CNS-a ili akutno zatajenje jetre (12). Naime, čak 17% bolesnika s dokazanom genetskom mutacijom ima nepotpune ili netipične prezentacije (12). Genetskom analizom može se utvrditi patogena mutacija obiteljskog HLH te se može koristiti za potvrdu dijagnoze.

H-score je noviji sustav koji je razvijen u svrhu lakšeg identificiranja bolesnika sa sekundarnim oblicima HLH (6). Temelji se na pridavanju „težine“, odnosno značaja, za specifične nalaze uz dodatak jetrene disfunkcije čime se razlikuje od dijagnostike HLH-2004 kriterija koji se

dominantno koriste za bolesnike s obiteljskim tipom (1). H-score je produkt kohortne multicentrične retrospektivne studije iz 2016. gdje je na skupini od 312 bolesnika stručno vijeće ocijenilo da ima (n = 162) ili da nema (n = 104) HLH, uključujući one s nejasnom dijagnozom (n = 46). Ocjenjivali su devet kriterija povezanih s HLH, a logistička regresija korištena je za izračunavanje „težine“ svakog kriterija s rasponom rezultata između 0 i 337 gdje viša ocjena odgovara većoj vjerojatnosti HLH sindroma (18). Jednostavnim upisivanjem nalaza bolesnika, algoritmom se izračuna predviđena vjerojatnost. Optimalan prag koji je tad određen iznosi 169 (18). Tvrdili su da je H-score osjetljiviji od kriterija HLH-2004, s nižom, ali još uvijek adekvatnom specifičnošću (18). To je dokazala retrospektivna studija iz Belgije koja je na 147 bolesnika (73 djece i 74 odrasle osobe) kojima je rađena biopsija koštane srži i aspirat zbog sumnje na HLH ili je biopsijom otkrivena hemofagocitoza (bez obzira na indikaciju) uspoređivala specifičnost i senzitivnost H-score-a u usporedbi sa kriterijima HLH 2004. Dokazana je dijagnostička osjetljivost od 100%, specifičnost od 80% za djecu i 90% i 79% za odrasle. Izvedba H-score pala je na slične razine kao kriteriji HLH-2004 s progresijom bolesti, s osjetljivošću od 73% za istu specifičnost iz čega se zaključuje da je najvjerodostojniji u ranoj fazi bolesti i u djece.

H-score koristi sljedeće kriterije:

- već poznato imunosupresivno stanje
- maksimalna temperatura
- hepatomegalija i/ili splenomegalija
- opseg citopenije
- stupanj hiperferitinemije

- stupanj hipertrigliceridemije
- hipofibrinogenemija
- povišenje glutaminske kiseline u serumu oksaloocetna transaminaza i
- prisutnost hemofagocitnih značajki na koštanoj srži aspirata

Danas se sve češće koriste i novije markeri u dijagnostici, kao što su mjerenje razine IL-18, koje odražavaju aktivaciju inflammasoma, ili CXCL9 koji ukazuje na aktivnost interferon game (IFN-g). Do danas nije objavljeno mnogo podataka o točnosti istih, no vjerojatno će s vremenom biti sve više dokaza. Omjer IL-18 i CXCL9 korišten je za diferencijaciju bolesnika s MAS-om i reumatološkom pozadinom od bolesnika s HLH (12).

Slobodni IL-18 je izrazito povišen u MAS-u, a njegov prirodni inhibitor, vežući protein za IL-18 (IL-18BP), bio je više povišen u F-HLH i HLH povezan s malignitetom (12). To ide u prilog hipotezi da je MAS sindrom primarno poremećaj aktivacije makrofaga i inflammasoma, a sekundarno aktivacije citotoksičnih limfocita T, dok je HLH sindrom primarno rezultat poremećaja aktivacije limfocita T (12).

Za IFN-g i IL-10 primijećeno je povišenje u bolesnika s HLH u usporedbi s bolesnicima sa sepsom. Uzimanje granične vrijednosti od 100 pg/mL IFN-g rezultira 94% osjetljivosti i 97% specifičnosti za HLH (12).

TERAPIJA

Liječenje HLH ovisi o temeljnom uzroku, stadiju bolesti te, ako postoje, okidaču ili okidačima. Glavni ciljevi su suzbijanje upale, kontrola, smirivanje i eliminacija svih identificiranih okidača (11,18). S obzirom na etiologiju sindroma, u liječenju sudjeluje najčešće multidisciplinarni tim

onkologa, reumatologa, hematologa, infektologa i specijalista intenzivne medicine (6). Bez liječenja, primarni HLH je gotovo u svih jednako fatalan. Stope mortaliteta u bolesnika sa sekundarnim HLH bez liječenja nisu tako dobro definirani, ali trenutna literatura sugerira stopu smrtnosti od 50-75% (18). S izuzetkom autoimunih bolesti i maligniteta, početna terapija bolesnika sa sumnjom na primarni ili sekundarni HLH se ne razlikuje (11).

Razlikuju se u postupcima nakon postizanja remisije. Bolesnici s primarnim HLH liječe se transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica koštane srži (HSCT) nakon postizanja remisije ukoliko nema kontraindikacija (18).

HLH-94 protokol je prvi objavljen protokol liječenja, a podrazumijeva osam tjedana indukcijske terapije deksametazonom, etoposidom i intratekalnim metotreksatom (ako je zahvaćen središnji živčani sustav) (6,11,12,18). Glavni cilj indukcijske terapije je supresija hiperinflamatornog stanja koji je osnova HLH sindroma. Nakon početne osmotjedne terapije, djeca s primarnim tipom bolesti ili perzistentnom bolesti sekundarnog tipa nastavljaju terapiju sve do transplantacije hematopoetskih matičnih stanica koštane srži (11,18).

Nastavak terapije, točnije, kontinuirana terapija sastoji se od ciklosporina A, deksametazona i etoposida, s intratekalnim metotreksatom u slučaju progresivnih neuroloških simptoma ili trajno abnormalnog nalaza likvora (18). Tim je protokolom dramatično poboljšano preživljenje F-HLH s procijenjene petogodišnje stope od 22% na procijenjene trogodišnje stope od 51% \pm 20 (6). Smjernice iz 2004. modificirale su terapiju primjenom ciklosporina A na početku indukcije te dodale prednizolon intratekalnoj terapiji (11). Tokom primanja terapije, bolesnike treba pomno pratiti radi kliničkog i laboratorijskog odgovora i potencijalnih relapsa. Relaps se može očekivati ukidanjem steroida oko šestog tjedna u HLH-94 (6).

Postavljanje pravovremene dijagnoze glavni je problem u liječenju sindroma. Ključno je tražiti i eliminirati okidače i uvesti specifičnu antimikrobnu terapiju. Ako je bolesnik stabilan, može se razmišljati o liječenju osnovne bolesti specifičnom terapijom za istu sa ili bez kortikosteroida te ga nadzirati. Međutim, u većini slučajeva, agresivan terapijski pristup je opravdan i smatra se razumnim započeti liječenje HLH prije dobivanja konačnih rezultata provedenih dijagnostičkih postupaka (11). Za HLA tipizaciju, uzorci se šalju što prije kako bi izbjegli odgodu primjene terapije HSCT (11). Velika većina bolesnika u dječjoj dobi prezentira se s akutnom kliničkom slikom i naglom progresijom bolesti, stanjem koje nalikuje sepsi i multiorganskoj disfunkciji. Stupanj abnormalnosti upalnih markera može pomoći u razlikovanju ovih poremećaja. U jednoj studiji, medijan feritina bio je značajno viši u bolesnika s HLH nego s drugim upalnim stanjima, uključujući šok i sepsu (12).

Trenutni standard indukcijske terapije sastoji se od primjene etoposida i deksametazona, sa ili bez intratekalne terapije. Važno je odmah započeti terapiju, čak i u slučaju neriješenih infekcija, citopenija ili disfunkcija organa (11). Budući da se etoposid metabolizira i bubrežnim i jetrenim putem, preporučuje se smanjenje doze od 25% za klirens kreatinina 10-50 mL/minuti, 50% za klirens kreatinina od 10 mL/min i 75% u slučaju da je klirens kreatinina 10 mL/minuti i direktan bilirubin je 3 mg/dl. Većina recidiva javi se unutar jedne godine (18). Ukoliko dođe do reaktivacije bolesti, doze deksametazona i učestalost etoposida treba povećati (11). Bolesnici kojima se nakon deksametazona i etoposida ne jave recidivi i nemaju identificirane mutacije gena povezane s HLH mogu prekinuti terapiju nakon indukcije od osam tjedana (11). Nakon prekida terapije preporučljivo je mjesečno praćenje tijekom prve godine, a potom jednom godišnje (18). Jedino konkretno liječenje je HSCT koja se sugerira što brže nakon indukcijske terapije zbog povećanog rizika od infekcija, reaktivacije bolesti, leukemije i mijelodisplastičnog sindroma povezanog s produljenom primjenom etoposida (11).

Svim bolesnicima treba obaviti neurološki pregled, lumbalnu punkciju i MRI mozga kad im je stanje stabilno, čak i bez simptoma zahvaćenosti. Promjene mentalnog statusa u bilo kojem trenutku tijekom terapije treba istražiti. Bolesnici sa simptomima disfunkcije CNS-a liječe se tjednim intratekalnim metotreksatom i hidrokortisonom dok se simptomi i abnormalnosti cerebrospinalnog likvora ne normaliziraju (11). Zahvaćenost CNS-a upućuje na genetsku etiologiju bolesti i indikacija je za HSCT terapiju (11).

Pogoršanje jetrene funkcije i krvne slike, kao i kontinuirano povišenje serumskog feritina, CD25 i CD163 markera može signalizirati relaps bolesti (11). Ako se ne postigne nikakav odgovor na terapiju unutar 2-3 tjedna od početka terapije, treba razmotriti „terapiju spašavanja“. „Terapija spašavanja“ uključuje ruksolitinib, emapalumab, anakinra, alemtuzumab, antitimocitni globulin, liposomski doksorubicin, s kombinacijom etoposida i deksametazona (12). Povrat vrućice i povećanje upalnih biljega nakon prethodnog odgovora na terapiju može ukazivati na oportunističku infekciju (11,12).

Smjernice suportivnog liječenja za bolesnike na terapiji za HLH trebaju biti slične standardnoj praksi za bolesnike koji se podvrgavaju HSCT-u, uključujući profilaksu za *Pneumocystis jirovecii*, profilaksu gljivica, intravensku suplementaciju imunoglobulinima i mjere opreza za neutropeniju (11,12). U bolesnika s koagulopatijom i DIK-om nužna je potporna njega krvnim derivatima kao i mjere održavanja na životu životno ugroženih bolesnika. Cilj je održavati broj trombocita iznad $50 \times 10^9/L$ (11). Trombociti, svježe smrznuta plazma, krioprecipitat i po potrebi aktivirani faktor VII potrebni su za liječenje akutnih krvarenja (11).

Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica koštane srži je jedino kurativno liječenje. Postizanje remisije bolesti prije transplantacije bitno je za dobru prognozu jer komplikacije HSCT-a, kao što su infekcija, krvarenje, zatajenje organa, odbacivanje presatka, bolest

transplantata protiv domaćina i smrtnost povezane su s aktivnosti bolesti (6). HSCT se općenito preporučuje u bolesnika sa simptomima središnjeg živčanog sustava, rekurentnom/refraktornom bolesti, perzistentnom disfunkcijom NK stanica ili dokazanom mutacijom gena (11,12). Alogena HSCT indicirana je u mnogih pedijatrijskih bolesnika s genetskim HLH ako postoji odgovarajući donor, uključujući bolesnike s patološkim varijantama u PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, RAB27A, LYST i SH2D1A i nekih pacijenata sa nedostatkom XIAP (12).

Novi lijekovi

Značajan broj bolesnika s HLH nema adekvatan odgovor na terapiju ili ima recidiv prije transplantacije matičnih stanica koštane srži. Početni tretman antitimocitnim globulinom pokazao je veću stopu potpunog odgovora na terapiju, ali i veću stopu recidiva (18).

Za bolest refraktornu na HLH-94/2004, anti-CD52 monoklonsko protutijelo pod nazivom alemtuzumab (koji iscrpljuje T i B stanice) pokazao je učinkovitost kao „terapija spašavanja“ (6). Društvo histiocita nedavno je objavilo podatak da otprilike polovica bolesnika postiže remisiju liječenjem steroidima i etoposidom (12).

Empalumab, monoklonsko antitijelo, usmjereno je protiv IFN-g i nedavno je odobreno za liječenje refraktorne, rekurentne ili progresivne bolesti, a može se primijeniti i za bolesnike koji ne toleriraju konvencionalno liječenje (12).

Anakinra je rekombinantni antagonist IL-1 receptora za koji je, retrospektivnom studijom, utvrđeno da je korisna u nizu slučajeva sekundarnog HLH, osobito kada se daje u ranoj fazi i bolesnicima s MAS-HLH (12). Kada rekombinantni blokatori IL-1 nisu dostupni, treba dati intravenski imunoglobulin (6). Zasad se blokada IL-1 pokazala učinkovitijom od IL-6 (6). Ostali lijekovi za liječenje sekundarno HLH su takrolimus, rituksimab i izmjena plazme (6).

U studiji je zabilježen slučaj novorođenčeta s mutacijom NLRC4 koje je uspješno liječeno kombinacijom anakinre i rapamicina (6).

Ruksolitinib je inhibitor Jan-kinaze koji inhibira signaliziranje nekoliko citokina, uključujući IFN- γ , i pokazuje obećavajuće rezultate u nekoliko istraživanja na bolesnicima s refraktornim/relapsiranim HLH (12).

Terapija antagonistima IL-18 pokazala se djelotvornom u liječenju bolesti uzrokovanih aktivacijom inflammasoma i visokim razinama IL-18, kao što je slučaj kod bolesnika s mutacijama NLRC472 ili nedostatkom XIAP (12).

Rituksimab često pomaže u liječenju infekcija, posebice EBV, a intravenski imunoglobulin je prikladan u većini virusnih infekcija (6,12). Ostala terapija koja se može koristiti u EBV-HLH uključuje CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizolon, liposomski doksorubicin (DEP), etopozid i metilprednizolon, a u refraktornim slučajevima ruksolitinib.

HLH izazvan malignitetom ima najgoru prognozu od svih tipova (6). Metilprednizolon je najčešće korišteni kortikosteroid, međutim, deksametazon je bolji izbor ako postoji zahvaćenost CNS-a jer lakše prolazi krvno-moždanu barijeru (6). Metotreksat se može primjenjivati za sprječavanje relapsa CNS-a (62). Rituksimab je imao uspjeha u liječenju HLH povezane s difuznim velikim B-staničnim limfomom (63).

RASPRAVA

Histiocitno-hemofagocitni sindrom je po život opasan poremećaj karakteriziran neobuzdanom aktivacijom citotoksičnih limfocita T, NK stanica i makrofaga koji rezultiraju hipercitokinemijom i imunološki posredovanom ozljedom više organskih sustava (18). Javlja se primarno u djece ali i odraslih osoba. Može se podijeliti na primarni i sekundarni HLH sindrom, gdje je primarni ujedno i familijarni tip s nasljednom komponentnom, a sekundarni je trigeriran podležećom bolesti, najčešće malignim, reumatskim i infektivnim bolestima (18).

Klinička slika je vrlo varijabilna i nespecifična. Bolest može imati dva tijeka, prvi je sporo progresivna bolest obilježena nespecifičnim simptomima, a drugi akutno, brzo progresivno pogoršanje koje nalikuje sepsi i životno je ugrožavajuće (6). Najčešći simptom je prolongirana vrućica nepoznatog uzroka, a ostali su hepatosplenomegalija i limfadenopatije, znakovi citopenije, jetrena disfunkcija, kožne manifestacije u vidu osipa, crvenila, koagulopatije i posljedično DIK, neurološki ispadi u uznapredovaloj fazi bolesti (6,11,12)

Zbog nedostatka patognomoničnih simptoma i nalaza rano postavljanje dijagnoze je otežano, no vrlo važno zbog mogućeg pogoršanja stanja bolesnika koje može vrlo brzo rezultirati smrću. Danas se dijagnostika temelji na smjernicama iz 2004. godine (HLH 2004) te H-score-u. Rijetko su svi dijagnostički kriteriji navedeni u smjernicama prisutni od početka bolesti i važno je pratiti njihovu dinamiku zajedno s laboratorijskim markerima kako bi se postavila pravovremena dijagnoza i započela terapija (11).

Liječenje ovisi o tipu bolesti, stadiju i potencijalnim trigerima, a glavni je cilj suzbijanje upale, kontrola, smirivanje i eliminacija svih identificiranih okidača (11,18). Temelji liječenja HLH su imunosupresivi, kemoterapeutici i biološka sredstva kojima je cilj suzbiti citokinsku oluju i

eliminirati aktivirane populacije T-stanica i makrofaga (12). Često korišten pristup liječenju sastoji se od deksametazona i etoposida na bazi smjernica Društva histiocita HLH-94 i HLH-2004. Bolesnici s familijarni tipom liječe se navedenim lijekovima do remisije bolesti ili mogućnosti transplantacije hematopoetskim matičnim stanicama koštane srži. Ne postoji dobro definiran, optimalan tretman za ostale tipove HLH, no identificiranje i eliminacija okidača bolesti ključan je korak (6).

ZAKLJUČCI

- Histiocitno-hemofagocitni sindrom (HLH sindrom) je bolest visokog morbiditeta i još uvijek visokog mortaliteta koja se javlja u djece i odraslih. To je stanje prejakog i nekontroliranog imunološkog odgovora.
- Rano prepoznavanje i pravodobno liječenje ključni su za preživljavanje bolesnika.
- Nekontrolirana aktivacija CD8⁺ citotoksičnih limfocita T je uzrok većine tipova HLH.
- HLH se može podijeliti u dva tipa: primarni/obiteljski oblik (F-HLH) koji se najčešće prezentira u ranom djetinjstvu i sekundarni/reaktivni oblik koji je aktiviran drugom bolesti, a najčešće malignitetima, infekcijama, reumatskim bolestima i lijekovima.
- Pojam HLH-2004 podrazumijeva dijagnostičke i terapijske smjernice primarno za F-HLH, ali mu nedostaje osjetljivost u dijagnosticiranju ostalih tipova.
- Na HLH treba posumnjati u bolesnika koji imaju prolongiranu vrućicu, citopeniju 2 ili 3 krvne loze, organomegaliju, porast transaminaza i feritina te znakove koagulopatije.
- Marker, kao što su topljivi sIL-2 receptor (sIL-2R) i smanjenje/odsustvo aktivacije NK stanica često su uočene značajke u ovom sindromu
- Prisutnost tkivne hemofagocitoze nije ni potrebna niti dovoljna za postavljanje dijagnoze.
- HLH protokoli koji koriste kombiniranu kemoterapiju dogovorena su terapija za djecu s F-HLH, nakon čega obično slijedi transplantacija hematopoetskih matičnih stanica koštane srži, ali optimalno liječenje drugih oblika HLH nije dobro definirano.
- U novije vrijeme ispituju se i počinju primjenjivati noviji lijekovi kao što su anakinra (blokator IL-1 receptora), ruksolitinib (inhibitor Jan kinaze), lijekovi usmjereni na anti-IL-18, rituksimab

SAŽETAK

Histiocitno-hemofagocitni sindrom podrazumijeva spektar različitih stanja koja imaju zajedničku patofiziologiju nastajanja, a to je prejak i nereguliran upalni odgovor na antigen. Patofiziologija HLH sindroma svodi se na poremećaj regulacije normalnih fizioloških imunoloških zbivanja i izostanak „down-regulacije“ istih. Javlja se u djece i odraslih. Može se podijeliti na primarni i sekundarni HLH. Sekundarni HLH je provociran infekcijama, malignitetima, reumatološki bolestima i imunomodificirajućim stanjima kao što je primjena kemoterapeutika i imunosupresiva. Najčešći infektivni uzrok je Epstein Barr virus. Klinička slika najčešće je nespecifična. Inicijalni simptomi mogu nalikovati infektivnim bolestima, prolongiranoj vrućici nepoznatog porijekla, hepatitisu, encefalitisu, različitim vaskulitisima i brojnim drugim stanjima. Rano prepoznavanje ovog stanja je ključno za dobar ishod iz razloga što se bolesnicima može vrlo lako i u kratkom periodu pogoršati klinička slika te rezultirati multiorganskim zatajenjem i smrti. Dijagnoza se temelji na kliničkim kriterijima bez ijednog patognomoničnog laboratorijskog testa ili kliničkog nalaza. Iako su kriteriji HLH 2004 i dalje najčešće korišteni za definiranje i dijagnosticiranje sindroma postoje i neka ograničenja, posebice u odraslih bolesnika. Liječenje HLH ovisi o temeljnom uzroku, stadiju bolesti te, ako postoje, okidaču ili okidačima. Glavni ciljevi su suzbijanje upale, kontrola, smirivanje i eliminacija svih identificiranih okidača. Primarni HLH se i danas liječi prateći smjernice HLH 2004, etoposidom i deksametazonom do transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, a za sekundarni HLH još uvijek ne postoje dobro definirane smjernice, no ključ je identificirati i eliminirati okidač bolesti.

Ključne riječi: HLH sindrom; primarni tip; sekundarni tip; HLH 2004 kriteriji; djeca

SUMMARY

Hemophagocytic lymphohistiocytosis involves a spectrum of different conditions that have a common pathophysiology of occurrence, which is a strong and unregulated inflammatory response to the antigen. Pathophysiology of HLH syndrome is a regulation disorder of normal physiological immune events with the absence of "down-regulation". It occurs in children and adults. It can be divided into primary and secondary HLH. Secondary HLH is triggered by infections, malignancies, rheumatic diseases and immunomodulatory conditions as associated with the administration of chemotherapeutics and immunosuppressants. The most common cause of infection is the Epstein Barr virus. The clinical picture is usually nonspecific. The initial symptoms can resemble infectious diseases, a prolonged fever of unknown origin, hepatitis, encephalitis, various vasculitis, and several other conditions. Early detection of this condition is crucial for a positive outcome because patients' clinical picture can easily and rapidly deteriorate rapidly resulting in multiorgan failure and death. The diagnosis is based on clinical criteria without any pathognomonic laboratory test or clinical finding. Although the 2004 HLH criteria are still the most common for defining and diagnosing the syndrome, there are some limitations, especially in adult patients. HLH treatment depends on the underlying cause, stage of the disease and, if apparent, its trigger/s. The main goals involve suppressing inflammation, and controlling, reducing and eliminating all identified triggers. Primary HLH is still being treated following the 2004 HLH guidelines, with etoposide and dexamethasone as a bridge to hematopoietic stem cell transplantation. There are still no well-defined guidelines for secondary HLH, but the key is to identify and eliminate the disease's trigger.

Keywords: HLH syndrome; primary type; secondary type; HLH 2004 criteria; children

LITERATURA

1. Skinner J, Yankey B, Shelton BK. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AACN Adv Crit Care*. 2019;30(2):151–64.
2. Zhou F, Yin T. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *Chinese J Appl Clin Pediatr*. 2020;35(15):1134–37.
3. Cetica V, Sieni E, Pende D, Danesino C, De Fusco C, Locatelli F, et al. Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):188-196.e4.
4. Esteban YM, de Jong JLO, Teshler MS. An overview of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Ann*. 2017;46(8):e309–13.
5. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int*. 2016;58(9):817–25.
6. Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(4).
7. Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M, Taradi M, Višnjić D. *Imunologija* 7.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
8. ELBERG SS. Cellular immunity. *Bacteriol Rev*. 1960 Mar;24(1):67–95.
9. Johnston Jr, R.B. An overview of the innate immune system. U:UpToDate, A.M.Feldweg ed. UpToDate [Internet]. UpToDate; 2022 [citirano 30.05.2022.]
Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
10. Voskoboinik I, Whisstock JC, Trapani JA. Perforin and granzymes : function ,

dysfunction and human pathology. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2015;15(6):388–400.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3839>

11. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118(15):4041–52.
12. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1332–43.
13. Nandhakumar D, Loganatha A, Sivasankaran M, Sivabalan S, Munirathnam D. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children. *Indian J Pediatr*. 2020 Jul;87(7):526–31.
14. McClain, K.L. Eckstein, O. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. U:UpToDate, A.G. Rosmarin ed. UpToDate [Internet]. UpToDate; 2022 [citirano 28.05.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
15. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes - An update. *Blood Rev* [Internet]. 2014;28(4):135–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2014.03.002>
16. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic Disorders : Recent Insights into Pathophysiology and Practical Guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2010;16(1):S82–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.11.014>
17. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic Syndrome in Children : An Important Diagnostic Consideration in Fever of Unknown Origin. 2003;77030.
18. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2018 Jan;13:27–49.

19. Takeuchi O, Akira S. Review Pattern Recognition Receptors and Inflammation. Cell [Internet]. 2010;140(6):805–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
20. Behrens EM, Canna SW, Slade K, Rao S, Kreiger PA, Paessler M, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. J Clin Invest. 2011 Jun;121(6):2264–77.
21. Fall N, Barnes M, Thornton S, Luyrink L, Olson J, Ilowite NT, et al. Gene Expression Profiling of Peripheral Blood From Patients With Untreated New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Reveals Molecular Heterogeneity That May Predict Macrophage Activation Syndrome. 2007;56(11):3793–804.
22. Ammann S, Lehmborg K, Zur Stadt U, Janka G, Rensing-Ehl A, Klemann C, et al. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis have different patterns of T-cell activation, differentiation and repertoire. Eur J Immunol. 2017 Feb;47(2):364–73.
23. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. N Engl J Med. 2020;383(23):2255–73.
24. Heimall, J. The adaptive cellular immune response: T cells and cytokines. U: UpToDate, E. TePas ed. UpToDate [Internet]. UpToDate: 2022 [citirano 29.05.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
25. Diebold RJ, Eis MJ, Yin M, Ormsby I, Boivini GP, Darrow BJ, et al. Early-onset multifocal inflammation in the transforming growth factor β 1-null mouse is lymphocyte mediated. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(26):12215–9.
26. Lin M, Park S, Hayden A, Giustini D, Trinkaus M, Pudek M, et al. Clinical utility of soluble interleukin-2 receptor in hemophagocytic syndromes: a systematic scoping

- review. *Ann Hematol.* 2017;96(8):1241–51.
27. Coillard A, Segura E. In vivo differentiation of human monocytes. *Front Immunol.* 2019;10(AUG):1–7.
 28. Sieweke MH, Allen JE, Sieweke MH, Allen JE. Beyond Stem Cells : Self-Renewal of Differentiated Macrophages. 2014;(2013).
 29. Yona S, Kim K, Wolf Y, Mildner A, Varol D, Breker M, et al. Article Fate Mapping Reveals Origins and Dynamics of Monocytes and Tissue Macrophages under Homeostasis. *Immunity [Internet].* 2013;38(1):79–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2012.12.001>
 30. Katsumoto A, Lu H, Miranda AS, Ransohoff RM. Ontogeny and Functions of Central Nervous System Macrophages. 2014;
 31. Villani A, Satija R, Reynolds G, Sarkizova S, Shekhar K, Fletcher J, et al. Single-cell RNA-seq reveals new types of human blood dendritic cells, monocytes, and progenitors. 2017;4573.
 32. Gordon S, Plüddemann A, Rosa F Di. The Mononuclear Phagocytic System . Generation of Diversity. 2019;10(August):1–10.
 33. McNally EM. Cardiac Macrophages - Keeping the Engine Running Clean. *N Engl J Med.* 2020 Dec;383(25):2474–76.
 34. Nicolás-Ávila JA, Lechuga-Vieco A V, Esteban-Martínez L, Sánchez-Díaz M, Díaz-García E, Santiago DJ, et al. A Network of Macrophages Supports Mitochondrial Homeostasis in the Heart. *Cell.* 2020 Oct;183(1):94-109.e23.

35. Phagocytosis C, Milde R, Ritter J, Tennent GA, Pepys MB, Verschoor A, et al. Multinucleated Giant Cells Are Specialized for Article Multinucleated Giant Cells Are Specialized for Complement-Mediated Phagocytosis and Large Target Destruction. *CellReports* [Internet]. 2015;13(9):1937–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2015.10.065>
36. Schlesinger L, Musson RA, Johnston RBJ. Functional and biochemical studies of multinucleated giant cells derived from the culture of human monocytes. *J Exp Med*. 1984 Apr;159(4):1289–94.
37. Trapani JA, Smyth MJ. FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF THE PERFORIN / GRANZYME CELL DEATH PATHWAY. 2002;2(October).
38. Wagtmann N, Rajagopalan S, Winter CC, Peruni M, Long E. Killer Cell Inhibitory Receptors Specific for HLA-C and HLA-B Identified by Direct Binding and by Functional Transfer. 1995;3:901–9.
39. Vivier E, Zitvogel L, Lanier LL, Yokoyama WM, Ugolini S. The Example of Natural Killer Cells. 2012;44(2011).
40. Cerwenka A, Lanier LL. NATURAL KILLER CELLS , VIRUSES AND CANCER. 2001;1(October):1–9.
41. Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, Langevin A-M, McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Mar;54(3):424–8.
42. Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*. 1991

- Apr;80(4):428–35.
43. Ueda I, Ishii E, Morimoto A, Ohga S, Sako M, Imashuku S. Correlation between phenotypic heterogeneity and gene mutational characteristics in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL). *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Apr;46(4):482–88.
 44. Kleynberg RL, Schiller GJ. Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults : An Update on Diagnosis and Therapy. 2012;10(11):726–32.
 45. Lanzkowsky P, Lipton J, Fish J. LANZKOWSKY'S MANUAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY. Vol. 263, JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1990. 892 p.
 46. Chinn IK, Eckstein OS, Peckham-Gregory EC, Goldberg BR, Forbes LR, Nicholas SK, et al. Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2018;132(1):89–100.
 47. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science*. 1999 Dec;286(5446):1957–59.
 48. Spessott WA, Sanmillan ML, McCormick ME, Patel N, Villanueva J, Zhang K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by dominant-negative mutations in STXBP2 that inhibit SNARE-mediated membrane fusion. *Blood*. 2015 Mar;125(10):1566–77.
 49. Zhang K, Chandrakasan S, Chapman H, Valencia CA, Husami A, Kissell D, et al. Brief Report Synergistic defects of different molecules in the cytotoxic pathway lead to

- clinical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. 2016;124(8):1331–35.
50. Mian A, Kumari K, Kaushal S. Fatal familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with perforin gene (PRF1) mutation and EBV-associated T-cell lymphoproliferative disorder of the thyroid. 2019;1–10.
 51. Muralitharan S, Al Lamki Z, Dennison D, Christie BS, Wali YA, Zachariah M, et al. An inframe perforin gene deletion in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with perforin expression. *Am J Hematol*. 2005 Jan;78(1):59–63.
 52. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, Johnson JA, Kissell D, Meller J, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood*. 2011 Nov;118(22):5794–98.
 53. Cleves D, Lotero V, Medina D, Perez PM, Patiño JA, Torres-Canchala L, et al. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: A rarely diagnosed entity in a developing country. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):1–8.
 54. Malinowska I, Machaczka M, Popko K, Siwicka A, Salamonowicz M, Nasiłowska-Adamska B. Hemophagocytic Syndrome in Children and Adults. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62(5):385–94.
 55. Dokmanovic L, Krstovski N, Jankovic S, Janic D. Hemophagocytic lymphohistiocytosis arising in a child with Langerhans cell histiocytosis. *Turk J Pediatr*. 2014;56(4):452–57.
 56. Wang D, Chen XH, Wei A, Zhou CJ, Zhang X, Ma HH, et al. Clinical features and treatment outcomes of pediatric Langerhans cell histiocytosis with macrophage activation syndrome-hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2022;17(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-022->

02276-y

57. Ravelli A, Davì S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(5):927–41.
58. Melchionda F, Oncology P, Spreafico F, Unit PO, Hemato-oncology P, Ciceri S, et al. LETTER TO THE EDITOR A Novel WT1 Mutation in Familial Wilms Tumor. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;(February):1388–89.
59. Shaaban H, Parikh N, Chang N-L, Altheeb Z, Maroules M, Gauchan D. Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis as a complication of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2015;5(1):60.
60. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly Elevated Ferritin Levels and the Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. 2008;(September 2007):1227–35.
61. Rubin TS, Zhang K, Gifford C, Lane A, Choo S, Bleesing JJ, et al. Perforin and CD107a testing is superior to NK cell function testing for screening patients for genetic HLH. *Blood.* 2017 Jun;129(22):2993–99.
62. Rosée P La, Horne AC, Hines M, Greenwood TVB, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019;133(23):2465–77.
63. Larroche C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Diagnosis and treatment. *Jt Bone Spine.* 2012;79(4):356–61.

ŽIVOTOPIS

Tea Škoda rođena je 07.08.1996. godine u Koprivnici gdje je završila Osnovnu školu „Đuro Ester“, a svoje srednjoškolsko obrazovanje stekla je u koprivničkoj gimnaziji „Fran Galović“, općeg usmjerenja. Od 4. godine života učila je engleski jezik u školi engleskog jezika „Hello“. Jedanaest godina bavila se mažoret plesom i twirlingom te je nastupila na brojnim državnim i jednom europskom natjecanju u Švicarskoj ostvarivši ukupno 3. mjesto. Akademske godine 2015./2016. upisala je Veterinarski fakultet u Zagrebu. Akademske godine 2016./2017. upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studiranja pasivno je sudjelovala na Globalnom Studentskom Kongresu u Beogradu 2019. godine. Aktivno je sudjelovala na Kongresu hitne medicine 2022. godine, Kongresu Debljine 2022. godine te Studentskom kongresu neuroznanosti 2022. godine. Aktivno vlada engleskim te pasivno njemačkim jezikom.