

Laboratorijska diagnostika pri hemofagocitnem sindromu

Laboratory diagnostics in haemophagocytic syndrome

Erazem Bahčič¹, Milena Kerin Povšič¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine

Avtor za korespondenco:

Erazem Bahčič, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine,

Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

e-pošta: ebahcic@onko-i.si

POVZETEK

Hemofagocitni sindrom ali hemofagocitna limfohistiocitoza (angl. *hemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH) je življenje ogrožajoče stanje, ki ga zaznamuje pretiran in nenadzorovan imunski odziv. Razvije se pretirano vnetno stanje v obliki citokinske nevihte, ki brez hitre prepoznave in ustreznega ukrepanja vodi v odpoved več organov in smrt. Tradicionalno delimo HLH na primarno in sekundarno, vse bolj pa se opisuje kot spekter, na katerega v specifičnem deležu vpliva več različnih dejavnikov. Pri diagnostiki se največ uporabljajo merila HLH-2004 (in njihova revidirana različica 2024) ter točkovnik HScore, pri čemer so ključne klinične ugotovitve in izvidi laboratorijskih preiskav. Čeprav je klinična slika izrazito heterogena, simptomi pa so lahko nespecifični, večina bolnikov razvije povišano telesno temperaturo, hepatosplenomegalijo, v laboratorijskih izvidih poleg ostalih nepravilnosti običajno najdemo citopenije, povišano koncentracijo feritina, topnega receptorja za interleukin-2, trigliceridov in patološke jetrne teste. Histopatološki dokaz hemofagocitoze ni pogoj za diagnozo HLH. V današnji medicini predstavljajo laboratorijske preiskave enega izmed stebrov diagnostike HLH. V preglednem članku obravnavamo ključne laboratorijske parametre in označevalce HLH, ki so bili do zdaj

objavljeni v dostopni literaturi, ter razpravljamo o njihovi interpretaciji v kliničnem okolju.

Ključne besede: hemofagocitna limfohistiocitoza, feritin, topni receptor za interleukin-2, trigliceridi, HLH-2004, HScore

ABSTRACT

Hemophagocytic syndrome, also known as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), is a life-threatening condition involving an excessive and uncontrolled immune response. It causes a severe hyperinflammatory state in the form of a cytokine storm. If not recognized and managed quickly, it can lead to multiple organ failure and death. HLH is traditionally classified as primary or secondary; however, an increasing number of authors describe HLH as a threshold-based continuum influenced by several factors in specific proportions. The HLH-2004 criteria (and their 2024 revision) and the HScore scoring system are the most common diagnostic tools, emphasizing clinical findings and laboratory test results. While the clinical features are highly heterogeneous and the symptoms can be nonspecific, most patients present with an elevated body temperature, hepa-

tosplenomegaly, and laboratory findings that typically include cytopenias and elevated serum concentrations of ferritin, soluble interleukin-2 receptor, and triglycerides, as well as abnormal liver function test results. Histopathological evidence of hemophagocytosis is not required for HLH diagnosis. Laboratory tools are one of the cornerstones of HLH diagnosis in modern medicine. In this review, we discuss key HLH laboratory parameters and markers reported in the literature and their interpretation in a clinical setting.

Keywords: hemophagocytic lymphohistiocytosis, ferritin, soluble interleukin-2 receptor, triglycerides, HLH-2004, HScore

UVOD

Leta 1939 sta angleška zdravnik Ronald Bodley Scott in A. H. T. Robb-Smith objavila članek v reviji *Lancet* z naslovom *Histiocytic Medullary Reticulocytosis* (Histiocitna medularna retikulocitoza) (1). Opisala sta klinično sliko štirih bolnikov, za katere sta sprva predvidevala, da imajo atipični Hodgkinov limfom. Vsi štirje bolniki so kasneje umrli. Avtorja je presenetil posmrtni mikroskopski pregled organov, ki je pokazal veliko število histiocitov v različnih organih, predvsem v jetrih in vranici, ter izrazito eritrofagocitozo (1). Čeprav Bodley Scott in Robb-Smith takrat nista znala opredeliti te morbidne bolezni (kot sta jo sama opisala), smo danes lahko precej prepričani, da je šlo za prvi opis hemofagocitnega sindroma oz. hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH).

Štirideset let kasneje so Risdall in sodelavci poročali o devetnajstih bolnikih z virusno okužbo, hemofagocitozo, histiocitno hiperplazijo in klinično-patološkim sindromom z visoko vročino, splošnimi simptomi, perifernimi citopenijami, motnjami v delovanju jeter in motnjami koagulacije (2). Šlo je za sekundarno, z virusno okužbo povezano HLH.

Leta 1991 je skupina strokovnjakov v sklopu Združenja za histiocite (angl. *Histiocyte Society*) predlagala prve diagnostične kriterije za hemofagocitno limfohistiocitozo (3). Danes o tej bolezni vemo veliko več in jo znamo tudi uspešneje zdraviti, še vedno pa nam nekaj koščkov sestavljanke manjka, ali pa obstoječih še ne razumemo najboljše. V članku obravnavamo dosedanje ugotovitve o hemofagocitni limfohistiocitozi, s poudarkom na laboratorijski diagnostiki.

OPREDELITEV

HLH je redka in potencialno življenje ogrožajoča sistemska bolezen, pri kateri pride do vztrajnega in neustreznega imunskega odgovora, ki vodi v hudo sistemsko vnetno stanje z nenadzorovano aktivacijo citotoksičnih limfocitov T CD8⁺ in naravnih celic ubijalk (NK celice) (4). Aktivirani limfociti povzročijo stalno in prekomerno aktivacijo makrofagov z obsežnim sproščanjem proinflammatoryh citokinov, kar pripelje do t. i. citokinske nevihte (angl. *cytokine storm*) (5). Polno razvita in nezdravljena HLH lahko vodi do postopne odpovedi več organov in smrti (4). Revidirana klasifikacija histiocitov in novotvorb makrofagov ter dendritičnih celic iz leta 2016 jo uvršča v skupino H, skupaj s sindromom aktiviranja makrofagov (MAS) (6).

ETIOPATOGENEZA

HLH se običajno deli na primarno (dedno) in sekundarno (reaktivno) obliko. Primarna HLH se pojavlja predvsem pri otrocih, medtem ko je sekundarna oblika bistveno pogostejša pri odraslih (7). Družinsko obliko HLH, ki predstavlja večino primerov primarne HLH, znamo pojasniti na molekularno-genetski ravni in jo lahko ob ustreznem zdravljenju tudi pozdravimo (7). Nasprotno velja za sekundarno HLH, ki je zaradi raznolike klinične prezentacije in slabše osveščenosti še vedno slabo prepoznana. Čas do diagnoze je zato daljši ali pa do nje sploh ne pride (7,8).

Primarna hemofagocitna limfohistiocitoza

Primarno oz. družinsko HLH povzročajo patološke bi-alelne različice genov, ki so neposredno povezani z okvaro funkcije CD8⁺ limfocitov T ali NK celic. Leta 1999 so bile prvič opisane različice gena za perforin 1 (*PRF1*) (9). Perforin 1 se v obliki granul nahaja v CD8⁺ limfocitih T in NK celicah (9). V zadnjih dveh desetletjih je bilo z družinsko HLH povezanih še več specifičnih genov, kot so *UNC13D*, ki kodira unc13 homolog D, *STX11*, ki kodira sintaksin 11, in *STXBP2*, ki kodira vezalni protein 2 za sintaksin. Pri vseh štirih tipih HLH gre za okvaro z granulami posredovane citotoksičnosti (angl. *granule mediated cytotoxicity*), bolezen se deduje avtosomno recesivno (10, 11). Tabela 1 prikazuje funkcije proteinov, ki so okvarjeni v sklopu družinske HLH.

V italijanski raziskavi, kjer so avtorji preučili 500 bolnikov s HLH, so največ primerov družinske HLH (70 %) predstavljale spremembe *PRF1* (tip 2) in *UNC13D* (tip 3) (12). Družinsko HLH tipa 1 (OMIM 267700) povzroča sprememba na kromosomu 9q, vendar trenutno še ne poznamo odgovornega gena ali njegove funkcije (13). V širšem pomenu se družinska HLH kot ena izmed manifestacij lah-

ko pojavi tudi v sklopu primarnih imunskih pomanjkljivosti, kot so na X kromosom vezana limfoproliferativna bolezen 1 in 2 (gena *SH2D1A* in *XIAP*) (14,15), Griscellijev sindrom tipa 2 (gen *RAB27A*) (16), sindrom Chediak-Higashi (gen *LYST*) (17) in sindrom Hermansky-Pudlak tipa 2 (gen *AP3B1*) (18).

Tabela 1: Geni in proteini, ki so udeleženi pri družinski obliki hemofagocitne limfohistiocitoze.

Table 1: Genes and proteins involved in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis.

fHLH	Okvarjen gen	Protein	Funkcija proteina
Tip 2	<i>PRF1</i>	perforin	Oblikuje pore v celični membrani tarčnih celic, shranjen je v posebnih citotoksičnih granulah (19).
Tip 3	<i>UNC13D</i>	MUNC13-4	Spodbuja pritrdjanje (angl. <i>docking</i>) in pripravo (angl. <i>priming</i>) citotoksičnih granul, veže se na protein RhoG v imunski sinapsi (20).
Tip 4	<i>STX11</i>	sintaksin 11	SNARE protein, ki omogoča fuzijo citotoksičnih granul z membrano tarčne celice (21).
Tip 5	<i>STXBP2</i>	MUNC18-2	Vezalni protein 2 za sintaksin, tvori kompleks s sintaksinom 11 in sodeluje pri fuziji citotoksičnih granul s tarčno membrano (21).

fHLH, družinska oblika hemofagocitne limfohistiocitoze (angl. *familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*).

Sekundarna hemofagocitna limfohistiocitoza

Vzroki sekundarne HLH so številni, najpogostejši so to okužbe (predvsem virusne), maligna obolenja in avtoimunske bolezni (7). V splošnem lahko pri sekundarni HLH govorimo o sprožilcih (angl. *triggers*) bolezni in o stanjih, ki povečujejo nagnjenost k razvoju HLH.

Sprožilci HLH

Sprožilci so lahko infekcijski ali neinfekcijski, pri čemer je najpogostejši sprožilec virusna okužba, ki lahko poteka kot primarna okužba pri prej zdravem bolniku ali kot reaktivacija virusa pri imunsko oslajenem bolniku (22). Ramos-Casals in sodelavci so analizirali 2197 objavljenih primerov HLH pri odraslih in ugotovili, da večino viru-

snih HLH pri odraslih povzročijo virusi iz družine *Orthoherpesviridae*, od teh največkrat Epstein-Barr virus (EBV) (43 %), manj pa citomegalovirus (CMV) (9 %) (23). Bakterije so redkeje povzročitelj HLH pri odraslih (9 %), največkrat pri okužbi z *Mycobacterium tuberculosis*, medtem ko so glive in paraziti zelo redki infekcijski povzročitelji (23). Med pogostejše neinfekcijske sprožilce HLH prištevamo zdravila (npr. lamotrigin), cepiva, določene kirurške posege in presaditve, nosečnost in hude opekline (24).

Pri otrocih je lahko sprožilec HLH oz. MAS tudi avtoimunska bolezen, kar najpogosteje vidimo pri sistemskem juvenilnem idiopatskem artritisu (sJIA). HLH je bila zaradi prepletajočih se patofizioloških mehanizmov sprva enačena z MAS (25, 26). Danes določene definicije uvrščajo MAS med sekundarne oblike HLH. V izogib zmede pri terminologiji priporočila Evropske zveze združenj

za revmatologijo (angl. *European Alliance of Associations for Rheumatology*, EULAR) in Ameriškega združenja za revmatologijo (angl. *American College of Rheumatology*, ACR) iz leta 2022 uporabljajo kratico HLH/MAS za poimenovanje primarnih in sekundarnih oblik hemofagocitnega sindroma (27).

Dejavniki, ki povečujejo tveganje za razvoj HLH

Najpomembnejši dejavniki tveganja za razvoj HLH pri odraslih so maligna obolenja, avtoimunske bolezni in kronične virusne okužbe. Pri tem pomembno izstopata dve avtoimunske bolezni; sistemski lupus eritematosus (SLE) in Stillova bolezen z začetkom v odrasli dobi. Pri tem je prevalenca HLH višja pri Stillovi bolezni z začetkom v odrasli dobi kot pri SLE (12 % proti 4 %) (23). Med kroničnimi okužbami, ki povečujejo nagnjenost k razvoju HLH, je pomembna okužba z virusom humane imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV). Večina bolnikov s HIV, ki razvije HLH, ima v resnici AIDS, kar pomeni koncentracijo CD4⁺ celic manj kot 200/mm³. Isti virus lahko bodisi deluje kot akutni sprožilec HLH bodisi v obliki kronične okužbe (ali njene reaktivacije) povečuje tveganje za razvoj HLH (23).

Z rakom povezana hemofagocitna limfohistiocitoza

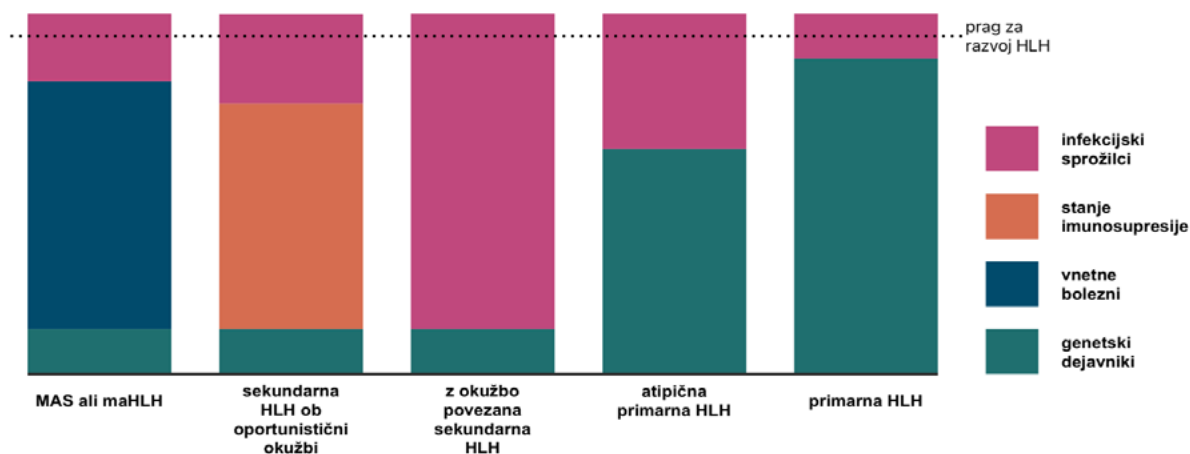
Z rakom povezana hemofagocitna limfohistiocitoza (angl. *malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis*, maHLH) je posebna oblika sekundarne HLH, ki se lahko razvije sočasno ob rakavem obolenju (ob diagnozi, napredovali obliki ali relapsu raka) ali se pojavi zaradi zdravljenja raka (28). Precej redko jo srečamo pri otrocih (29), pri odraslih predstavlja okoli polovico vseh primerov HLH (28). Določene oblike rakov, npr. intravaskularni velikocelični B-celični limfom, se lahko na začetku prezentirajo z maHLH (30). Bolniki z limfomi visokega gradusa (predvsem T- in NK celic, pa tudi B-celic), s Hodgkinovim limfomom, z EBV povezanimi novotvorbami, akutnimi levkemijami ali prirojenimi imunskimi pomanjkljivostmi so bolj ogroženi za pojav maHLH (28).

Tudi specifično zdravljenje raka je tesno povezano s pojavom maHLH. V zadnjem času beležimo vedno več maHLH pri solidnih tumorjih, kar gre pripisati novim oblikam imunoterapije, kot so zaviralci imunskih kontrolnih točk (angl. *immune checkpoint inhibitors*, ICIs) (31). V literaturi je maHLH opisana tudi kot zaplet presaditve krvotvornih matičnih celic iz popkovnične krvi (32). Rakavi bolniki so zaradi imunosupresivnih zdravil nagnjeni k okužbam. V eni izmed raziskav so avtorji med 343 bolniki, ki so se zdravili zaradi akutne mieloične levkemije, zabeležili 11 primerov HLH, ki je bila povzročena z glivno okužbo (33).

T-celice s himernim antigenskim receptorjem (angl. *chimeric antigen receptor T-cells*, CAR-T) je celično zdravljenje, ki velja za eno izmed novjših in učinkovitejših metod zdravljenja nekaterih rakov, in je prav tako dejavnik tveganja za razvoj maHLH, pojavi se pri 3,5 % s CAR-T zdravljenih bolnikov (24). Pri CAR-T maHLH gre za drugačen profil pretiranega vnetnega toksičnega odziva kot pri sindromu sproščanja citokinov. Slednji je sicer znan in dobro opisan zaplet CAR-T zdravljenja ter je običajno rešljiv z zdravljenjem, ki blokirajo delovanje IL-6 (34). Možen je razvoj HLH po intravazikalni aplikaciji (in kasnejši diseminaciji) bacila Calmette-Guerin (BCG), ki se uporablja za zdravljenje začetnih oblik karcinoma sečnega mehurja (35).

Pragovni model hemofagocitne limfohistiocitoze

Pri patogenezi HLH se vse bolj omenja pragovni model (angl. *threshold model*), ki HLH ne deli strogo na primarno in sekundarno obliko, temveč jo obravnava kot spekter bolezni. Model temelji na predpostavki, da je HLH rezultat štirih različnih dejavnikov; genetskega tveganja, osnovne vnetne ali maligne bolezni (npr. sJIA, SLE, limfom, levkemija, revmatoidni artritis), drugih imunosupresivnih stanj (npr. okužba s HIV, kemoterapija, presaditve solidnih organov) in okužb. Posamezni dejavniki različno prispevajo k razvoju posameznih podtipov HLH (Slika 1) (36).



Slika 1: Pragovni model HLH. Na razvoj vplivajo štirje glavni dejavniki. Povzeto in prirejeno po Brisse in sod. (36). MAS, sindrom aktiviranja makrofagov; maHLH, z rakom povezana hemofagocitna limfohistiocitoza.

Figure 1: HLH threshold model. Four main factors influence development. Adapted from Brisse et al. (36). MAS, macrophage activation syndrome; maHLH, malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis.

EPIDEMIOLOGIJA

HLH je redka bolezen s precejšnjo geografsko variabilnostjo, zato je njeno natančno incidenco in prevalenco težko oceniti. Nekateri avtorji ocenjujejo letno incidenco na 1 primer na 800.000 prebivalcev, pri otrocih pa 1–10 na 1.000.000 živorojenih otrok (23). Podatki med posameznimi državami se zelo razlikujejo; v literaturi najdemo tudi precej višje ocene incidence primarne HLH. Na Švedskem jo na primer ocenjujejo na 1 primer na 50.000 živorojenih otrok. Ker se bolezen deduje avtosomno recesivno, je ta pogostejša v populacijah z več primeri krvnega sorodstva (7). Zanimive so tudi geografske razlike v virusnih sprožilcih HLH; EBV prevladuje v Aziji in ZDA, medtem ko je v Evropi na prvem mestu HIV. Podobno velja za maHLH. Večina primerov z limfomom povezane HLH izvira iz azijskih držav, zlasti intravaskularni velikocelični B limfom je pogostejše opisan pri bolnikih azijskega porekla, v Evropi pa je redek (28). Nedavna raziskava na kohorti britanskih bolnikov je pokazala, da je 1-letno preživetje odvisno predvsem od povzročitelja (sprožilca) HLH. V splošni populaciji bolnikov je preživetje ocenjeno na 56 %, bistveno slabše je pri bolnikih s hematološkimi malignomi (21 %)

ter pri bolnikih, starejših od 75 let (30 %) (37).

PATOFIZIOLOGIJA

HLH je sindrom, pri katerem pride do pretiranega vnetnega stanja in poškodbe tkiv zaradi nenormalnega in vztrajnega imunskega odziva. Pri HLH so okvarjeni regulacijski mehanizmi, ki preprečujejo, da bi pretiran imunski odziv poškodoval lastna tkiva in organe (38).

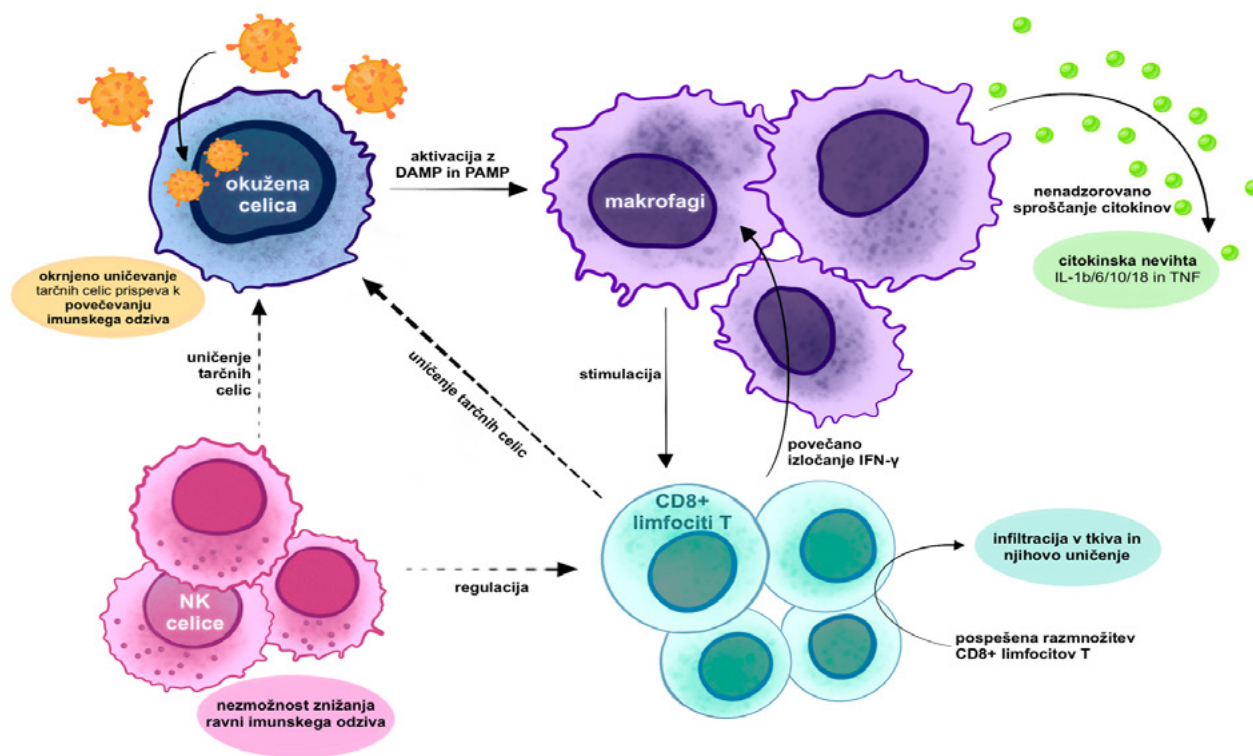
V normalnih pogojih po uničenju tarčnih celic večina aktiviranih imunskih celic propade, imunski odziv pa se postopno zmanjša tudi zaradi bistveno manjšega predstavljanja antigenov limfocitom T. Pomembno vlogo pri negativni regulaciji imunskega odziva imajo tudi NK celice (angl. *down-regulation of immune response*), ki lahko z induciranjem apoptoze CD8⁺ limfocitov T omejijo njihovo nadaljnjo aktivacijo in prispevajo k umiritvi vnetnega odziva (38).

Pri primarni HLH so okvarjeni geni in njihovi proteinski produkti, ki sodelujejo pri pritrjanju, pripravi in fuziji ci-

totoksičnih granul (Tabela 1) (19–21), zato je uničevanje tarčnih celic okrnjeno. Imunski odziv se sicer učinkovito sproži, vendar je zaradi nezadostnega uničevanja tarčnih celic motena negativna regulacija (ustavljanje) imunskega odziva. Aktivacija imunskega sistema se zato nadaljuje in vodi v začaran krog, ki je prikazan na Sliki 2. Okužba ali rakava bolezen pri bolniku s HLH povzroči prekomerno aktivacijo CD8⁺ limfocitov T in povečano sproščanje interferona gama (IFN- γ), ki dodatno aktivira makrofage. Hkrati NK celice zaradi okvarjene citotoksičnosti niso sposobne učinkovito omejiti prekomerno aktiviranih CD8⁺ limfocitov T. Iz poškodovanih celic se sproščajo molekule, ki prek receptorjev za prepoznavo molekularnih vzorcev še dodatno aktivirajo z IFN- γ predhodno stimulirane

makrofage (39). Pozitivna povratna zanka aktivacije imunskega odziva je tako sklenjena; pride do citokinske nevihte, ki močno poškoduje tkiva in lahko vodi v multiorgansko odpoved ter smrt (7).

Pri maHLH k imunski disregulaciji lahko prispevajo nekatere oblike zdravljenja raka, ki dodatno okvarijo funkcijo CD8⁺ limfocitov T (npr. terapija CAR-T, ICI) in specifične genetske spremembe, ki povečujejo tveganje tako za razvoj raka kot tudi za nastanek HLH (glej poglavje Etiopatogeneza). Pomembno vlogo pri disregulaciji imunskega odziva imajo tudi same rakave celice, ki s svojimi antigeni vztrajno stimulirajo imunski sistem in izločajo provnetne citokine (28).



Slika 2: Začaran krog nenadzorovanega imunskega odgovora pri bolniku s primarno HLH. Črtkane puščice ponazarjajo okvarjen mehanizem oz. funkcijo. Povzeto in prirejeno po Henter JI (7). DAMP, molekule s poškodbo povezanih molekularnih vzorcev; IFN- γ , interferon gama; PAMP, molekule s patogeni povezanih molekularnih vzorcev; TNF, dejavnik tumorske nekroze.

Figure 2: Vicious circle of uncontrolled immune response in a patient with primary HLH. Dotted arrows indicate the impaired mechanism or function. Adapted from Henter JI (7). DAMP, damage-associated molecular pattern molecules; IFN- γ , interferon gamma; PAMP, pathogen-associated molecular pattern molecules; TNF, tumor necrosis factor.

KLINIČNA SLIKA

Simptomi HLH so nespecifični in izrazito heterogeni. HLH lahko poteka zelo akutno, podobno sepsi ali pa v bolj blagi, subakutni obliki, kjer se simptomi in znaki razvijajo več tednov (23, 40). Obseg simptomov in prizadetost posameznih organov sta odvisna tudi od sprožilnega dejavnika HLH. Bolniki imajo običajno visoko telesno temperaturo (nad 38,5 °C), povečane bezgavke, vranico in jetra (adenopatija s hepatosplenomegalijo). Možne so tudi kožne manifestacije, ki se kažejo kot izpuščaji, edemi ali podkožne krvavitve (petehije in purpura). Posebej pozorni moramo biti na morebitne podkožne, panikulitisu podobne nodule, ki lahko nakazujejo prisotnost T-celičnega limfoma, saj se ta v 15–20 % zaplete s HLH (41). Pogosto so prizadeti številni notranji organi, predvsem jetra, pljuča in ledvice. Približno petina bolnikov ima nespecifične gastrointestinalne simptome, kot so slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu in driska (23, 40).

Prizadetost različnih notranjih organov nas lahko zaradi heterogene in včasih nenavadne simptomatike zavede pri postavitvi diagnoze. HLH se lahko kaže kot jetrna encefalopatija, dihalna odpoved, ledvična odpoved ali akutni pankreatitis; možnih kliničnih prezentacij je veliko in so odvisne od vzroka (sprožilca) HLH (23). Slabšo prognozo napovedujeta prizadetost osrednjega živčevja in srčno-žilnega sistema (24). Nevrološke manifestacije HLH so zelo številne (epileptični napadi, znotrajmožganske krvavitve, encefalopatija, meningitis in koma). Možne so tudi psihiatrične spremembe v smislu spremenjenega razpoloženja, delirija ali psihoze (23). Za HLH so značilna tudi številna laboratorijska odstopanja, ki jih obravnavamo v nadaljevanju.

PREPOZNAVANJE IN DIAGNOZA

Zaradi heterogene klinične slike obstaja precejšnja verjetnost, da bo HLH ostala neprepoznana ali pa bo prepoznana prepozno (23, 40). Ključno je, da upoštevamo mož-

nost razvoja HLH pri bolnikih s tveganjem, jih pazljivo spremljamo in ob sumu na HLH izvedemo ustrezne diagnostične postopke (24). Uporablja se več diagnostičnih meril. Za postavitev diagnoze družinske HLH se pogosto uporabljajo merila HLH-2004, ki temeljijo na mnenju strokovnjakov (angl. *expert opinion*) (42). Slednja so bila posodobljena leta 2024 (HLH-2024) na podlagi študije primerov in kontrol, ki je vključevala 366 otrok z družinsko obliko HLH (43). Za diagnozo sekundarne (reaktivne) HLH pri odraslih se uporablja točkovnik HScore (44). Merila HLH-2024 in točkovnik HScore so prikazani v Tabeli 2.

Če bolnik izpolnjuje vsaj pet od sedmih kliničnih kriterijev pri HLH-2024 (hipertrigliceridemija in/ali hipofibrinogenemija se štejeta kot en kriterij), lahko z visoko občutljivostjo (96,2 %) in specifičnostjo (99,5 %) potrdimo diagnozo HLH (43). Za lažjo postavitev diagnoze avtorji posodobljenih HLH-2024 meril predlagajo uporabo specifičnih molekularno-genetskih ali funkcionalnih celičnih testov (kot dve ločeni diagnostični poti), vendar poudarjajo, da je njihova izvedba smotrna le pri bolnikih, ki imajo znake in simptome HLH.

Točkovnik HScore vključuje dve dodatni merili (serumsko vrednost aspartat aminotransferaze in stanje imunosupresije), ne vključuje pa vrednosti topnega receptorja za interleukin 2. Maksimalno število točk v točkovniku HScore je 337. Avtorji so predlagali mejno vrednost 169 točk, ki z 90 % točnostjo diagnosticira HLH (občutljivost 93 % in specifičnost 86 %). Vrednost 250 točk ali več z več kot 99 % verjetnostjo potrdi diagnozo HLH (44).

Knaak in sodelavci so izvedli retrospektivno raziskavo, v kateri so primerjali diagnostična merila HLH-2004 in točkovnik HScore pri obravnavi kritično bolnih. V raziskavo so vključili 2623 odraslih bolnikov s povišanim feritinom $\geq 500 \mu\text{g/L}$ (od tega 40 s potrjeno diagnozo HLH), sprejetih v eno od enot intenzivne terapije v berlinski bolnišnici Charité. Avtorji med obema diagnostičnima pristopoma niso ugotovili bistvene razlike (45).

Tabela 2: Diagnostična merila HLH-2024 in točkovnik HScore. Povzeto po Henter in sod. (43) in Fardet in sod. (44).**Table 2: HLH-2024 diagnostic criteria and HScore.** Adapted from Henter et al. (43) and Fardet et al. (44).

Parameter	HLH-2024	HScore
Telesna temperatura [°C]	≥ 38,5	< 38,4: 0 točk 38,4–39,4: 33 točk > 39,4: 49 točk
Hepatomegalija in/ali splenomegalija	splenomegalija (vsaj 2 cm pod levim rebrnim lokom)	nič od tega: 0 točk eno ali drugo: 23 točk oboje: 38 točk
Število citopenij	vsaj dve: hemoglobin < 90 g/L trombociti < 100 × 10 ⁹ /L nevtrofilci < 1 × 10 ⁹ /L	ena celična vrsta: 0 točk dve celični vrsti: 24 točk tri celične vrste: 34 točk
Serumski feritin [µg/L]	≥ 500	< 2000: 0 točk 2000–6000: 35 točk > 6000: 50 točk
Trigliceridi [mmol/L]	na tešče ≥ 3,0	< 1,5: 0 točk 1,5–4: 44 točk > 4: 64 točk
Fibrinogen [g/L]	≤ 1,5	> 2,5: 0 točk ≤ 2,5: 30 točk
sCD25 [U/mL]	≥ 2400	N/A
Serumska AST [µkat/L]	N/A	< 0,50: 0 točk, ≥ 0,50: 19 točk
Hemofagocitoza v aspiratu kostnega mozga	dokaz hemofagocitoze (lahko tudi v vranici ali bezgavkah)	ne: 0 točk da: 35 točk
Stanje imunosupresije	N/A	ne: 0 točk da: 18 točk

sCD25, topni receptor za interleukin-2 (sIL-2R, angl. *soluble interleukin-2 receptor*); AST, aspartat aminotransferaza (angl. *aspartate aminotransferase*); N/A, parameter ni vključen (angl. *parameter not included*).

Združenje EULAR/ACR je v priporočilih poudarilo, da še vedno ni univerzalnih diagnostičnih meril, ki bi bila primerna za vse populacije in primere HLH (27).

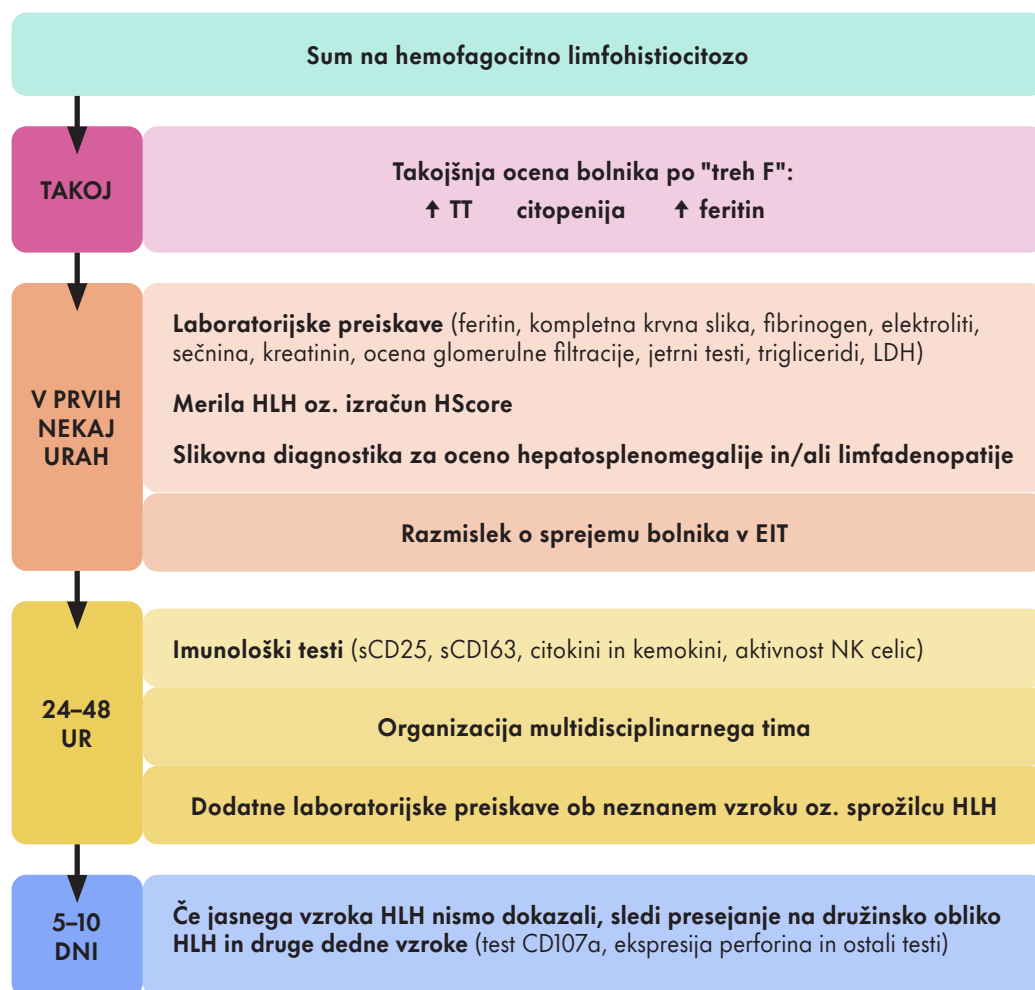
Vloga laboratorijske diagnostike pri hemofagocitnem sindromu

Postavitev diagnoze HLH se začne z utemeljenim kliničnim sumom, ki ga nato preverimo s temeljitim kliničnim pregledom bolnika, laboratorijskimi analizami in drugimi diagnostičnimi preiskavami. Na začetku lahko kot presejalni

diagnostično orodje uporabimo kriterij »tri F«, ki vključuje povišano telesno temperaturo (angl. *fever*), citopenijo (angl. *falling blood counts*) in povišano vrednost feritina (24). Laboratorijska diagnostika je že na začetku diagnostične poti izredno pomembna, saj omogoča zgodnje prepoznavanje bolezni. Če ocenimo, da gre pri bolniku za suspektno HLH in ni znanega jasnega sprožilca, so indicirane dodatne laboratorijske in slikovne preiskave, ki pomagajo osvetliti etiologijo HLH in usmeriti nadaljnje zdravljenje (24). Algoritem odločanja glede ustreznih laboratorijskih preiskav in ukrepov pri bolniku s sumom na HLH je prikazan na Sliki 3.

Pomembno je poudariti, da histopatološki dokaz hemofagocitoze ni pogoj za postavitev diagnoze HLH. Hemofagocitoza namreč ni specifična za HLH; pojavi se lahko tudi pri sepsi, hudih virusnih in drugih okužbah, malignih boleznih in po transfuziji. Poleg tega je hemofagocitoza lah-

ko v zgodnji fazi HLH povsem odsotna (7,24,46). Raziskava, v kateri so preučili 775 primerov HLH pri odraslih, je pokazala, da je bila hemofagocitoza prisotna v 85 % aspiratov kostnega mozga in 64 % biopsij kostnega mozga (23).



Slika 3: Algoritem odločanja s časovnico pri bolniku s sumom na HLH. Povzeto in prirejeno po Cox in sod. ter Chinnici in sod. (24, 69). EIT, enota intenzivne terapije; CD107a, označevalec degranulacije; HLH, hemofagocitna limfohistiocitoza; LDH, laktat dehidrogenaza; sCD163, topni odstranjevalni receptor z visoko afiniteto za kompleks hemoglobin-haptoglobin; sCD25, topni receptor za interleukin-2; TT, telesna temperatura.

Figure 3: Decision-making algorithm and timeline of interventions for a patient with suspected HLH. Adapted from Cox et al. and Chinnici et al. (24, 69). EIT, intensive care unit; CD107a, degranulation marker; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; LDH, lactate dehydrogenase; sCD163, soluble high-affinity hemoglobin-haptoglobin complex receptor; sCD25, soluble interleukin-2 receptor; TT, body temperature.

Feritin

Feritin je votel globularni protein z molekulsko maso 474 kDa, sestavljen iz 24 podenot, ki ima v središču železo v netoksični (feri) obliki. Ena molekula feritina lahko veže približno 4500 Fe^{3+} ionov (47). Feritin se močno vpleta v vnetne procese, čeprav njegova vloga ni natančno pojasnjena. Lahko bi deloval kot provnetni citokin, nekatere raziskave pa so pokazale imunomodulatorne učinke težke podenote feritina, verjetno posredovane preko IL-10 (48). Pri HLH se feritin najverjetneje sprošča iz makrofagov, lahko pa tudi iz hepatocitov. Visoka hiperferitinemija ($> 3000 \mu\text{g/L}$) pri HLH ne glede na vzročni dejavnik kaže na aktivacijo retikuloendotelnega sistema (makrofagov), prizadetost več organov in je povezana z visoko umrljivostjo (49). Vrednosti feritina nad $10.000 \mu\text{g/L}$ so visoko občutljive (90 %) in specifične (96 %) za HLH (50). Približno četrtina odraslih s HLH doseže zelo visoke vrednosti serumskega feritina ($> 20.000 \mu\text{g/L}$) (23). Visoke vrednosti feritina se lahko pojavijo tudi v sklopu določenih hematoloških rakov, sepse, jetrnih in ledvičnih bolezni (28). Izredno visoke vrednosti feritina ($> 100.000 \mu\text{g/L}$) so značilnost s CAR-T zdravljenjem povezane HLH, ki jo lahko na podlagi tega in le blago povečanega CRP ločimo od sindroma sproščanja citokinov pri zdravljenju CAR-T (51).

V diagnostičnih merilih HLH-2004 (in tudi revidiranih 2024), ki so bila zasnovana in validirana na pediatrični populaciji, je mejna vrednost za feritin določena pri $500 \mu\text{g/L}$. V praksi se to merilo pogosto uporablja tudi pri odraslih, kar predstavlja pomembno omejitev, saj ta mejna vrednost ni dovolj specifična za HLH pri odraslih bolnikih (24). Kljub temu serumski feritin zaradi svoje cenovne ugodnosti in dostopnosti ostaja uporaben in primeren označevalec, ne le za postavitev diagnoze HLH, temveč tudi za spremljanje aktivnosti bolezni in odziva na zdravljenje (24,28).

Citopenija

Citopenija ene ali več celičnih vrst je pomemben laboratorijski kazalec HLH in je najverjetneje posledica hudega, s citokini posredovanega vnetja. Pri odraslih bolnikih s HLH se trombocitopenija in anemija pojavita v 80 %, levkopenija pa v 69 %. Huda anemija (hemoglobin $< 70 \text{ g/L}$) ali nevtropenija (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$) se pojavi pri približno petini bolnikov (23). Zoller in sodelavci so v raziskavi na miših ugotovili, da $\text{IFN-}\gamma$ (ki ga pri HLH pospešeno izločajo CD8^+ limfociti T) igra pomembno vlo-

go pri hemofagocitozi in anemiji. $\text{IFN-}\gamma$ neposredno vpliva na endocitozo makrofagov in spodbuja privzem rdečih krvnih celic, kar povzroča hudo anemijo, ki so jo avtorji poimenovali »potrošna anemija zaradi vnetja« (52) in verjetno prispeva k anemiji pri HLH. Retrospektivna raziskava, v katero so vključili 76 otrok s HLH v tajske bolnišnici Ramathibodi, je pokazala, da je nizka začetna vrednost trombocitov neodvisni napovedni dejavnik za večjo smrtnost (53). Treba je poudariti, da imajo lahko nekateri bolniki v začetnih fazah HLH vrednosti hemoglobina, število belih krvnih celic in število trombocitov v mejah normale. To je lahko zavajajoče, saj se lahko citopenija ene ali več celičnih vrst razvije že v naslednjih urah (24).

Trigliceridi in fibrinogen

Pri HLH je običajno prisotna povišana koncentracija trigliceridov in znižana koncentracija fibrinogena v serumu. V diagnostičnih merilih HLH-2004 in HLH-2024 hipertrigliceridemija in hipofibrinogenemija predstavljata skupno merilo (in/ali), medtem ko sta v točkovniku HScore dva ločena kriterija (42–44). Citokini zavirajo delovanje lipoproteinske lipaze (angl. *lipoprotein lipase*, LPL), kar zmanjša razgradnjo trigliceridov v lipoproteinih zelo nizke gostote in hilomikronih ter vodi v njihovo kopičenje v plazmi. Pri otrocih s primarno HLH je aktivnost LPL med aktivno boleznijo znižana zaradi inhibicije LPL ob močno povišani koncentraciji dejavnika tumorske nekroze (angl. *tumor necrosis factor*, TNF) (54). Hipertrigliceridemija ($\geq 1,67 \text{ mmol/L}$) je prisotna pri skoraj 70 % odraslih bolnikov s HLH (23). Nedavna retrospektivna raziskava lipidnega profila pri 247 kitajskih bolnikih s sekundarno HLH (mediana starost 52 let) je pokazala, da bi lahko imel lipoprotein visoke gostote (angl. *high density lipoprotein*, HDL) večjo prognostično vrednost kot trigliceridi, za kar so potrebne nadaljnje raziskave (55).

Signoff in sodelavci so analizirali 21 primerov otrok s sekundarno HLH oz. MAS in sepsa, zdravljenih na urgentnem oddelku ali v enoti intenzivne terapije otroške bolnišnice v Philadelphiji (56). Otroci s hipofibrinogenemijo ($\leq 1,5 \text{ g/L}$) so imeli v primerjavi s kontrolno skupino statistično značilno večje tveganje za zapleten potek bolezni (73,7 % proti 29,2 %) in višjo 28-dnevno smrtnost (26,3 % proti 7,1 %). V nedavni raziskavi Luo in sodelavci poročajo, da je koncentracija fibrinogena ($< 2,43 \text{ g/L}$) z 72,41 % občutljivostjo in 76,27 % specifičnostjo omogočila diagnozo HLH pri otrocih s sepsa, kar pomeni, da bi hipofibri-

nogenemija lahko služila kot zgodnji označevalec HLH pri otrocih s sepso (57). Pri odraslih bolnikih s HLH se hipofibrinogenemija ($< 1,5$ g/L) pojavlja v približno polovici primerov (23).

Topni receptor za interleukin-2 (sCD25)

Receptor za interleukin-2 (IL-2) je transmembranski protein, sestavljen iz treh podenot. Del receptorja za IL-2 (alfa veriga) se lahko pojavlja tudi v topni obliki v serumu in ga imenujemo topni receptor za IL-2 (sCD25). Lahko je prisoten v serumu in urinu zdravih ljudi, pri različnih boleznih (malignih, avtoimunskih, infekcijskih) pa se njegova koncentracija poveča za 10- do 100-krat. Povišana koncentracija sCD25 je pokazatelj aktivacije imunskega sistema, natančneje aktiviranih limfocitov T (58). Ker pride do aktivacije limfocitov T pri različnih boleznih, sCD25 ni specifičen označevalec za HLH. Kljub temu je zelo uporaben za oceno resnosti HLH ter kot napovedni dejavnik izida bolezni. Povišana koncentracija sCD25 v likvorju kaže na prizadetost osrednjega živčevja in je povezana s slabšo prognozo (59).

Povišano koncentracijo sCD25 najdemo pri 97 % pediatričnih bolnikov in pri 79 % odraslih bolnikov s HLH, zelo povišane vrednosti (> 10.000 U/mL) pa pri dobri tretjini odraslih bolnikov (23, 42). Tako visoke koncentracije so zelo specifične (93 %) za HLH, vendar ne napovedujejo slabšega izida bolezni (60). Po drugi strani so Hayden in sodelavci ugotovili, da je koncentracija sCD25 pod 2400 U/mL, ki je tudi meja v diagnostičnih merilih HLH-2024, uporabna za izključevanje HLH (60).

Točkovnik HScore ne vključuje določitve koncentracije sCD25. Nekateri avtorji kot razlog navajajo omejeno dostopnost in časovno zamudnost testa, saj je ta običajno na voljo le v specializiranih centrih in ustanovah (4, 23, 24). Najpogosteje uporabljena metoda za določanje sCD25 je encimsko-vezani imunosorbentni test (ELISA) (23). Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani uporabljajo metodo kemiluminiscenčnega imunskega testa (CLIA) (61). Izvid preiskave je običajno na voljo v enem do nekaj dneh, vendar je treba poudariti, da čakanje na rezultat preiskave ne sme odložiti začetka nujnega zdravljenja (24).

V zadnjem času se kot diagnostično orodje za HLH omenja tudi razmerje med sCD25 in feritinom. Japonska retrospek-

tivna raziskava iz leta 2014 je pokazala, da je razmerje sCD25/feritin uporabno pri diagnozi z limfomom povezane HLH (62). Zou in sodelavci so pri 82 kitajskih bolnikih z limfomom in HLH pokazali, da je lahko razmerje sCD25/feritin kazalec uspešnosti induksijskega zdravljenja z limfomom povezane HLH. Kombinacija razmerja sCD25/feritin in koncentracije kemokina MCP-1 (CCL2) omogoča razlikovanje med HLH, povezano z B-celičnim limfomom in HLH, povezano z NK/T-celičnim limfomom (63).

Topni odstranjevalni receptor z visoko afiniteto za kompleks hemoglobin-haptoglobin (sCD163)

CD163 je transmembranski protein, ki nahaja na membrani monocitov in makrofagov. Deluje kot odstranjevalni (angl. *scavenger*) receptor z visoko afiniteto za kompleks hemoglobin-haptoglobin, deloma pa se pojavlja tudi v topni obliki (sCD163). Čeprav natančne funkcije sCD163 še ne poznamo, je v literaturi poznan kot označevalec aktivacije makrofagov pri različnih vnetnih stanjih (64). Schaefer in sodelavci so pokazali, da so imeli bolniki z reaktivno HLH izrazito povišano serumsko koncentracijo sCD163 (mediana 39,0 mg/L), medtem ko so bile koncentracije pri bolnikih s sepso (mediana 9,1 mg/L), akutno mononukleozo (mediana 8,2 mg/L) in pri kontrolnih preiskovanjih (mediana 1,8 mg/L) bistveno nižje. To nakazuje, da je sCD163 uporaben označevalec HLH, ki odraža pretirano aktivacijo makrofagov in omogoča razlikovanje HLH od drugih klinično podobnih vnetnih stanj (65). V nedavni raziskavi so Bruun in sodelavci določili pediatrične referenčne intervale za serumske koncentracije sCD163 in sCD25 ter ocenili predanalitično stabilnost sCD25. Zaključili so, da sta oba označevalca primerna za diagnostično uporabo pri otrocih s HLH (66).

Testi jetrne funkcije

HLH se lahko klinično kaže tudi kot hepatitis ali akutna jetrna odpoved, pri čemer stopnja prizadetosti jeter variira od blago povišanih vrednosti transaminaz do fulminantne jetrne odpovedi (67). Več avtorjev je v svoji klinični praksi opazilo, da ima večina bolnikov s HLH določeno stopnjo vnetja jetrnega parenhima. Zanimivo je, da niti diagnostična merila HLH-2004, niti njihova revidirana različica iz leta 2024 ne vključujejo serumske aktivnosti AST kot kazalca prizadetosti jeter (68). Že Risdall in sodelavci so leta 1979 poročali, da je imelo 14 od 16 bolnikov povišano aktivnost AST do 50,8 μ kat/L (mediana 6,0 μ kat/L) ter povi-

šano aktivnost alkalne fosfataze do 43,0 μ kat/L (mediana 5,1 μ kat/L). Hiperbilirubinemijo je imelo šest bolnikov (2). Pri otrocih naj bi HLH predstavljala približno 3 % vzrokov akutne jetrne odpovedi, kar je povezano s slabim izidom bolezni in večjo smrtnostjo. Za natančno oceno odziva na hipercitokinemijo in stopnje prizadetosti jeter pa je potreben histopatološki pregled biopsata (67).

Citokini in kemokini

Med najpogostejše preučevane citokine pri HLH spadajo predvsem IFN- γ , IL-10 in IL-18. Obetavna je tudi uporaba razmerja IL-18/CXCL9, pri čemer je CXCL9 (C-X-C motiv ligand 9) kemokin, induciran z IFN- γ (69). Tang in sodelavci so analizirali serumske vzorce 24 otrok s HLH in jih primerjali z vzorci 87 preiskovancev v kontrolni skupini. Pri bolnikih s HLH v aktivni fazi so bile mediane koncentracije citokinov IFN- γ , IL-10 in IL-6 statistično značilno višje kot v remisiji, hkrati pa tudi višje od koncentracij pri zdravih preiskovancih in bolnikih z virusno okužbo. Koncentracije IL-10 nad 2000 pg/ml so bile povezane s slabšim odzivom na zdravljenje (70).

IL-18, CXCL9 in njuno razmerje veljajo trenutno za najbolj obetavne označevalce v diferencialni diagnostiki hiperferitinemičnih citokinskih neviht (primarna HLH, sekundarna HLH, MAS v sklopu sJIA) pri otrocih (71). Nekateri raziskovalci poudarjajo, da so v večini doslej objavljenih raziskav avtorji določali koncentracije citokinov le v eni časovni točki med potekom bolezni. To predstavlja pomembno omejitev, saj se njihove koncentracije tekom bolezni dinamično spreminjajo (28). Za potrditev vloge citokinov in kemokinov kot zanesljivih označevalcev pri HLH bodo zato potrebne dodatne prospektivne raziskave.

Imunološki testi pri hemofagocitni limfohistiocitozi

Aktivnost NK celic je pri HLH pogosto zmanjšana ali odsotna (glej diagnostična merila HLH-2004). Med specializiranimi testi se je kot zlati standard uveljavil test citotoksičnosti NK celic, ki se lahko razširi tudi na CD8⁺ limfocite T (42). Klasični test citotoksičnosti se izvaja s tarčnimi celicami, ki so označene z radioaktivnim izotopom ⁵¹Cr. V zadnjem času ga vse pogostejše nadomešča pretočna citometrija, kjer bolnikove NK celice stimuliramo z IL-2, CD8⁺ limfocite T pa z anti CD3/CD28, nato pa ocenjujemo degranulacijo preko izražanja označevalca CD107a na membrani citotoksičnih celic (72). Test CD107a je upora-

ben kot presejalni test pri sumu na okvaro genov, povezanih s primarno HLH, ni pa primeren pri okvarah genov *PRF1*, *SH2D1A* ali *XIAP*.

Ekspresijo perforina lahko ocenimo z znotrajceličnim barvanjem (angl. *staining*) in detekcijo signala s pretočno citometrijo. Test za perforin je visoko občutljiv in specifičen pri zaznavanju biallenih sprememb v genu *PRF1* (69).

Pri diagnostiki HLH v sklopu na X kromosom vezane limfoproliferativne bolezni, ki jo povzročajo okvare genov *SH2D1A* (tip 1) in *XIAP* (tip 2), se uporabljajo predvsem metode s pretočno citometrijo. Pri spremembah v genu *SH2D1A* se priporočata znotrajcelična analiza proteina SAP (angl. *SLAM-associated protein*), ki je izražen v T celicah in NK celicah, ter analiza receptorja 2B4. Pri spremembah v genu *XIAP* pa se uporablja analiza izražanja proteina XIAP v perifernih limfocitih ali analiza signalne poti NOD-2, ki ima višjo občutljivost (69).

ZDRAVLJENJE HLH

Pri zdravljenju HLH veljajo tri glavna načela (7,23):

1. **Podporno zdravljenje:** Pri življenje-ogrožajočem kliničnem stanju je treba bolniku najprej zagotoviti podporno zdravljenje na intenzivnem oddelku in vzdrževati vitalne funkcije.
2. **Odprava vzročnega dejavnika:** Pomembno je čim prej prepoznati in odpraviti oziroma zdraviti vzrok, ki je pripeljal do razvoja HLH. Pri tem iščemo predvsem infekcijske sprožilce ter druga stanja, ki povečujejo nagnjenost za razvoj HLH (maligne in avtoimunske bolezni).
3. **Specifično zdravljenje:** S ciljno usmerjenimi zdravili umirjamo pretirano vnetno stanje in proliferacijo celic, da preprečimo poškodbe tkiv in organov. Pri tem uporabljamo imunosupresivna in citotoksična zdravila, intenzivnost zdravljenja pa je odvisna od več dejavnikov.

V literaturi so opisane različne sheme zdravljenja posameznih podtipov HLH, kar presega okvir tega članka. Posebej velja omeniti eno izmed bolj uveljavljenih shem za

zdravljenje primarne HLH, ki v okviru protokolov HLH-94/HLH-2004 vključuje kombinacijo etopozida, deksametazona in ciklosporina (42). Preučuje se tudi uporaba tarčnih in bioloških zdravil, kot so ruksolitinib (JAK inhibitor), alemtuzumab (anti-CD52), etanercept (anti-TNF) in emapalumab (anti-IFN- γ) (73–76), bodisi kot primarno zdravljenje bodisi kot premostitveno zdravljenje do dokončne ozdravitve.

Trenutno je kurativno zdravljenje primarne HLH, predvsem pri otrocih, na voljo predvsem v obliki alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic. Popolna remisija pred izvedbo presaditve je priporočljiva, ni pa nujna (7).

ZAKLJUČEK

Laboratorijska diagnostika ima pri obravnavi HLH osrednjo vlogo; od zgodnjega prepoznavanja bolezni do spremljanja poteka in odziva na zdravljenje. Ob vedno boljših diagnostičnih možnostih v sodobni medicini je ključno, da laboratorijske parametre vedno vrednotimo skupaj s kliničnim stanjem bolnika in rezultati drugih diagnostičnih preiskav.

Za učinkovito obravnavo HLH je potrebno dobro sodelovanje zdravnikov različnih specialnosti, saj se HLH pojavlja v sklopu različnih bolezni in sega na različna področja medicine; od pediatrije, hematologije, onkologije, infekcijskih bolezni, revmatologije, nevrologije, imunologije in nenazadnje anesteziologije in intenzivne terapije. Kakovostna obravnava bolnika s HLH zahteva znanja in usklajeno delo multidisciplinarnega tima.

Kljub številnim diagnostičnim merilom so v literaturi deljena mnenja glede njihove uporabnosti pri različnih populacijah bolnikov s HLH. Na področju diagnostike in laboratorijskih kazalcev HLH bodo potrebne nadaljnje raziskave, da bi poiskali univerzalna merila, ki bi omogočila varno in kakovostno oskrbo vseh bolnikov s HLH.

LITERATURA

1. Bodley Scott R, Robb-Smith AHT. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*. 1939;234(6047):194–8.
2. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour Jr. HH, Simmons RL, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. 1979;44(3):993–1002.
3. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol*. 1991;18(1):29–33.
4. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Hemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(21-22):299–314.
5. Aricò M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2001;114(4):761–9.
6. Emile JF, Ablan O, Fraiag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672–81.
7. Henter JI. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *N Engl J Med*. 2025;392(6):584–98.
8. Lachmann G, Spies C, Schenk T, Brunkhorst FM, Balzer F, La Rosée P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Potentially underdiagnosed in intensive care units. *Shock*. 2018;50(2):149–55.
9. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Deist FL, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science*. 1999;286(5446):1957–9.
10. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*. 2007;166(2):95–109.
11. zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, Koch F, Grieve S, Pagel J, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *Am J Hum Genet*. 2009;85(4):482–92.
12. Cetica V, Sieni E, Pende D, Danesino C, Fusco CD, 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.
13. Online Mendelian Inheritance in Man – (OMIM) [Internet]. [accessed on 17.09.2025]. Available from: https://www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=%25+267700.
14. Arico M, Imashuku S, Clementi R, Hibi S, Teramura T, Danesino C, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis due to germline mutations in *SH2D1A*, the X-linked lymphoproliferative disease gene. *Blood*. 2001;97(4):1131–3.
15. Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, Mody R, McClimon B, Jordan MB, et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*. 2010;116(7):1079–82.

16. Schuster F, Stachel DK, Schmid I, Baumeister F a. M, Graubner UB, Weiß M, et al. Griscelli syndrome: report of the first peripheral blood stem cell transplant and the role of mutations in the *RAB27A* gene as an indication for BMT. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(4):409–12.
17. Bejaoui M, Veber F, Girault D, Gaud C, Blanche S, Griscelli C, et al. The accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome. *Arch Fr Pediatr*. 1989;46(10):733–6.
18. Enders A, Zieger B, Schwarz K, Yoshimi A, Speckmann C, Knoepfle EM, et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. *Blood*. 2006;108(1):81–7.
19. Lichtenheld MG, Olsen KJ, Lu P, Lowrey DM, Hameed A, Hengartner H, et al. Structure and function of human perforin. *Nature*. 1988;335(6189):448–51.
20. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, Certain S, Bacq D, Dumont C, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell*. 2003;115(4):461–73.
21. de Saint Basile G, Ménasché G, Fischer A. Molecular mechanisms of biogenesis and exocytosis of cytotoxic granules. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(8):568–79.
22. Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(12):814–22.
23. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2014;383(9927):1503–16.
24. Cox MF, Mackenzie S, Low R, Brown M, Sanchez E, Carr A, et al. Diagnosis and investigation of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: 2023 Hyperinflammation and HLH Across Speciality Collaboration (HiHASC) consensus guideline. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(1):e51–62.
25. Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, Kaneda H, Wada H, Wada T, et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1645–53.
26. Grom AA. Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):689–98.
27. Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M, Kernan K, Hines M, Romano M, et al. The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1271–85.
28. Setiadi A, Zoref-Lorenz A, Lee CY, Jordan MB, Chen LYC. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet Haematol*. 2022;9(3):e217–27.
29. Huang Z, Jia Y, Zuo Y, Wu J, Lu A, Zhang L. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: a 10-year experience of a single pediatric hematology center. *Hematology*. 2020;25(1):389–99.
30. Ponzoni M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood*. 2018;132(15):1561–7.
31. Xu Z, Li H, Yu X, Luo J, Zhang Z. Clinical characterization of hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by immune checkpoint inhibitors: a review of published cases. *Hematology*. 2024;29(1):2340144.
32. Takagi S, Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Tsuji M, et al. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *Br J Haematol*. 2009;147(4):543–53.
33. Delavigne K, Bérard E, Bertoli S, Corre J, Duchayne E, Demur C, et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Haematologica*. 2014;99(3):474–80.
34. Hines MR, Knight TE, McNerney KO, Leick MB, Jain T, Ahmed S, et al. Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome. *Transplant Cell Ther*. 2023;29(7):438.e1–438.e16.
35. Schleinitz N, Bernit E, Harle JR. Severe hemophagocytic syndrome after intravesical BCG instillation. *Am J Med*. 2002;112(7):593–4.
36. Brisse E, Matthys P, Wouters CH. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options. *Br J Haematol*. 2016;174(2):175–87.
37. West J, Card TR, Bishton MJ, Lanyon P, Ban L, Bythell M, et al. Incidence and survival of haemophagocytic lymphohistiocytosis: A population-based cohort study from England. *J Intern Med*. 2022;291(4):493–504.
38. Skinner J, Yankey B, Shelton BK. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AACN Adv Crit Care*. 2019;30(2):151–64.
39. Chen R, Zou J, Chen J, Zhong X, Kang R, Tang D. Pattern recognition receptors: function, regulation and therapeutic potential. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):216.
40. Takahashi N, Chubachi A, Kume M, Hatano Y, Komatsuda A, Kawabata Y, et al. A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome: the prognostic significance of the underlying diseases. *Int J Hematol*. 2001;74(2):209–13.
41. Lin EC, Liao JB, Fang YH, Hong CH. The pathophysiology and current treatments for the subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma: An updated review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2023;19(1):27–34.
42. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124–31.
43. Henter JI, Sieni E, Eriksson J, Bergsten E, Hed Myrberg I, Canna SW, et al. Diagnostic guidelines for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis revisited. *Blood*. 2024;144(22):2308–18.
44. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613–20.
45. Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, Spies C, Heeren P, Schenk T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Crit Care*. 2020;24(1):244.
46. Janka GE, Aricó M. Clinical features, diagnosis and therapy of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr*. 2021;110(10):2723–8.

47. Winter WE, Bazydlo LAL, Harris NS. The molecular biology of human iron metabolism. *Lab Med*. 2014;45(2):92–102.
48. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017;29(9):401–9.
49. Bennett TD, Hayward KN, Farris RWD, Ringold S, Wallace CA, Brogan TV. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(6):e233–6.
50. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(6):1227–35.
51. Hines MR, Keenan C, Maron Alfaro G, Cheng C, Zhou Y, Sharma A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like toxicity (carHLH) after CD19-specific CAR T-cell therapy. *Br J Haematol*. 2021;194(4):701–7.
52. Zoller EE, Lykens JE, Terrell CE, Aliberti J, Filipovich AH, Henson PM, et al. Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation. *J Exp Med*. 2011;208(6):1203–14.
53. Harnchoowong S, Soponkanaporn S, Vilaiyuk S, Lerkvaleekul B, Pakakasama S. Central nervous system involvement and thrombocytopenia as predictors of mortality in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Pediatr*. 2022;10:941318.
54. Henter JI, Carlson LA, Söder O, Nilsson-Ehle P, Elinder G. Lipoprotein alterations and plasma lipoprotein lipase reduction in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr*. 1991;80(6–7):675–81.
55. Cheng W, Wang L, Gao X, Duan L, Shu Y, Qiu H. Prognostic value of lipid profile in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Oncol*. 2023;13:1083088.
56. Signoff JK, Fitzgerald JC, Teachey DT, Balamuth F, Weiss SL. Hypofibrinogenemia is associated with poor outcome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome in pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(5):397–405.
57. Luo X, Zhou C, Ji C, Lu C, Luo Y, Chen Z, et al. Hypofibrinogenemia is an independent predictor of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with sepsis. *Sci Rep*. 2023;13(1):17936.
58. Lokau J, Petasch LM, Garbers C. The soluble IL-2 receptor α /CD25 as a modulator of IL-2 function. *Immunology*. 2024;171(3):377–87.
59. Ou W, Ma H, Wei A, Zhao Y, Zhang L, Lian H, et al. Clinical significance of cerebrospinal fluid soluble CD25 in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis with central nervous system involvement. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(8):e29712.
60. Hayden A, Lin M, Park S, Pudek M, Schneider M, Jordan MB, et al. Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH. *Blood Adv*. 2017;1(26):2529–34.
61. Topni receptor za IL-2 / tIL2R / sCD25 | Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo [Internet]. [accessed on 14.10.2025]. Available from: <https://imi.si/diagnosticka-dejavnost/topni-receptor-za-il-2-til2r-scd25/>.
62. Tsuji T, Hirano T, Yamasaki H, Tsuji M, Tsuda H. A high sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol*. 2014;93(5):821–6.
63. Zou H, He L, Hue Z, Liu M, Yao S, Zhu Y, et al. Serum sCD25/ferritin ratio combined with MCP-1 is a valid predictor for identifying LAHS with HLH as the first manifestation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(11):8521–33.
64. Möller HJ. Soluble CD163. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012;72(1):1–13.
65. Schaer DJ, Schleiffenbaum B, Kurrer M, Imhof A, Bächli E, Fehr J, et al. Soluble hemoglobin–haptoglobin scavenger receptor CD163 as a lineage-specific marker in the reactive hemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol*. 2005;74(1):6–10.
66. Bruun V, Parkner T, Winther-Larsen A, Schjørring ME, Möller HJ, Knudsen CS. A step forward in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis and autoimmune disease: pediatric reference interval for serum soluble IL-2 receptor and soluble CD163. *Clin Chem Lab Med*. 2025;63(11):2310–7.
67. Diamond T, Bennett AD, Behrens EM. The liver in hemophagocytic lymphohistiocytosis: Not an innocent bystander. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77(2):153–9.
68. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118(15):4041–52.
69. Chinnici A, Beneforti L, Pegoraro F, Trambusti I, Tondo A, Favre C, et al. Approaching hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 2023;14:1210041.
70. Tang Y, Xu X, Song H, Yang S, Shi S, Wei J, et al. Early diagnostic and prognostic significance of a specific Th1/Th2 cytokine pattern in children with haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol*. 2008;143(1):84–91.
71. Kessel C, Fall N, Grom A, Jager W de, Vastert S, Strippoli R, et al. Definition and validation of serum biomarkers for optimal differentiation of hyperferritinaemic cytokine storm conditions in children: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(8):e563–73.
72. Test citotoksičnosti celic NK in citotoksičnih limfocitov T | Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo [Internet]. [accessed on 17.10.2025]. Available from: <https://imi.si/diagnosticka-dejavnost/test-citotoksičnosti-celic-nk-in-citotoksičnih-limfocitov-t/>.
73. Ge J, Zhang Q, Ma H, Wang D, Zhao Y, Zhu T, et al. Ruxolitinib-based regimen in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 2024;109(2):458–65.
74. Moshous D, Briand C, Castelle M, Dupic L, Morelle G, Abou Chahla W, et al. Alemtuzumab as first line treatment in children with familial lymphohistiocytosis. *Blood*. 2019;134:80.
75. Takahashi N, Naniwa T, Banno S. Successful use of etanercept in the treatment of acute lupus hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol*. 2008;18(1):72–5.
76. Chandrakasan S, Jordan MB, Baker A, Behrens EM, Bhatla D, Chien M, et al. Real-world treatment patterns and outcomes in patients with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with emapalumab. *Blood Adv*. 2024;8(9):2248–58.