proLékaře.cz | 8.9.2025

Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol

Helena Trottestam, AnnaCarin Horne, Maurizio Aricė, et al. for the Histiocyte Society Childhood Cancer Research Unit, Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Solna, Stockholm, Sweden; Department of Pediatric Hematology Oncology, Azienda Ospedaliero Universitaria A. Meyer, Florence, Italy; Department of Pediatrics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; et al.

Blood, 27 October 2011, Vol. 118 No. 17, pp. 4577-4584

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) je heterogenní skupina onemocnění vznikajících na podkladě vrozené nebo získané poruchy imunitního systému. Klasifikace rozlišuje formy primární (vrozené) a sekundární (získané). Do podskupiny vrozených se řadí familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza (FHL), Chédiakův-Higashiho syndrom (CHS), Griscelliho syndrom typ 2 (GS2) a lymfoproliferativní onemocnění vázané na X-chromozom typ 1 a 2 (XLP1, XLP2). Sekundární HLH (sHLH) mohou navázat na infekce, systémová onemocnění nebo malignity. Pacienti se syndromem HLH měli dříve nepříznivou prognózu při neobjasněné podstatě, diagnostických a léčebných možnostech. Diagnostická doporučení pro HLH byla poprvé prezentována v roce 1991 a později revidována v souvislosti se zaváděním moderních metod. Zásadní význam pro prognosticky dlouhodobé výsledky přineslo zavedení postupů podle protokolu studie HLH-94. Od 1. ledna 2004 byl zaveden modifikovaný protokol (HLH-2004, který je stále otevřený) s revidovanými diagnostickými kritérii.

Předmětem této práce bylo předložit dlouhodobé výsledky první prospektivní studie velkého souboru dětských pacientů s HLH, léčených podle protokolu HLH-94, objektivně analyzovat nálezy při diagnóze a rozdíly ve vztahu k diferenciální diagnostice, průběhu, terapii a dlouhodobým výsledkům. Dalším cílem byla analýza pacientů, kteří zemřeli během iniciální terapie a pacientů, kteří přežili bez kontinuální chemoimunoterapie nebo transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT).

Soubor, metody a výsledky. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku pod 16 roků, kteří zahájili terapii podle protokolu HLH-94 v období od 1. července 1994 do 31. prosince 2003, neměli předchozí terapii cytotoxickými látkami nebo CSA a nebylo u nich žádné chronické onemocnění nebo malignita. Splňovali všechna diagnostická kritéria pro HLH nebo měli rodinnou anamnézu spolu s klinickým obrazem podezřelým z HLH. Vstupní kritéria pro zařazení splňovalo celkem 262 pacientů. Z nich 13 pacientů bylo vyloučeno pro jiné diagnózy (GS2, n = 5; CHS, n = 2; metabolické onemocnění, n = 1; malignita, n = 2; systémové revmatické onemocnění, n = 3). Zbylých 249 pacientů pocházelo z 25 zemí. Práce popisuje podrobně způsob vedení léčby, včetně alogenní HSCT. U pacientů s familiárním nebo perzistujícím onemocněním byla doporučena HSCT, jakmile byl k disposici vhodný dárce, přednostně v neaktivní fázi onemocnění. U pacientů bez familiárního nebo perzistujícího onemocnění bylo doporučeno zastavit terapii po iniciální léčbě a znovu ji zahájit v případě reaktivace. Medián věku při zahájení iniciální terapie byl 8 měsíců (rozmezí 2 dny až 15 roků). 56 % pacientů bylo mladších než 1 rok a 76 % mladších než 2 roky. Medián doby sledování byl 6,2 roky (rozmezí 0,4–13,7). ***Výsledky*** jsou podrobně rozvedeny spolu s charakteristikami jednotlivých podskupin. 5letá pravděpodobnost přežití byla 54 ± 6 %. 72 pacientů (29 %) zemřelo před HSCT, 64 během jednoho roku, 97 % z nich mělo aktivní onemocnění. U 124 pacientů, kteří se podrobili HSCT, bylo 5leté přežití 66 ± 8 %; tendence ke zvýšenému přežití (P = 0,064) u pacientů s neaktivním onemocněním při HSCT. Pacienti s familiární chorobou měli 5leté přežití 50 ± 13 %, žádný pacient nepřežil bez HSCT. Pacienti, kteří zemřeli během prvních 2 měsíců, měli častěji ikterus, edém, zvýšený kreatinin. 49 pacientů (20 %) přežívalo bez známek aktivity HLH a bez terapie >1 rok bez HSCT. Byli staršího věku (P < 0,001), častěji ženského pohlaví (P = 0,011) a měli méně často postižení CNS (P < 0,011) nebo hepatomegalii (P = 0,007). *Prognostické faktory:* Přítomnost neurologických příznaků a abnormální nález v mozkomíšním moku při diagnóze byly špatnou známkou. V této skupině (n = 52) bylo 5leté přežití 40 ± 14 % ve srovnání s 67 ± 11 % ve skupině bez neurologických příznaků a s normálním nálezem v moku. Kromě toho byl nízký věk při zahájení terapie spojen se špatným přežitím. 113 pacientů < 6 měs. při začátku terapie mělo 5leté přežití 41 ± 9 % proti 65 ± 8 % u 136 pacientů starších než 6 měs. (P < 0,001). Nebyl zjištěn signifikantní vliv familiární choroby nebo zahájení léčby v první, prostřední nebo poslední třetině období této studie.

Závěr. Dlouhodobé výsledky této první prospektivní studie léčby chemoimunoterapií dle protokolu HLH-94 dokládají podstatné zlepšení výsledků u HLH. Rychlé stanovení diagnózy včetně využití moderních metod imunologických a genetických u pacientů s primárními formami HLH a využití současných klinických zkušeností přináší významné zlepšení prognózy a přežití pacientů.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.