

LIMFOHISTIOCITOZA HEMOFAGOCITICA (HLH) – GHID

NATIONAL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

GHID PRACTIC

Limfohistiocitoza hemofagocitară (HLH) este un sindrom hiperinflamator sever, determinat de o activare imună necontrolată, care duce la leziuni tisulare extinse, insuficiență multiorganică și, dacă nu este tratată, deces.

Prezentarea sa este adesea nespecifică și poate imita îndeaproape sepsisul, ceea ce face ca recunoașterea timpurie să fie deosebit de dificilă. Pacienții se pot prezenta inițial la o gamă largă de specialități medicale și chirurgicale, complicând și mai mult diagnosticul în timp util.

Clasificarea clasică a HLH era :

- **HLH primară** este cauzată de defecte genetice care afectează citotoxicitatea limfocitelor, adesea prin funcția celulelor T și a celulelor NK sau prin reglarea imună, și apare în principal la copii, deși este din ce în ce mai recunoscută la adulți.
- **HLH secundară** este mai frecventă la adulți și poate fi declanșată de o varietate de factori, inclusiv infecții, tumori maligne, boli autoimune și inflamatorii, sarcină, intervenții terapeutice și stări de imunodeficiență dobândită, cu o înțelegere incompletă a mecanismelor implicate.

Conform noilor consensuri (2024-2025), distincția rigidă între "primar" și "secundar" (vezi mai sus) este înlocuită de un model bazat pe "**pragul de activare**". Orice pacient poate dezvolta HLH dacă stimulul inflamator (trigger-ul) este suficient de puternic sau dacă pragul său genetic de control imun este scăzut.

Clasificarea Etiologică Actualizată

HLH asociat cu defecte de citotoxicitate (Familial/Genetic)

Sunt cauzate de mutații care alterează modul în care limfocitele T citotoxice și celulele NK elimină celulele infectate sau activate.

- **HLH Familial (fHLH):** Subtipurile fHLH2 (*PRF1*), fHLH3 (*UNC13D*), fHLH4 (*STX11*) și fHLH5 (*STXBP2*).
- **Sindroame de Biogeneză a Organitelor Lizozomale:**
 - a. Sindromul Chédiak-Higashi,
 - b. Sindromul Griscelli tip 2 și
 - c. Sindromul Hermansky-Pudlak tip 2.
- **Mutații legate de cromozomul X:** XIAP și SH2D1A (Sindromul Limfoproliferativ legat de X), care predispun specific la HLH declanșat de EBV.

Sindromul de Activare Macrofagică (MAS)

- Este o formă de HLH care apare în contextul bolilor autoimune și inflamatorii.
- Asocierea principală: Artrita Idiopatică Juvenilă sistemică (sAIJ) și Boala Still a adultului (AOSD).
- În MAS, activarea este condusă predominant de **Interleukina-1 (IL-1)** și **Interleukina-18 (IL-18)**, ceea ce face ca blocarea acestor citokine (ex. cu Anakinra) să fie extrem de eficientă.

HLH asociat Malignităților (M-HLH)

- Reprezintă cea mai frecventă formă la adulți.

- Trigger direct: Limfoame maligne cu celule T sau NK, unde celulele maligne produc ele însele citokine pro-inflamatoare.
- Trigger iatrogen: HLH care apare în timpul chimioterapiei din cauza infecțiilor oportuniste pe fond de imunosupresie.

HLH asociat Terapiilor Imune Moderne

- **Sindromul de Eliberare de Citokine (CRS):** Apare după terapia cu celule CAR-T sau anticorpi bispecfici. Formele severe pot evolua într-un tablou identic cu HLH.
- **Inhibitorii Punctelor de Control Imunitar (ICIs):** Imunoterapia în cancer poate "suprastimula" sistemul imunitar, provocând ocazional HLH ca efect advers imun.

1. Diagnosticul HLH

Diagnosticul de HLH este un proces clinicopatologic complex, deoarece simptomele se suprapun cu sepsisul, insuficiența hepatică sau bolile autoimune. La pacienții care prezintă manifestări sugestive pentru HLH, este imperativ să se inițieze investigațiile și tratamentul concomitent și fără întârziere. Notificarea timpurie a echipei Unității de Terapie Intensivă este recomandată, deoarece pacienții se pot deteriora rapid. Investigațiile ar trebui să se concentreze pe identificarea potențialilor factori declanșatori și evaluarea afectării organelor. Tratamentul își propune să oprească furtuna de citokine, să abordeze cauza subiacentă și să gestioneze sau să prevină complicațiile.

Suspiciunea de diagnostic - Triada de aur (Screening rapid):

1. Feritină: Valori >5000 ng/ml sunt înalt sugestive; >10.000 ng/ml sunt aproape patognomonice la copii.
2. Citopenii: Cel puțin două linii afectate.
3. Disfuncție hepatică: Transaminaze crescute, hipofibrinogenemie.

Criterii de Diagnostic (HLH-2024)

Pentru stabilirea diagnosticului, este necesară îndeplinirea a **cel puțin 5** din următoarele criterii:

- **Febră:** $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$.
- **Splenomegalie:** ≥ 2 Cm sub marginea costală.
- **Citopenii:** Afectarea a cel puțin două linii celulare
 - Hemoglobină < 90 g/L,
 - Trombocite $< 100.000/\text{mmc}$
 - Neutrofile $< 1000/\text{mmc}$.
- **Anomalii lipidice/coagulare:** Hipofibrinogenemie sub $1,5$ g/L sau hipertrigliceridemie $\geq 3,0$ mmol/L).
- **Hiperferitinemie:** ≥ 500 microg/l (sensibilitate și specificitate crescută la copii dacă nivelul depășește 10.000 microg/l).
- **Hemofagocitoză:** Evidențiată în măduva osoasă, splină sau ganglioni limfatici.
- **CD25 solubil crescut (sIL-2R):** ≥ 2400 unități/ml.

Instrument	Populație țintă	Criterii cheie / Caracteristici
Criterii HLH-2004	Predominant pediatric (dar folosit și la adulți)	➤ Necesită 5 din 8: ➤ Febră, ➤ Splenomegalie, ➤ Citopenii, Hipertrigliceridemie/Hipofibrinogenemie, ➤ Hemofagocitoză, ➤ Activitate NK scăzută, ➤ Feritină >500, ➤ sCD25 crescut .
HScore	Adulți (HLH reactiv/secundar)	➤ Scor ponderat care include: ➤ Imunosupresie cunoscută, ➤ Temperatură, ➤ Organomegalie, ➤ nr. de citopenii, ➤ Trigliceride, ➤ Fibrinogen, ➤ ASAT, ➤ Feritină și ➤ Hemofagocitoză .
Criterii MAS (2016)	Pacienți cu Artrită Idiopatică Juvenilă Sistemică (sAIJ)	Feritină >684 ng/ml plus oricare două dintre: ➤ Trombocitopenie, ➤ ASAT crescut, ➤ Trigliceride crescute sau ➤ Hipofibrinogenemie.

In primele 12 ore de la diagnostic:

- Solicitați investigațiile de primă linie și începeți tratamentul (Tabel) prompt pentru a preveni progresia bolii, cu sprijinul echipelor specializate (infecțioase, reumatologie, hematologie).
- Alertați medicul multidisciplinar HLH cu privire la starea pacientului.
- Administrați corticosteroizi, cu excepția cazului în care există contraindicații clare.
 - Pot exista contraindicații la persoanele cu imunosupresie profundă, unde steroizii ar putea prezenta un risc inacceptabil de infecții ulterioare, cu antecedente de tulburări neuropsihiatrice sau efecte secundare inacceptabile ale steroizilor.
- Dacă factorul determinant al HLH este neclar, depuneți toate eforturile pentru a exclude rapid un limfomul, de obicei prin imagistică CT și biopsie a unei eventuale adenopatii sau a măduvei osoase.
- Luați în considerare trimiterea la reumatologie.
- Steroizii pot masca prezența limfomului; prin urmare, efectuați urgent investigații imagistice și biopsie.
- Consultați Hematologia dacă se suspectează limfomul ca fiind factorul determinant înainte de a iniția tratamentul cu steroizi

Evaluări obligatorii la suspectare diagnostic

1. **Aspirat de măduvă osoasă:** Pentru detectarea hemofagocitozei și excluderea malignităților.
2. **Puncție lombară:** Analiza LCR (proteine, celule, neopterină) este esențială, deoarece 50% dintre pacienți au afectare neurologică.
3. **Screening infecțios:** Testare extinsă pentru EBV (reacție PCR), CMV, HIV și alte virusuri/bacterii.
4. **Testare genetică:** Indică tuturor pacienților pentru identificarea mutațiilor (ex. PRF1, UNC13D).

INVESTIGAȚII DE PRIMA INTENȚIE LA UN PACIENT SUSPECTAT CU HLH	
Hematologie	• Hemograma, • frotiu de sange periferic, • bilanțul coagulării inclusiv fibrinogen și D-dimeri, • VSH, • numărătoare de reticulocite, • biopsie medulară
Biochemistry	• U+Es, • T e s t e h e p a t i c e - TGO, TGP, GGT, ALP, • LDH, • Trigliceride, • CRP, • Imunodifuzie, proteine serice si electroforeză, • Ferritina, • fierul seric, • B12, Folat, • Troponin, NT-proBNP, • uree, creatinine, fractia de filtrare • Renal profile
Rheumatology	• Complement C3 și C4, anticorpi antinucleari, anticorpi anticitoplasmatici neutrofilici, anticorpi împotriva antigenelor nucleare extractibile, anticorpi anti-ADN dublu catenar
Microbiology	• Hemoculturi bacteriene x 3 • În mod ideal înainte de prima administrare de antibiotic
Virology	• Sânge • Conservarea serului (în mod ideal înainte de produsele sanguine) • Serologie pentru virusul Epstein-Barr; citomegalovirus; HIV; virusurile hepatitei A, B, C și E; parvovirus B19; și virusul limfotrop T uman 1 (în mod ideal înainte de produsele sanguine) • PCR pentru virusul Epstein-Barr și citomegalovirus, PCR pentru virusul respirator, tampon faringian • Gripă A și B, enterovirus și SARS-CoV-2
Imaging	• Radiografie toracică • CT al gâtului, toracelui, abdomenului și pelvisului cu substanță de contrast • PET/CT al întregului corp (dacă este disponibilă - imagistica transversală trebuie solicitată în termen de 48 de ore, PET-CT ca standard de aur pentru adulți) • Ecografie dacă este necesară amânarea imagisticii transversale (adesea preferată la copii) La copii, se ia în considerare RMN-ul întregului corp sau ecografia, în funcție de disponibilitate • Electrocardiogramă • Ecocardiogramă

La pacienții adulți utilizați scorul H pentru calculare folosind tabelul de mai jos sau accesând un site pentru calcularea scorului, respectiv <https://www.mdcalc.com/calc/10089/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome>

Parametrul	Rezultate	Scor
Imunosupresie subiacentă cunoscută (HIV pozitiv sau sub terapie imunosupresoare pe termen lung, de exemplu corticosteroizi, ciclosporină, azatioprină)	NU	0
	DA	18
Temperatura maximă (°C)	< 38.4	0
	38.4 – 39.4	33
	> 39.4	49
Organomegalie	NU	0
	Hepatomegalie SAU Splenomegalie	23
	Hepatomegalie SI Splenomegalie	38
Numărul de citopenii - Hemoglobina < 92g/L - GA - 5×10^9 /L sau mai scăzute - Tr sub 110×10^9 /L	0-1	0
	2	24
	3	34
Feritina (microgram/L)	< 2000	0
	2000 – 6000	35
	> 6000	50
Trigliceride (mmol/L)	< 1.5	0
	1.5 – 4	44
	> 4	64
Fibrinogen (g/L)	> 2.5	0
	< 2.5	30
Aspartat Transferaza (AST) (U/L)	< 30	0
	> 30	19
Hemogagocitoza pe mielogramă	NU	0
	DA	35
Scor total	Puțin probabil HLH	0-168
	Posibil HLH (în contextual semnelor și simptomelor)	➤ 169

În următoarele 24-48 ore:

1. Completați lista de investigații
2. Dacă investigațiile de prima linie nu au identificat un trigger, se continuă cu a doua linie de investigații în colaborare cu specialitățile interesate (Table 2a).
3. Luați în considerare administrarea celei de a doua linii de tratament (Table 2b) sub coordonarea echipei HLH MDT.

Investigatii de linia II-a –teste suplimentare de identificarea factorului declansator

Evaluating for infection

- În funcție de consultul de boli infecțioase, sau de istoricul călătoriilor, luați în considerare:
- Paraziți: testare malarie sau test serologic pentru Toxoplasma și Leishmania
- Altele: Sifilis, Coxiella, Brucella, micoze endemice și Rickettsia.
- Luați în considerare testul QuantiFERON (nefiabil pentru diagnosticarea tuberculozei active). În caz de viremie cu virusul Epstein-Barr, luați în considerare investigarea compartimentelor limfocitare care adăpostesc virusul Epstein-Barr
- Teste de infecție prin biopsie tisulară: tuberculoză, leishmanioză
- Teste pentru a asigura absența efectelor adverse ale imunosupresiei (în funcție de istoricul călătoriilor), luați în considerare: Serologie pentru strongyloides, si trypanosoma cruzi
- Virologie: HTLV 1 (în mod ideal înainte de produsele sanguine)

Teste suplimentare la pacientii imunodeprimati	• Examen prelevat de la ulcerile urogenitale pentru PCR pentru virusul herpes simplex • PCR pentru adenovirus, virusul hepatitei C, virusul herpes uman 6 (dacă există antecedente de HIV, transplant alogen de măduvă osoasă, terapie cu receptori antigeni himerici și transplant de organe solide) și parvovirus • PCR pentru virusul herpes uman 8, PCR pentru virusul hepatitei E, antigen criptococic, beta-D-glucan (posibil fals pozitiv după imunoglobulină intravenoasă) • Microscopie scaun pentru ovule, chisturi și paraziți
Evaluari pentru neoplazii	• Se recomandă biopsia precoce; steroizii ar putea masca limfomul. • Biopsie de măduvă osoasă: • Frotiu aspirat, citometrie în flux • Examen citogenetic în cazul limfomului sau altei afecțiuni maligne • Alte biopsii din localizări determinate prin imagistică: • Ganglion limfatic (nucleu sau excizie), • Piele profundă (pentru limfom intravascular sau cutanat), • Ficat, splină sau orice loc avid de fluorodeoxiglucoză
Evaluari imagistice suplimentare pentru implicarea SNC	• RMN cerebral cu gadolinu (înainte de puncția lombară pentru a evita creșterea de intensitate meningeală fals pozitivă)

Între 5-10 zile:

1. Dacă HLH persista luați în considerare cea de a treia linie de investigații specializate (Table 3a).
4. Inițiați a treia linie de tratament (Table 3b) sub îndrumarea echipei HLH.
5. Pe tot timpul tratamentului, monitorizarea zilnică a HLH rămâne esențială pentru a detecta complicațiile și modula terapia ulterioară. Acest abord etapizat asigură intervenția promptă, monitorizarea continuă și escaladarea terapiei pentru a optimiza răspunsul. Luarea deciziilor trebuie făcută cu echipa specializată pentru a asigura un management optim și personalizat al pacientului.

INVESTIGAȚII DE LINIA III-A	
Imunologia	• Testarea citokinelor • Dozare CD25 solubile • Evaluare subseturi de limfocite • Determinarea activității celulelor NK • (este posibil ca acestea să nu fie disponibile în mod obișnuit în toate centrele)
Evaluări pentru HLH primar	• Dacă se ia în considerare HLH primar: • Testul de eliberare a granulelor CD107a - dacă este anormal, trimiteți o analiză citogenetică • Expresia proteinelor - perforină, SH2D1A sau XIAP - dacă este anormală, trimiteți pentru analiză citogenetică • Luați în considerare: teste bazate pe citometrie în flux
Puncție lombară	• Numaratoare de celule

	• Glucoza • proteinorahie • culture bacteriene virale cu testare PCR • citologie • imunofenotipare
Alte teste pentru populație cînta	• Immunoglobuline • Serologie sigilis • Culturi fungice si pentru BK • Examene neurofiziologice • Biopsie SNC ghidata

PROTOCOALE DE TRATAMENT (ABORDARE STRATIFICATĂ)

Tratamentul HLH a evoluat de la protocoale unice (HLH-94) la o strategie personalizată, bazată pe etiologie. Obiectivul este triplu: **oprirea furtunii de citokine, eliminarea celulelor activate și tratarea cauzei declanșatoare.**

A. STABILIZAREA DE URGENȚA (PRIMELE 24-48H)

În prezența instabilității hemodinamice sau a insuficienței de organ, tratamentul trebuie inițiat înainte de confirmarea genetică sau histologică.

- **Corticosteroizi (Pilonul I):**
- **Anakinra (Anti-IL-1): *CORTICOSTEROIZI***

Protocolul Dexametazonă (Standard HLH-2004)

Este utilizat predilect în HLH primar (pediatric) și în formele secundare declanșate de infecții sau malignități, datorită capacității superioare a dexametazonei de a traversa bariera hematoencefalică (esențial în Neuro-HLH).

- **Doza inițială:** 10 mg/m²/zi, administrată intravenos sau oral.
- **Schema de reducere (Tapering) pe 8 săptămâni:**
 - **Săptămânile 1-2:** 10 mg/m²/zi.
 - **Săptămânile 3-4:** 5 mg/m²/zi.
 - **Săptămânile 5-6:** 2.5 mg/m²/zi.
 - **Săptămâna 7:** 1.25 mg/m²/zi.
 - **Săptămâna 8:** Reducere finală și oprire.

Protocolul Metilprednisolon (Specific pentru MAS)

În Sindromul de Activare Macrofagică asociat bolilor reumatologice (ex. sAIJ, Boala Still), se preferă administrarea de pulsuri de metilprednisolon pentru un efect antiinflamator masiv și imediat.

- **Terapia de atac:** 30 mg/kg (maxim 1g/zi) administrat IV timp de **3-5 zile consecutiv.**
- **Trecerea la întreținere:** După cele 5 zile, se trece la o doză de 2-3 mg/kg/zi, divizată în mai multe prize.
- **Reducerea dozelor:** Se face lent, ghidat strict de nivelul feritinei și al fibrinogenului. Dacă simptomele reapar la scăderea dozei, se revine la doza anterioară eficientă.

Principii de administrare și monitorizare

- **„Nu așteptați confirmarea tuturor criteriilor”.** Dacă suspiciunea este înaltă (HScore > 169 sau feritină > 2000 ng/mL), prima doză de corticosteroizi trebuie administrată imediat.
- **Calea de administrare:** Inițial întotdeauna **Intravenos (IV)** pentru a asigura biodisponibilitatea maximă la pacienții care pot avea malabsorbție sau edem intestinal din cauza inflamației sistemice.
- **Evaluarea răspunsului:** Un răspuns favorabil este definit prin dispariția febrei în 24-48 ore și scăderea feritinei cu cel puțin 25% în primele 3 zile.

Managementul efectelor secundare (Profilaxie obligatorie)

Datorită dozelor imunosupresoare mari, protocolul include obligatoriu:

- **Protecție gastrică:** Inhibitori de pompă de protoni (ex. Omeprazol) pentru a preveni ulcerul de stres/steroizi.
- **Monitorizarea glicemiei:** Hiperglicemia indusă de steroizi este comună și necesită adesea management cu insulină în terapie intensivă.
- **Prevenirea infecțiilor oportuniste:** Profilaxia pentru *Pneumocystis jirovecii* (cu Cotrimoxazol) trebuie începută de îndată ce starea pacientului permite administrarea orală.
- **Suport psihic:** Monitorizarea pentru psihoza indusă de steroizi (agitație extremă, delir), frecventă la dozele utilizate în HLH.

Atenție: Întreruperea bruscă a corticosteroizilor în HLH este asociată cu un risc major de recădere (re-activare). Orice scădere de doză trebuie monitorizată prin analize de laborator efectuate la 24-48 de ore după modificare.

ANAKINRA

Anakinra (antagonist al receptorului IL-1) a devenit o componentă centrală în managementul HLH, în special în formele reumatologice (MAS) și ca terapie de primă linie „prietenosă” (non-chimioterapică) pentru stabilizarea pacienților critici.

Indicații și Momentul Inițierii

Anakinra este preferată în următoarele scenarii:

- **MAS (Sindromul de Activare Macrofagică):** Asociat cu Artrita Idiopatică Juvenilă sau Boala Still.
- **HLH secundar instabil:** Când diagnosticul este probabil, dar cauza (infecție vs. malignitate) nu este încă certă, deoarece Anakinra nu maschează un limfom la fel de mult ca steroizii și are toxicitate redusă.
- **Eșecul steroizilor:** Când febra și feritina nu scad după 24-48h de corticosteroizi.

Calea de Administrare și Dozaj

Spre deosebire de utilizarea în bolile reumatice cronice (unde administrarea este subcutanată, în HLH administrarea trebuie să fie **Intravenoasă (IV)** pentru a asigura absorbția și atingerea rapidă a concentrațiilor terapeutice.

Dozare la Adulți:

- **Doza de atac:** 100 mg IV la fiecare 6 sau 12 ore (200-400 mg/zi).
- **Escaladare:** În cazurile refractare, doza poate fi crescută până la **8-10 mg/kg/zi** (uneori depășind 800 mg/zi în mediu de terapie intensivă).

Dozare la Copii:

- **Doza inițială:** 2-4 mg/kg/zi IV, divizată în 2-4 prize.
- **Doza maximă:** Se poate ajunge până la **10-15 mg/kg/zi** în cazurile de MAS sever.

Tehnica de Administrare (IV)

- Deoarece Anakinra nu este licențiată oficial pentru administrare IV în toate țările, ghidul NHS recomandă diluarea seringii preumplute de 100 mg în 50-100 ml de ser fiziologic.
- **Rata de infuzie:** Administrare lentă pe parcursul a 30-60 de minute.

Monitorizarea Răspunsului

Eficacitatea Anakinra se evaluează rapid:

- **Clinic:** Rezoluția febrei în primele 24 de ore (un indicator foarte fidel).
- **Biochimic:** Scăderea nivelului de **feritină** și normalizarea **numărului de trombocite** și a **fibrinogenului**.
- **PCR (Proteina C Reactivă):** Anakinra tinde să prăbușească valorile PCR foarte repede.

Siguranță și Contraindicații

- **Funcția Renală:** Doza trebuie redusă (de obicei la jumătate sau administrată o dată la două zile) dacă clearance-ul creatininei este sub 30 ml/min.
- **Neutropenia:** Este principalul efect advers. Dacă neutrofilele scad sub 1.000/mm³, se evaluează dacă este din cauza HLH (care necesită continuarea tratamentului) sau a medicamentului.
- **Funcția Hepatică:** Monitorizarea transaminazelor, deși Anakinra este mult mai puțin hepatotoxică decât etopozidul.

Protocolul de Oprere tratament

Nu se recomandă oprirea bruscă din cauza riscului de „rebound” al citokinelor.

1. Odată ce feritina scade sub 2000 ng/mL și pacientul este afebril de 48h, se reduce frecvența administrărilor (ex. de la 4 /zi la 2 /zi).
2. Ulterior, se trece de la administrarea IV la cea Subcutanată (SC).
3. Se scade doza treptat pe parcursul a 2-4 săptămâni.

Avantajul strategic : Anakinra are un timp de înjumătățire scurt (aprox. 4-6 ore IV). Dacă se suspectează o infecție severă care se agravează sub imunomodulare, oprirea medicamentului duce la eliminarea sa rapidă din sistem, oferind o siguranță mai mare decât etopozidul sau anticorpilor monoclonali (Emapalumab).

TERAPIA SPECIFICĂ ÎN FUNCȚIE DE ETIOLOGIE

HLH indus de EBV (Epstein-Barr Virus)

EBV este un trigger cu mortalitate ridicată. Protocolul include obligatoriu:

- **Rituximab:** 375 mg/m² (o doză pe săptămână, 1-4 săptămâni) pentru eliminarea celulelor B (rezervorul viral).
- **Etopozid (VP-16):** 150 mg/m² (o dată sau de două ori pe săptămână). Se poate reduce doza la 50-75 mg/m² la pacienții cu disfuncție hepatică severă sau sepsis concomitent.

Indicații Specifice

Etopozidul nu este indicat în toate formele de HLH. Utilizarea sa este esențială în:

- **HLH Familiar (fHLH):** Indispensabil pentru controlul bolii în vederea transplantului.
- **EBV-HLH:** Este medicamentul de elecție, deoarece induce apoptoza celulelor T infectate cu virusul Epstein-Barr.
- **HLH Refractor:** Când steroizii și Anakinra nu reușesc să scadă feritina și să stabilizeze organele.
- **Malignități:** Ca parte a protocoalelor oncologice pentru limfoame asociate cu HLH.

Dozaj și Administrare

Administrarea se face strict **Intravenos (IV)**, de obicei pe parcursul a 30-60 de minute.

- **Doza:** 150 mg/m² per doză, de 2 ori pe săptămână în primele 2 săptămâni apoi o dată pe săptămână din săptămâna 3 până în săptămâna 8.
- La adulți, riscul de toxicitate medulară este mult mai mare. Se recomandă adesea o **strategie de reducere a dozei** – se începe cu **50-75 mg/m²** o dată sau de două ori pe săptămână.
- Dacă pacientul are insuficiență renală (Clearance creatinină < 50 ml/min), doza se reduce cu 25-50%.

Etopozidul este un medicament puternic care necesită supraveghere strictă:

- **Mielosupresia:** Este principalul risc. Poate cauza neutropenie severă și trombocitopenie.
 - *Management:* Se monitorizează hemoleucograma zilnic. Dacă neutrofilele scad critic, se poate lua în considerare amânarea unei doze sau utilizarea G-CSF (deși utilizarea G-CSF în faza acută a HLH este controversată).
- **Toxicitatea Hepatică:** Poate agrava o disfuncție hepatică preexistentă cauzată de HLH.
- **Risc de Leucemie Secundară:** Utilizarea prelungită sau dozele cumulative mari sunt asociate cu un risc mic de leucemie mieloidă acută (LMA) secundară în anii următori.

Strategia de Oprire

- Etopozidul se oprește de obicei după 8 săptămâni în protocoalele pediatrice dacă s-a obținut remisia.
- Dacă se confirmă un defect genetic, etopozidul continuă sub formă de terapie „punte” (o dată la 2 săptămâni) până în ziua transplantului (HSCT).

Contraindicații și Precauții

- **Sepsis Sever:** Dacă pacientul are o infecție bacteriană sau fungică necontrolată, etopozidul poate prăbuși imunitatea, ducând la deces prin șoc septic. În aceste cazuri, se preferă Anakinra până la controlul infecției.
- **Hipersensibilitate:** Rareori pot apărea reacții anafilactice în timpul infuziei.

Sindromul de Activare Macrofagică (MAS-HLH)

În contextul bolilor reumatologice, se evită etopozidul în primă instanță.

1. **Linia I:** Doze mari de steroizi + Anakinra.
2. **Linia II:** **Ciclosporină A** (ținta 200-400 ng/mL) sau **Inhibitori de JAK** (ex. Ruxolitinib).

HLH Asociat Malignităților (M-HLH)

Tratamentul HLH trebuie început simultan sau imediat înaintea chimioterapiei oncologice.

- Se utilizează adesea protocolul **HLH-94/2004 (Etopozid + Dexametazonă)** pentru a stabili pacientul în vederea începerii regimurilor specifice pentru limfom (ex. R-CHOP).

C. TERAPII DE SALVARE (REFRACTARITATE)

Dacă feritina nu scade cu >25% după 48-72h de tratament intens, se consideră:

EMAPALUMAB (ANTI-IFN-GAMMA): * Primul anticorp monoclonal aprobat specific pentru HLH primar refractar.

Emapalumab (nume comercial Gamifant) reprezintă o revoluție în terapia limfohistiocitozei hemofagocitare, fiind primul medicament aprobat special pentru formele primare (genetice) de HLH. Conform documentelor de cercetare **Histiocyte Society 2025** și ghidurilor clinice recente, acesta a schimbat radical prognosticul pacienților refractari la terapiile convenționale. Iată detalierea farmacologică și clinică a acestui agent:

Mecanism de Acțiune (Anti-IFN- γ)

Emapalumab este un anticorp monoclonal uman care se leagă de **Interferonul-gamma (IFN γ)** și îi neutralizează activitatea biologică.

Indicații Clinice

- **HLH Primar (Familiat):** Aprobat pentru tratamentul pacienților (copii și adulți) cu HLH primar care prezintă boală refractară, recurentă sau progresivă, ori intoleranță la terapia convențională (HLH-94/2004).

- **Sindromul de Activare Macrofagică (MAS):** Deși utilizarea principală este în fHLH, studiile menționate în documente (ex. De Benedetti et al., 2023) arată eficacitate și în formele severe de MAS refractare la Anakinra.

Protocol de Administrare

Administrarea se face strict prin infuzie intravenoasă (IV) pe parcursul a o oră, de două ori pe săptămână.

- **Doza inițială:** 1 mg/kg.
- **Escaladarea dozei:** Pe baza răspunsului clinic și a biomarkerilor (scăderea feritinei, normalizarea trombocitelor), doza poate fi crescută progresiv:
 - Ziua 3: se poate crește la 3 mg/kg.
 - Ulterior: se poate ajunge până la **10 mg/kg** în funcție de severitate.
- **Durata:** Se administrează până la efectuarea transplantului de celule stem (HSCT) sau până când se obține remisia stabilă.

4. Monitorizarea Eficacității: utilizează **CXCL9** ca biomarker specific pentru Emapalumab. Scăderea nivelului de CXCL9 în sânge confirmă că Emapalumab neutralizează eficient interferonul, chiar înainte ca feritina să înceapă să scadă.

5. Siguranță și Precauții

- **Infecții micobacteriene:** IFN γ este esențial pentru apărarea împotriva tuberculozei și a altor micobacterii. Pacienții trebuie testați pentru TB latentă înainte de începerea tratamentului.
- Toți pacienții trebuie să primească profilaxie pentru infecții cu *Pneumocystis jirovecii* și herpes virus.
- Sunt contraindicate vaccinurile cu virusuri vii atenuate pe durata tratamentului.

6. Avantaje față de Etopozid

1. **Lipsa toxicității medulare:** Nu scade numărul de celule sanguine, permițând măduvei să se refacă.
2. **Toxicitate de organ redusă:** Nu afectează rinichii sau ficatul în gradul în care o face chimioterapia.
3. **Terapie „punte” (Bridge to Transplant):** Permite pacienților să ajungă la transplant într-o stare clinică mult mai bună (mai puține infecții, organe mai sănătoase), ceea ce crește rata de supraviețuire post-transplant.

Concluzie: Emapalumab reprezintă trecerea de la „distrugerea” sistemului imunitar prin chimioterapie la „modularea” fină a acestuia, fiind în prezent standardul de aur pentru salvarea pacienților cu forme genetice de HLH care nu răspund la corticoizi.

RUXOLITINIB (INHIBITOR JAK1/2):

- Administrat oral (5-10 mg de două ori pe zi).

- Blochează semnalizarea mai multor citokine simultan (IFN- γ , IL-2, IL-6).

ALEMTUZUMAB (ANTI-CD52): Utilizat ca terapie de salvare pentru eliminarea limfocitelor T și B activate.

Managementul Afectării SNC (Neuro-HLH)

Dacă puncția lombară arată pleocitoză sau hiperproteinorahie:

- **Chimioterapie Intratecală:** Metotrexat (12.5 mg) și Hidrocortizon (12.5 mg) săptămânal până la normalizarea LCR.

Rolul Transplantului (HSCT)

Transplantul Alogen de Celule Stem Hematopoietice este **singura opțiune curativă** pentru:

- HLH familial (confirmat genetic).
- HLH recurent (indiferent de cauză).
- HLH refractar la terapiile biologice.
- *Condiție:* Pacientul trebuie să fie în remisie (feritină scăzută, fără febră) înainte de condiționarea pentru transplant.

Măsuri de Susținere (Best Supportive Care)

- **Profilaxie:** Antifungice (Fluconazol/Voriconazol) și protecție împotriva *Pneumocystis jirovecii* (Co-trimoxazol).
- **Imunoglobuline (IVIG):** 0.5-1 g/kg pentru menținerea nivelului de IgG > 500 mg/dL.
- **Suport GCSF:** Se evită în faza acută (poate „întreține” activarea macrofagică), dar se poate utiliza în faza de recuperare după etopozid.
- **Suport transfuzional :** toate preparatele utilizate trebuie să fie deleucocitate și iradiate pentru a evita o reacție GvH post-transfuzională

MONITORIZARE ȘI PROGNOSTIC

Monitorizarea în HLH nu este doar o formalitate, ci un instrument de ghidare a terapiei în timp real. Deoarece boala poate recădea rapid la reducerea dozelor, supravegherea trebuie să fie zilnică în faza acută.

1. Parametrii de Monitorizare Zilnică (Faza Acută)

În timpul spitalizării (în special în primele 2-4 săptămâni), următorii parametri trebuie evaluați zilnic:

- ✓ **Feritina serică:** Este cel mai important marker al activității bolii. O scădere de **>25% în prima săptămână** este un indicator robust de supraviețuire.
- ✓ **Hemoleucograma (HLG):** Monitorizarea restabilirii liniilor celulare (în special a trombocitelor și neutrofilelor).

- ✓ **Fibrinogenul:** Normalizarea nivelului de fibrinogen este un semn precoce al opririi activării macrofagice.
- ✓ **Funcția Hepatică (ASAT/ALAT, Bilirubină, LDH):** Pentru a evalua gradul de infiltrare a organelor și toxicitatea tratamentului.
- ✓ **Bilanțul Hidric și Greutatea:** Esențiale pentru gestionarea riscului de edem pulmonar sau insuficiență renală indusă de „furtuna de citokine”.

2. Definirea Răspunsului Terapeutic

Conform criteriilor **HLH-2004**, răspunsul este clasificat astfel:

- **Răspuns Complet (Remisie):** Rezoluția febrei, normalizarea feritinei (<2000 ng/mL), normalizarea numărului de celule sanguine și a fibrinogenului, absența splenomegaliei.
- **Răspuns Parțial:** Ameliorarea cu cel puțin 50% a parametrilor biochimici, fără rezoluție completă.
- **Boală Refractară (Non-răspuns):** Lipsa ameliorării sau deteriorarea clinică după 48-72 de ore de tratament adecvat (necesită escaladarea la linia a II-a, ex. Emapalumab sau Etopozid).

3. Monitorizarea pe Termen Lung

După externare, pacienții necesită urmărire ambulatorie strictă:

- **Screening-ul recăderilor:** Se măsoară feritina și HLG săptămânal în timpul perioadei de „tapering” (reducere) a steroizilor.
- **Monitorizarea imunității:** Evaluarea nivelului de imunoglobuline (IgG) și profilaxia infecțiilor oportuniste (Pneumocystis) timp de minim 6 luni după ultima doză de etopozid sau steroizi în doze mari.
- **Evaluare neurologică:** Pentru pacienții cu Neuro-HLH, se recomandă RMN cerebral de control și evaluări neurocognitive periodice.

BIBLIOGRAFIE

1. **Henter JI, et al.** HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007.
2. **Oxford University Hospitals.** Management of Haemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) in Adults Guideline. 2024.
3. **NHS / GIRFT.** HLH Guide: National Guidance for the Diagnosis and Management of HLH in Adults and Children (v1.4). 2025.
4. **Henter JI, et al.** HLH-94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 1997.
5. **D. Poddighe et al.,** Early management of hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome: a systematic literature review, *EULAR Rheumatology Open* (2025)

6. **Toumeh N** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a narrative review of the pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment, and prognosis. *Ann Blood* 2025;10:8
7. **Meyer LK et al.** Histiocyte Society blueprint for hemophagocytic lymphohistiocytosis research: deciphering underlying disease mechanisms to optimize diagnosis and therapy. *Haematologica* | 110 November 2025, 2572-2587
8. **Oxford University Hospitals (2020).** Etoposide and Dexamethasone (HLH) NSSG Protocol. Available from: <https://nssg.oxford-haematology.org.uk/lymphoma/documents/lymphoma-chemo-protocols/L-89-etoposide-dex-hlh.pdf>
9. **Royal Berkshire Hospital (2024).** Management of Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults GL1395
10. **Cox et al.** 'Diagnosis and investigation of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: 2023 Hyperinflammation and HLH Across Speciality Collaboration (HiHASC) consensus guideline'. *Lancet Rheumatol.* 2023; Jan;6(1):e51-e62.