

Leishmaniasis okozta gyermekkori haemophagocytás lymphohistiocytosis pancytopeniával

Egy ritka eset bemutatása

Győri Ádám dr.^{1D} ■ Ottóffy Gábor dr. ■ Csordás Anna dr.
Parrag Hanga dr. ■ Nyul Zoltán dr. ■ Mosdósi Bernadett dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs

Pancytopenia észlelésekor a kiváltó ok azonosítása kihívást jelenthet, mivel az etiológiák széles skálája – beleértve a gyógyszereket, az autoimmun állapotokat, a malignus daganatokat, a fertőzéseket, a haemophagocytosist – sokféle lehet. A szerzők egy 3 éves leánygyermek esetét mutatják be, aki elhúzódó lázas állapot miatt került felvételre. A laboratóriumi vizsgálatok pancytopeniát, emelkedett gyulladásos aktivitást mutattak, a tünetek hátterében a malignitás kizárható volt. A klinikai tünetek és a jellegzetes laboratóriumi eredmények alapján a haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) diagnózisa volt felállítható. A beteg kombinált immunszuppresszív kezelésben részesült intravénás szteroid, interleukin-1-antagonista, ciklosporin alkalmazásával. Állapota stabilizálódott, s a milánói egyetem gyermekimmunológiai központjába került áthelyezésre. A kiegészítő vizsgálatok *Leishmania*-fertőzést igazoltak. A terápiát amfotericin-B-kezeléssel egészítették ki. A kezelés hatására a gyermek állapota, laboratóriumi paraméterei gyorsan javultak, és a terápia befejezését követően is tartós remisszió észlelhető. Esettanulmányunk a pancytopenia hátterében álló ritka kórképre kívánja felhívni a figyelmet. A betegség kezelésében a szervi manifesztációk mértékének függvényében különböző immunszuppresszív terápiák alkalmazása és a kiváltó ok kezelése szükséges. Orv Hetil. 2025; 166(41): 1628–1633.

Kulcsszavak: pancytopenia, autoinflammatio, haemophagocytás lymphohistiocytosis, immunszuppresszív terápia, leishmaniasis, macrophagaktiváció

Childhood hemophagocytic lymphohistiocytosis with pancytopenia triggered by leishmaniasis

A case report of a rare condition

Identifying the underlying cause of pancytopenia can be challenging, as there is a wide range of etiologies, including drugs, autoimmune conditions, malignancies, infections, hemophagocytosis and hereditary conditions. The authors present the case of a 3-year-old girl who was admitted for a prolonged febrile condition. Laboratory investigations revealed pancytopenia, increased inflammatory activity, and malignancy was excluded as the underlying cause of the symptoms. A diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) was made on the basis of clinical signs and characteristic laboratory findings. She received combined immunosuppressive therapy as intravenous steroid, interleukin-1 antagonist, cyclosporine. Her condition stabilized and she was transferred to the Centre for Pediatric Immunology at the University of Milan. Additional investigations confirmed *Leishmania* infection. Therapy was supplemented with amphotericin B. The treatment resulted in a rapid improvement of the child's condition and laboratory parameters. Persistent remission was observed even after the end of treatment. Our case study aims to highlight the rare pathology underlying pancytopenia. The treatment of this disease requires the use of different immunosuppressive therapies depending on the extent of the organ manifestations and the treatment of the underlying cause.

Keywords: pancytopenia, autoinflammation, hemophagocytic lymphohistiocytosis, immunosuppressive therapy, leishmaniasis, macrophage activation

Győri Á, Ottóffy G, Csordás A, Parrag H, Nyul Z, Mosdósi B. [Childhood hemophagocytic lymphohistiocytosis with pancytopenia triggered by leishmaniasis. A case report of a rare condition]. Orv Hetil. 2025; 166(41): 1628–1633.

(Beérkezett: 2025. május 30.; elfogadva: 2025. június 21.)

Rövidítések

ADH = antidiuretikus hormon; ALT = alanin-aminotranszferáz; AST = aszpartát-aminotranszferáz; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; COI = (cut-off index) vágóértékindeks; COVID = (corona virus disease) koronavírus-betegség; CRP = C-reaktív protein; CXCL9 = CXC-típusú kemokinligand-9; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; HLH = haemophagocytosis lymphohistiocytosis; IFN γ = interferon-gamma; IgG = immunoglobulin-G; IgM = immunoglobulin-M; IL = interleukin; MAS = macrophagaktivációs szindróma; NK-sejt = (natural killer) természetes ölósejt; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; SIADH = (syndrome of inappropriate ADH) nem megfelelő ADH-termelési tünetegyüttes; SLE = szisztémás lupus erythematosus

A haemophagocytosis lymphohistiocytosis (HLH) ritka, életveszélyes autoinflammatoricus szindróma, amelyet a cytotoxicus lymphocyták és macrophagok ellenőrizetlen aktiválódása által termelődött citokinek okozta szöveti károsodás és többszervi diszfunkció jellemez. A kórkép kulcsfontosságú szulubilis mediátorai az interferon-gamma (IFN γ), az interleukin (IL)-1b és IL18 [1]. A betegségnek elsődleges, ún. familiáris, illetve másodlagos, sporadikus formája különíthető el. A familiáris csoportban a lymphocyták funkcióját, illetve túlélését vagy az inflammaszóma aktiválódását befolyásoló genetikai mutációk mutathatók ki. A másodlagos formát elsősorban szerzett tényezők, például krónikus gyulladás, fertőzés, autoimmun betegség vagy malignitás okozza [2]. A reumatológiai betegségekhez – mint például szisztémás kezdetű juvenilis idiopathiás arthritishoz, felnőttkori Still-kórhoz vagy SLE-hez – társuló HLH-t macrophagaktivációs szindrómának (MAS) nevezik [3]. A betegek gyors klinikai állapotromlással, lázzal, hepatosplenomegaliával, coagulopathiával jelentkeznek, mely klinikai tünetek mellett jellegzetes laboratóriumi eltérések – mint cytopenia, emelkedett aminotranszferáz- és ferritinszintek – és coagulopathia észlelhető [3, 4]. Kezeletlenül a betegség halálos kimenetelű, ezért a korai felismerés és az azonnali kezelés kritikus. Mortalitása, különösen a betegség felnőttkori formájában, jelenleg is nagy, ezért a kórkép sejt-szintű és molekuláris alapjainak pontosabb megértése, jobb osztályozási rendszerek felállítása és célspecifikus, kevésbé toxikus terápiák bevezetése szükséges [4, 5].

Esetbemutató

Egy hároméves, olasz állampolgárságú kisleány került felvételre klinikánk infektológiai osztályára lázas állapot miatt. A gyermek családjában nem fordul elő krónikus betegség, születés körüli anamnézise negatív.

Klinikai felvételére 10 napja fennálló, 39,5 °C-ig terjedő lázas állapot miatt került sor. Az alapellátás során tonsillitis acuta miatt *per os* amoxicillinkezelés kezdődött,

de lázas állapota változatlanul fennállt. A láz mellett orrfolyás, illetve felvételét megelőzően a vulva területén jelentkező fájdalom említendő. A gyermek fizikális vizsgálati leletéből a sápadt küllem, a perianalisan, illetve a szeméremtesten észlelt hyperaemia, továbbá stomatitis aphthosa, illetve enyhe hepatomegalia (2 cm) emelendő ki. A laboratóriumi vizsgálatok során pancytopenia (fehérvérsejt: 3,65 G/l, abszolút neutrophil sejt-szám: 1,23 G/ μ l, hemoglobin: 86 g/l, thrombocyt: 103 G/l), illetve emelkedett gyulladásos aktivitás (C-reaktív protein [CRP]: 50 mg/l, sülljedés: 80 mm/h, ferritin: 449 μ g/ml, D-dimer: 6900 μ g/l, IL6: 23,1 pg/ml) igazolódott normális procalcitoninszint mellett. A perifériás kenet vizsgálata során malignitásra utaló eltérés nem volt. A negatív mikrobiológiai vizsgálatok (torok-, vizeletlelet, hemokultúra) eredménye alapján a tünetek hátterében a bakteriális eredet kizárható volt. A vírusszológiai vizsgálatok (cytomegalovírus, Epstein-Barr-vírus, hepatitis A-, B-, C-, E-vírus, parvovírus B19, humán immundeficientia-vírus, IgM és IgG) negatív eredményűek voltak, lezajlott SARS-CoV-2-infekció igazolódott (anti-COVID-nukleokapszid: 17,7 COI, anti-COVID-’spike’: 185 U/ml). Az ápolásunk során enyhén fokozódó pancytopenia miatt általános anesztéziában csontvelő-aspiráció és -biopszia történt, mely kiérő haemopoeticus aktivitással normocelluláris csontvelőt mutatott; kariotipizálással nem volt igazolható klonális eltérés, a FISH-vizsgálat (fluoreszcens *in situ* hibridizáció) során nem mutatkozott eltérés. Az elhúzódó lázas állapot miatt immunológiai szakvizsgálat történt. Az áramlási citometriás vizsgálat során megtartott T- és B-sejt-populáció mellett a ’natural killer’ (NK-) sejtek alacsony aránya volt látható (0,9%, normál: 4–17%). Az életkor-specifikus immunoglobulinértékek közül az enyhén emelkedett IgG-érték emelendő ki (8,32 g/l). Az immunszológiai vizsgálat kórjelző eltérés nélküli volt.

A lázas állapot miatt góckutatás céljából fül-orr-gégészeti szakvizsgálat történt, amely akut kétoldali otitis media catarrhalist véleményezett. A mellkasröntgen-vizsgálat kórjelző eltérés nélküli volt, a hasi ultrahang-vizsgálati leletéből a hepatosplenomegalia, inhomogén szerkezetű lép emelendő ki, a kardiológiai szakvizsgálat során kevés, hemodinamikailag nem jelentős (2 mm) pericardialis folyadékgyülem ábrázolódott.

Ápolásunk során láza tartósan fennállt, laboratóriumi eredményében a pancytopenia fokozódott (hemoglobin: 80 g/l, thrombocyt: 46 G/l, neutrophil granulocyt: 1,31 G/l), szérumferritin- (1281 ng/ml) és -triglicerid-szintje (2,66 mmol/l) emelkedett. A szulubilis CD25 marker szintje jelentősen emelkedett volt (44 500 pg/ml, normál: 10 000 pg/ml alatti) (1. táblázat).

A klinikai tünetek, a laboratóriumi, valamint a képalakító vizsgálati leletek birtokában a gyermeknél a HLH diagnózisát állítottuk fel. A kórképnek a betegünkönél tapasztalt jellemző klinikai, illetve laboratóriumi eltéréseit a 2. táblázat foglalja össze. A páciens 3 ápolási napon

1. táblázat | Diagnosztikai kritériumrendszer betegünk adataival (dólt) kiegészítve

Diagnosztikus kritériumok (HLH-2004)	Kezdeti eltérések	Kontroll a 3. napon
Láz (38,3 °C felett)	10 napja tartó <i>láz</i>	<i>Perzisztált</i>
Splenomegalia	<i>Hepatosplenomegalia</i> , inhomogén szerkezetű lép	<i>Hepatosplenomegalia</i> változatlan
Cytopenia	<i>Hgb</i> : 86 g/l, tct: 103 G/l, neutrophil: 1,23 G/l	<i>Hgb</i> : 82 g/l, tct: 46 G/l neutrophil: 1,31 G/l
Hypertrigliceridaemia és/vagy hyperfibrinogenaemia	Triglicerid: 2,31 mmol/l, fibrinogén: 2,19 g/l	<i>Triglicerid</i> : 2,66 mmol/l, fibrinogén: 1,93 g/l
Alacsony/hiányzó NK-sejt-aktivitás	0,9%	0,7%
Haemophagocytosis	Nem volt látható	–
Hyperferritinaemia	449 ng/ml	1281 ng/ml
A szolúbilis CD25 emelkedett szintje (sIL2R) (normál:10 000 pg/ml alatt)	–	44 500 pg/ml

hgb = hemoglobin; HLH = haemophagocytás lymphohistiocytosis; NK-sejt = természetes ölősejt; sIL2R = a szolúbilis interleukin-2 receptora; tct = thrombocyt

keresztül nagy dózisu szteroidkezelésben (metilprednizolon: 30 mg/kg/die, intravénás) részesült, amelyet 2 mg/kg *per os* terápiával folytattunk. A tartósan fennálló lázas állapot és laboratóriumi aktivitás miatt subcutan IL1-antagonistát (inj. anakinra 100 mg/dózis) vezetünk be. A kezelés hatására a beteg láza mérséklődött, de laboratóriumi aktivitása továbbra is fennállt, ezért kezelését *per os* ciklosporinterápiával (4 mg/kg/die) egészítettük ki. A kezelés 8. napjától tartósan láztalanná vált, laboratóriumi eredményei javulást mutattak, pericardialis folyadékgyülem megszűnt.

A 10. ápolási napon további kezelés céljából a milánói egyetem gyermekimmunológiai részlegére helyeztük át. Kiegészítő vizsgálatokat végeztek, polimeráz-láncreakciós (PCR-) vizsgálattal *Leishmania*-pozitivitás igazolódott. Ismételt csontvelővizsgálat során *Leishmania*-infekció nem volt kimutatható. A klinikánkon megkezdett immunszuppresszív terápiát amfotericin-B-terápiával egészítették ki. A kombinált kezelés hatására a gyermek vérképe gyorsan rendeződött; az immunszuppresszív terápiát a 3. héten elhagyták, amfotericin-B-terápiában összesen 4 hétig részesült. A szülőkkel történt telefonos egyeztetés alapján a gyermek állapota azóta is stabil, kórjelző laboratóriumi eltérés nem észlelhető.

2. táblázat | Laboratóriumi paraméterek változása a kezelés során

Paraméter	A kezelés előtt	A kezelés után
Thrombocyt (G/l)	46	88
Fehérvérsejt (G/l)	3,65	5,15
Ferritin (ng/ml)	1281	505
C-reaktív protein (mg/l)	131	33
Triglicerid (mmol/l)	2,66	1,42
Fibrinogén (g/l)	1,93	3,02

Megbeszélés

A pancytopenia számos veszélyes betegséghez társulhat. Okozhatja a csontvelő csökkent termelése vagy a vérsejtek pusztulásának fokozódása [6]. A tartósan fennálló, illetve progressziót mutató esetekben a malignitás mellett az immunológiai betegségek kizárása is rendkívül fontos [6]. Az immunrendszert érintő betegségek közül autoimmun betegség részjelenségeként, elsősorban SLE, illetve autoinflammatoricus kórképek esetében fordulhat elő.

A pancytopenia okának megállapítása kihívást jelent, és kulcsfontosságú a megfelelő kezelés meghatározásában és a prognózis becslésében. A diagnózis felállításához és a megfelelő kezelés kiválasztásához alapos kórtörténetre és fizikális vizsgálatra, valamint célzott laboratóriumi vizsgálatokra van szükség. Az átfogó anamnézisnek ki kell terjednie a táplálkozási szokásokra, a gyógyszerekkel/toxinokkal való érintkezésre, a megelőző fertőző tünetekre, külföldi utazásokra, valamint az öröklött csontvelő-elégtelenségi szindrómák, autoimmun betegségek, tumoros betegségek, thrombosis vagy cytopenia családi előfordulásaira. Betegünk családi anamnézise kórjelző eltérés nélküli volt, a tünetek hátterében öröklött betegség nem merült fel. A kivizsgálás során elsőként a csontvelőt infiltráló tumorok kizárása a legfontosabb. Betegünk perifériás kenetének vizsgálata során blastszaporulat nem volt észlelhető, a csontvelő vizsgálata a tünetek hátterében nem igazolt malignitást.

Az immunológiai kórképek közül a leggyakrabban SLE esetében észlelhető pancytopenia. Betegünk immunszerológiai vizsgálata kórjelző eltérés nélküli volt, hypocomplementaemia nem volt észlelhető, a Coombs-teszt negatív eredményű volt, így ez a kórkép a tünetek hátterében kizárható volt.

A ritka, autoinflammatoricus kórképek csoportjába tartozó HLH-ről már 1939-ben számoltak. A leg-

gyakrabban a születés és 18 hónapos kor közötti csecsemőket érinti, de a betegség minden korosztályban megfigyelhető. Pontos előfordulása nem ismert. A kórkép családi vagy sporadikus rendellenességgént is előfordulhat. A fertőzés gyakori kiváltó ok mind a genetikai hajlamúknál, mind a szórványos esetekben [7–10]. A kórkép patofiziológiája nem teljesen tisztázott, feltételezhetően a hibás lymphocytotoxicitással, az aktivált immunsejtek expanziójával és a proinflammatoricus citokinek hipersekreciójával függ össze.

A betegek plazmájában rendkívül nagy koncentrációban megtalálható citokinek közé tartozik az IFN γ , a kemokin CXCL9, a tumornekrózisfaktor-alfa (TNF α), az IL6, IL10, IL12 és az IL2-receptor (CD25), amelyek a többszervi elégtelenségért és a szindróma okozta jelentős halálzásért felelősek [3, 11–15]. A szolubilis CD25 szintje aktivitási markerként használt fontos laboratóriumi paraméter, mely 2023 óta hazánkban is elérhető, értéke betegünk esetében is jelentősen emelkedett volt.

A haemophagocytosis a gazdaszervezet vérsajtjeinek macrophagok általi elnyelését (szó szerint „megevését”) jelenti. Ez megfigyelhető az immunszövetekben (nyirokcsomók, lép, máj) vagy a csontvelő-aspirátumban. Ez a jelenség alátámaszthatja a HLH diagnózisát, de nem szükséges a kórkép diagnózisához [2, 11, 12]. Betegünk esetében sem volt kimutatható haemophagocytosis a csontvelőmintákban.

A kórkép általában akut vagy szubakut lázas betegségként jelentkezik, amelyhez több szerv érintettsége társul. A betegek >80%-ában a megjelenéskor cytopeniák, különösen anaemia és thrombocytopenia észlelhető. A gyulladásos citokinek hatására magas CRP-szint észlelhető. A jelentősen emelkedett szérumferritinszint gyakori, és különösen gyermekeknél jelentős érzékenységgel és specificitással rendelkezik [16]. A lázas állapot és az emelkedett ferritinérték azonban a szisztémás kezdetű juvenilis idiopathiás arthritis jellegzetes eltérése is, amelyhez gyakran társulhat HLH, így a kivizsgálás során ezt a kórképet is ki kell zárni [17]. Szinte minden betegnél hepatitis alakul ki, a májenzimek (AST, ALT, GGT) és a laktátdehidrogenáz jellegzetesen emelkedett szintjeivel. A májműködési zavar és a betegség előrehaladtával diszszeminált intravascularis coagulopathia okozta emelkedett trigliceridek és kóros véralvadási paraméterek (különösen emelkedett D-dimer-szint, hypofibrinogenaemia) szintén gyakran megfigyelhetők [18, 19]. A funkcionális áramlási citometria fontos a HLH-szindróma és a hasonló klinikai tüneteket mutató súlyos immundeficienciák differenciáldiagnosztikájában [20].

A kezdetben jellegzetes lázas állapot és hepatosplenomegalia mellett a betegség előrehaladtával egyéb szervek funkciója is károsodhat. A betegek egyharmadában neurológiai rendellenességek – mint görcsök, mentális állapotváltozás, ataxia – jelentkezhetnek [21]. A betegség érintheti a légzőrendszert, a szívet, a vesét és a bőrt is. A légzési rendellenességek akut légzési distressz szindrómát okozva halálhoz vezethetnek [18]. A súlyos hypo-

tensio egy vagy több vazopresszor adását teheti szükségessé. Renalis diszfunkció sok betegnél előfordul, hyponatraemiával jelentkezik, amelyet feltételezhetően a nem megfelelő ADH-sekreció (SIADH) okoz.

A HLH diagnózisa a klinikai és a laboratóriumi leleteken alapuló diagnosztikus kritériumrendszer alapján határozható meg [3]. A 8 kritérium közül 5-nek kell teljesülnie a diagnózis felállításához. Betegünk esetében a kórképet a 3. ápolási napon állapítottuk meg.

HLH társulhat fertőzésekhez, malignus és immunológiai betegségekhez [19–21]. Fontos azonosítani ezeket az állapotokat, mert e kórképek hatékony kezelése a HLH gyors klinikai javulásához vezethet. E társuló szindrómák értékelése azonban nem késleltetheti a diagnosztikát vagy a specifikus kezelés megkezdését. Betegünknel malignitásra és autoimmun betegségre utaló eltérés nem volt, és aktuálisan zajló, Magyarországon akutan vizsgálható fertőzés is kizárható volt. Az olaszországi egyetemen elérhető PCR-vizsgálat során sikerült kimutatni a *Leishmania*-fertőzést. A leishmaniasist egy obligát protozoon okozza; ez idáig 21 *Leishmania* fajt azonosítottak, amelyek az emberre nézve patogénnek bizonyultak. A betegséget a házi vagy vadon élő állatokról származó homoki legyek terjesztik. Trópusi és szubtrópusi területeken gyakoribb, 5 évesnél fiatalabb gyermekekben gyakrabban fordul elő. Pontos előfordulása nem ismert, az Egészségügyi Világszervezetnek (WHO) évente 50 000–90 000 új esetet jelentenek. A leishmaniasisnak 3 klinikai megjelenési formája van: bőr-, nyálkahártya- és visceralis típus. Az esetek 1%-ában a leishmaniasis másodlagos HLH-t okoz. A leishmaniasis által kiváltott HLH pontos patogenezise nem ismert, a kórokozó a macrophagok vagy histiocyták fokozott aktiválódását okozza [22]. A visceralis típus klinikai jellemzői átfedésben vannak a HLH-val, a visceralis típusban elhúzódó láz, súlyvesztés, splenomegalia és pancytopenia jellegzetes. A leishmaniasishoz társuló pancytopenia gyakran megfigyelhető az endémiás régiókban, azonban a népesség vándorlásával, az erdőirtással, illetve a környezeti tényezők változásával egyéb területeken is előfordul [23].

A pancytopenia mellett ritkán súlyos aplasticus anaemia is észlelhető HLH-szindrómában, ez esetben genetikai vizsgálat javasolt congenitalis HLH irányában [24]. Ez a jellegzetesség késedelmes diagnózishoz és kedvezőtlen kimenetelhez vezethet [25–28]. A kórkép diagnosztizálásához *Leishmania*-PCR végzése javasolt; a csontvelőben a fertőzés nem minden esetben mutatható ki, ahogy betegünknel sem. A kórkép kezelésében a liposzomális amfotericin-B alkalmazása ajánlott, mely betegünk esetében is hatásos volt [29].

A HLH kezelése a kiváltó ok(ok)tól és a betegség súlyosságától függ, immunszuppresszív terápia – mint nagy dózisu szteroid, IL1-antagonista, etopozid és ciklosporin – ajánlott [30–33]. A kórkép másodlagos formáiban a betegséget kiváltó tényezők (fertőzés, gyógyszerek és

malignitás) azonosítása és kezelése a terápia kritikus eleme.

Betegünk állapota a kombinált immunszuppresszív és antiprotozon-kezelés hatására javult.

A HLH-2004 kezelési protokoll megjelenése jelentősen javította a túlélést. A familiáris HLH-t túlélők hosszú távú mellékhatásoktól szenvedhetnek, mint például kognitív és pszichés problémák, növekedési elmaradás, halláskárosodás és obstruktív tüdőbetegség. A felnőttek prognózisa HLH esetén továbbra is rossz, a halálozási arány 42% és 88% között változik. Ezek az adatok azt mutatják, hogy sürgősen szükség van a HLH jobb diagnosztikájára és terápiájára, különösen a felnőtt populációban.

Következtetés

A leishmaniasis és az általa okozott HLH-szindróma atipikus tünetek széles spektrumával jelentkezik. Mindkét betegség diagnosztikai kihívást jelent a ritka klinikai megjelenés, a széles differenciáldiagnosztikai paletta és a ritkaság miatt minden klinikai szakember számára. Az esetismertetés célja, hogy minél több információt tárjon fel a leishmaniasis által kiváltott másodlagos HLH ritka jelenségéről.

Anyagi támogatás: A kézirat megírása nem részesült anyagi támogatásban.

Szerzői munkamegosztás: Gy. Á. a kézirat megfogalmazója. P. H., Ny. Z., Cs. A. a beteg klinikai felvételében, a vizsgálatok szervezésében vett részt. O. G. a malignitás kizárásában vett részt. M. B. immunológus szakorvosként megtervezte a vizsgálatokat, a gyógyszeres kezelést indokálta. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjának Gyermekgyógyászati Klinikáján dolgozó összes kollégának a beteg vizsgálatát és kezelése során nyújtott segítséget.

Irodalom

- [1] Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2019; 10: 119.
- [2] Számel A, Földeák DM, Modok Sz, et al. Review on features, diagnosis and treatment options of hemophagocytic lymphohistiocytosis in association with a case report of T-cell lymphoma. [A haemophagocytás lymphohistiocytosis jellemzőinek, diagnosztikájának és kezelési lehetőségeinek áttekintése egy T-sejtes lymphomás beteg bemutatása kapcsán. *Hematol Transzfuziol.* 2023; 56: 99–103. [Hungarian]

- [3] Griffin G, Sheno S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020; 34: 101515.
- [4] Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66: e27929.
- [5] Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol.* 2015; 168: 63–68.
- [6] Risitano AM, Maciejewski JP, Selleri C, et al. Function and malfunction of hematopoietic stem cells in primary bone marrow failure syndromes. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2007; 2: 39–52.
- [7] Neycheva S, Oparanov B, Kamburova A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by leishmaniasis. A case report and literature review. *Am J Case Rep.* 2021; 22: e933012.
- [8] Kullmann T, Kárász T, Gartner B, et al. Acute cytomegalovirus infection-associated hemophagocytic syndrome in a patient treated with azathioprine. [Azathioprin adása mellett kialakult haemophagocytosis szindrómával szövődött akut cytomegalovirus-fertőzés.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 1959–1961. [Hungarian]
- [9] Avagyan S, Shimamura A. Lessons from pediatric MDS: approaches to germline predisposition to hematologic malignancies. *Front Oncol.* 2022; 12: 813149.
- [10] Dokal I, Tummala H, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure in the pediatric patient. *Blood* 2022; 140: 556–570.
- [11] Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, et al. Consensus-based guidelines for the recognition, diagnosis, and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill children and adults. *Crit Care Med.* 2022; 50: 860–872.
- [12] Skinner J, Yankey B, Shelton BK. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AACN Adv Crit Care* 2019; 30: 151–164.
- [13] Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol.* 2018; 13: 27–49.
- [14] Aricò M, Danesino C, Pende D, et al. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2001; 114: 761–769.
- [15] Zhang HQ, Yang SW, Fu YC, et al. Cytokine storm and targeted therapy in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Immunol Res.* 2022; 70: 566–577.
- [16] Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 306–312.
- [17] Trottestam H, Horne A, Aricò M, Histiocyte Society. Chemotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011; 118: 4577–4584.
- [18] Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, et al. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun.* 2012; 13: 289–298.
- [19] Okamoto M, Yamaguchi H, Isobe Y, et al. Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome. *Intern Med.* 2009; 48: 775–781.
- [20] Pállinger E, Erdélyi D, Kovács G, et al. Flow cytometry in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. [Az áramlási citometria jelentősége a haemophagocytás lymphohistiocytosis diagnosztikájában egy fatális kimenetelű eset bemutatása kapcsán.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 389–395. [Hungarian]
- [21] Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljanc R, et al. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience. *Pediatr Neurol.* 2014; 50: 233–237.
- [22] Morimoto A, Uchida K, Chambers JK, et al. Hemophagocytosis induced by *Leishmania donovani* infection is beneficial to parasite survival within macrophages. *PLOS Negl Trop Dis.* 2019; 13: e0007816.

- [23] Chandra H, Gupta AK, Nath UK, et al. Clinico-hematological study of pancytopenia. A single-center experience from north Himalayan region of India. *J Family Med Prim Care* 2019; 8: 3944–3948.
- [24] Celkan T. Aplastic anemia presenting as hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Turk J Haematol.* 2010; 27: 38–42.
- [25] Rafati M, McReynolds LJ, Wang Y, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis gene variants in severe aplastic anemia and their impact on hematopoietic cell transplantation outcomes. *Transplant Cell Ther.* 2024; 30: 770.e1–770.e10.
- [26] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383(9927): 1503–1516. Erratum: *Lancet* 2014; 383(9927): 1464.
- [27] Hue SS, Oon ML, Wang S, et al. Epstein–Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. *Pathology* 2020; 52: 111–127.
- [28] Davi S, Minoia F, Pistorio A, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the Histiocyte Society. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 2871–2880.
- [29] Scalzone M, Ruggiero A, Mastrangelo S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and visceral leishmaniasis in children: case report and systematic review of literature. *J Infect Dev Ctries.* 2016; 10: 103–108.
- [30] López Marcos M, Ruiz Sáez B, Vélchez Pérez JS, et al. Distinct laboratory and clinical features of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric visceral leishmaniasis: a retrospective analysis of 127 children in Andalusia, Spain (2004–2019). *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40: 525–530.
- [31] Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis.* 2016; 63: 1539–1557.
- [32] Henter JI, Aricò M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH Study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol.* 1997; 28: 342–347.
- [33] Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, et al. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15: 401–408.

(Győri Ádám dr.,
Pécs, József A. u. 7., 7623
e-mail: gyori.adam@pte.hu)

„Catus amat piscem, sed non vult tangere flumen.”
(Macska halat kedvel, de vízbe menni soha nem mer.)