

The background of the slide is a scenic photograph of cherry blossoms in full bloom. The blossoms are a mix of white and light pink, with some darker pink centers. They are in the foreground, framing the top and sides of the slide. In the background, a river flows through a green landscape, with more cherry blossom trees lining the banks. The sky is a pale, hazy blue.

Kazuistika OKB FNOL

Tentokrát ne úplně biochemická
Lenka Štefaničková

...JAK TO VLASTNĚ ZAČALO...

27-letý pacient:

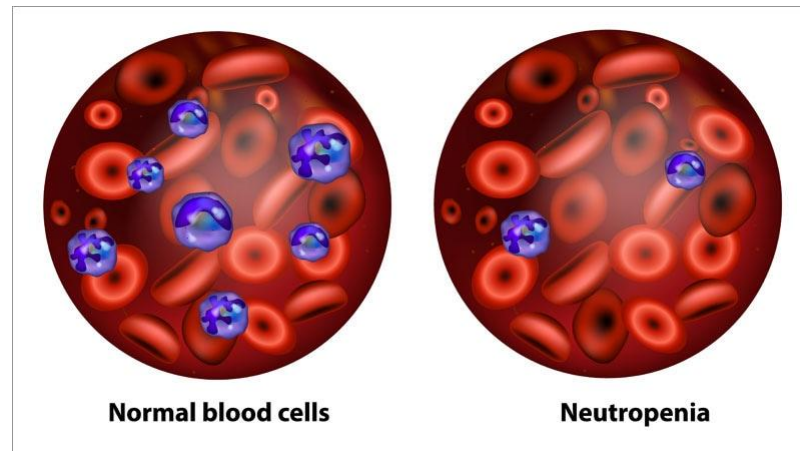
Opakovaně stavy horečky. Před několika dny měl migrenózní bolest hlavy, následovanou pocitem dušnosti. Volána RZP.

Přijat na interní odd..

Zjištěna bicytopenie, vysoká zánětlivá aktivita, kardiopumonálně stabilní, diuréza zachovaná.

Nasazena empirická ATB terapie + antimykotika

Vzhledem k neutropenii aplikovány GSCF



Anamnéza, fyzikální vyšetření

- Subjektivně: během hospitalizace se výrazně potí, neguje dušnost, bolesti na hrudi, potíže s močením ani stolicí nemá. Bez projevů infekce. Před měsícem ošetření zubu č. 8.
- OA: v dětství opakované infekce, sledován na imunologii, po oper.
- RA: bez závažných onemocnění, vzdál. příbuzný- leukemie
- AA: neguje
- FA: sustanon 1x 3 týdny i.m.
- PA: student
- EA: neguje kontakt s infekčním onemocněním

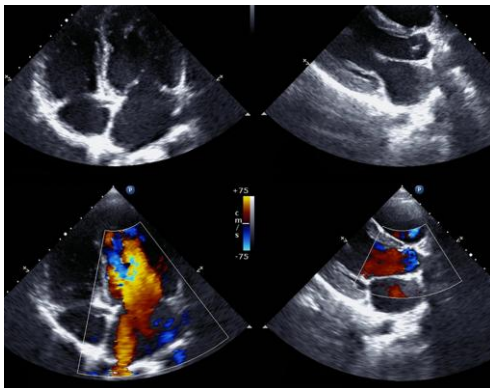
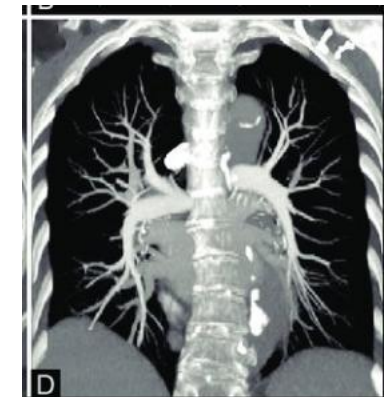
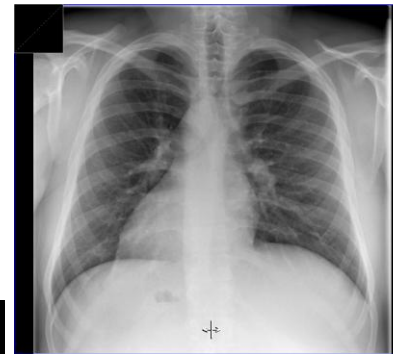
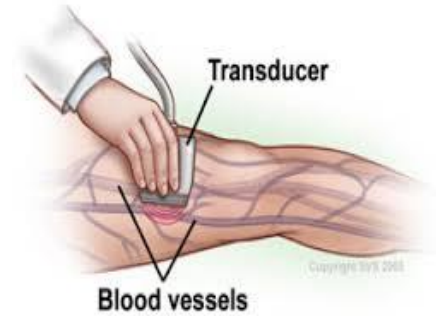
Fyzikální vyšetření neshledalo patologii



Provedená vyšetření:

- RTG plic
- CT angio hrudníku
- UZ Doppler DKK
- CT mozku+ venografie,
- Echokardiografie

NEGATIVNÍ



FNOL... vstupní laboratorní vyšetření

KREVNÍ OBRAZ (nesrážlivá krev K3EDTA)

Krevní obraz

@	B_Leukocyty	1,14	10 ⁹ /l	4,00 - 10,00	*			
@	B_Erytrocyty	4,78	10 ¹² /l	4,00 - 5,80			*	
@	B_Hemoglobin	136	g/l	135 - 175			*	
@	B_Hematokrit	0,39	ratio	0,40 - 0,50	*			
@	B_Stř.objem ERY	81,6	fl	82,0 - 98,0	*			
@	B_Hemoglobin ERY	28,5	pg	28,0 - 34,0			*	
@	B_Stř.bar.konc.ERY	34,9	g/dl	32,0 - 36,0			*	
@	B_Šíře distr. ERY	12,1	%	10,0 - 15,2			*	
@	B_Trombocyty	76	10 ⁹ /l	150 - 400	*			
@	B_Stř.objem tromb.	11,8	fl	7,8 - 11,0				*

Rozšířené parametry KO

B_Retikulované trombocyty%	7,0	%	0,8 - 6,3					*
----------------------------	-----	---	-----------	--	--	--	--	---

Diferenciál z analyzátoru

@	B_Lymfocyty %	88,6	%	20,0 - 45,0					*
@	B_Monocyty %	8,8	%	2,0 - 12,0			*		
@	B_Neutrofilý %	0,8	%	45,0 - 70,0	*				
@	B_Eozinofily %	0,0	%	0,0 - 5,0			*		
@	B_Bazofily %	1,8	%	0,0 - 2,0			*		
@	B_Lymfocyty #	1,01	10 ⁹ /l	0,80 - 4,00			*		
@	B_Monocyty #	0,10	10 ⁹ /l	0,08 - 1,20			*		
@	B_Neutrofilý #	0,01	10 ⁹ /l	2,00 - 7,00	*				
@	B_Eozinofily #	0,00	10 ⁹ /l	0,00 - 0,50			*		
@	B_Bazofily #	0,02	10 ⁹ /l	0,00 - 0,20			*		

Bicytopenie se
závažnou
neutropenií

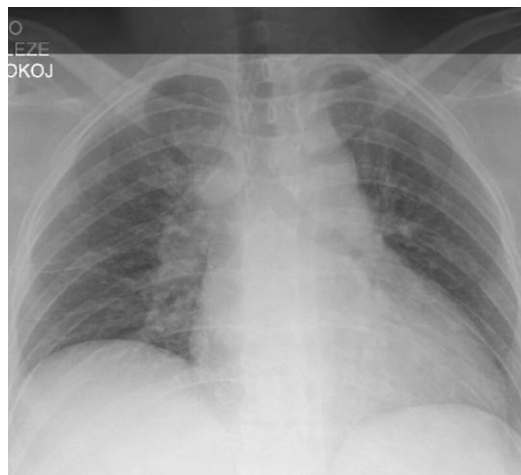
FNOL... vstupní laboratorní vyšetření

Systemová zánětlivá reakce

Název metody		Jednotky		Ref. meze	HODNOCENÍ		
Biochemie-sérum -----							
@	S_Natrium	137	mmol/l	136 - 145		*	
@	S_Kalium	3,44	mmol/l	3,50 - 5,10		*	
@	S_Chloridy	99	mmol/l	98 - 107		*	
@	S_Vápník	2,30	mmol/l	2,18 - 2,60		*	
	q_Kalcium korigované na albumin	2,31	mmol/l	2,18 - 2,60		*	
@	S_Magnézium	0,80	mmol/l	0,80 - 1,07		*	
	S_Fosfor anorganický	1,03	mmol/l	0,78 - 1,65		*	
@	S_Urea	2,8	mmol/l	3,2 - 8,2		*	
@	S_Kreatinin	55	μmol/l	64 - 104		*	
	q_q GfKreatinin EPI	> 1,50	ml/s/1,73m^2				
@	S_Močová kyselina	143	μmol/l	200 - 420		*	
@	S_Bilirubin	25	μmol/l	5 - 21		*	
	S_Bilirubin konjugovaný	9,3	μmol/l	0,0 - 5,0		*	
@	S_ALT	1,71	μkat/l	0,10 - 0,78		*	
@	S_AST	1,36	μkat/l	0,05 - 0,67		*	
@	S_ALP	1,91	μkat/l	0,77 - 1,94		*	
@	S_GGT	1,71	μkat/l	0,00 - 1,21		*	
@	S_LDH	10,32	μkat/l	2,00 - 4,10		*	
@	S_Alfa-amyláza	0,76	μkat/l	0,50 - 1,97		*	
	S_Lipáza	0,68	μkat/l	< 0,89		*	
@	S_Bílkovina celková	73,0	g/l	65,0 - 85,0		*	
@	S_Albumin	41,0	g/l	32,0 - 48,0		*	
@	S_C-reaktivní protein	164,5	mg/l	0,0 - 5,0		*	
@	S_Prokalcitonin	3,93	μg/l	0,00 - 0,50		*	

Další pomocná vyšetření

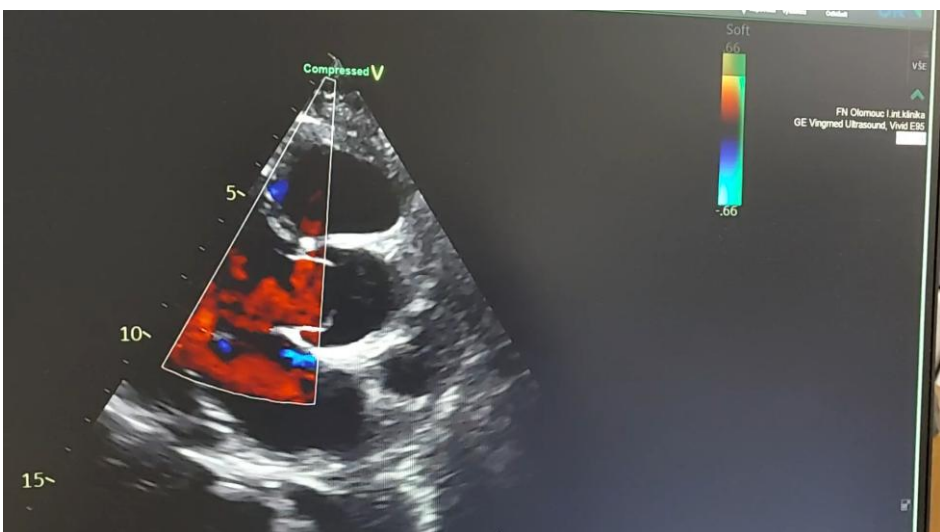
- RTG S+P
- RTG SI skloubení
- Ultrazvuk břicha
- Echokardiografie
- PET CT



Bez nálezu neoplazie, difuzně zvýšená akumulace FDG v kostní dřeni.

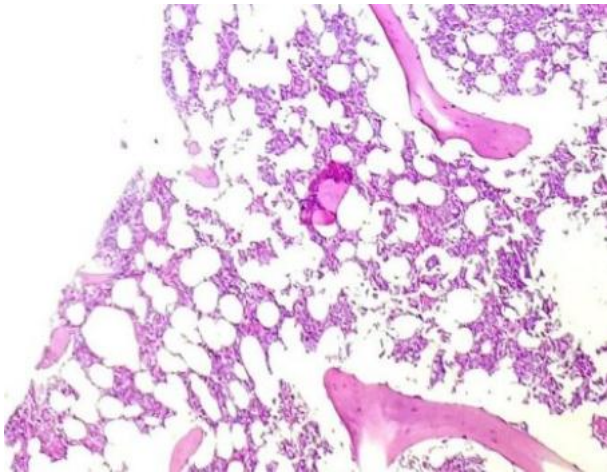


Splenomegalie, minimální ascites

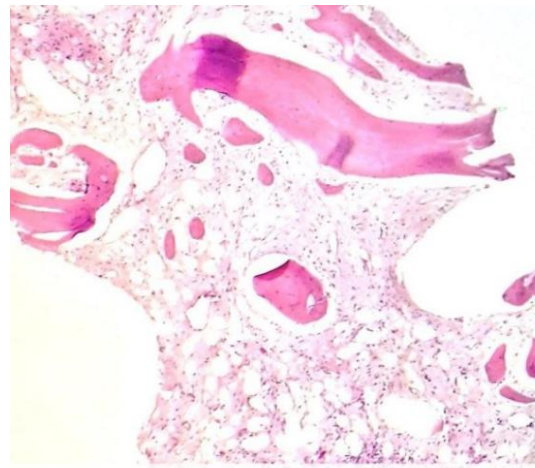


Ja to bylo dál?

- Immunologické vyšetření: nespecifický nález
- Mikrobiologická vyšetření: stěry negativní, virologie, sérologie negativní
- Revmatologické vyšetření: HLA B 27 pozitivní
- Vyšetření kostní dřeně: bez přítomnosti blastů, hypocelulární nátěry



Normální KD



Hypocelulární KD

Pořád nemáme diagnózu

- Kortikoterapie

Název metody		Jednotky	Ref. meze	
KREVNÍ OBRAZ (nesrážlivá krev K3EDTA)				
Krevní obraz				
@	B_Leukocyty	13,10	10^9/l	4,00 - 10,00
@	B_Erytrocyty	4,00	10^12/l	4,00 - 5,80
@	B_Hemoglobin	117	g/l	135 - 175
@	B_Hematokrit	0,33	ratio	0,40 - 0,50
@	B_Stř.objem ERY	83,3	fl	82,0 - 98,0
@	B_Hemoglobin ERY	29,3	pg	28,0 - 34,0
@	B_Stř.bar.konc.ERY	35,1	g/dl	32,0 - 36,0
@	B_Šíře distr. ERY	12,5	%	10,0 - 15,2
@	B_Trombocyty	130	10^9/l	150 - 400
@	B_Stř.objem tromb.	11,2	fl	7,8 - 11,0
Diferenciál z analyzátoru				
@	B_Lymfocyty %	18,9	%	20,0 - 45,0
@	B_Monocyty %	11,1	%	2,0 - 12,0
@	B_Neutrofilly %	69,9	%	45,0 - 70,0
@	B_Eozinofily %	0,0	%	0,0 - 5,0
@	B_Bazofily %	0,1	%	0,0 - 2,0
@	B_Lymfocyty #	2,48	10^9/l	0,80 - 4,00
@	B_Monocyty #	1,45	10^9/l	0,08 - 1,20
@	B_Neutrofilly #	9,16	10^9/l	2,00 - 7,00
@	B_Eozinofily #	0,00	10^9/l	0,00 - 0,50
@	B_Bazofily #	0,01	10^9/l	0,00 - 0,20

Zlepšení klinického stavu,
pokles zánětlivých
ukazatelů, výrazné zvýšení
počtu neutrofilních
leukocytů.



Pořád nemáme diagnózu

- Další laboratorní vyšetření:
 - Opakovaně negativní hemokultury
 - Cytogenetická a molekulárně biologická vyšetření (hematol. malignita)



Deeskalace kortikoterapie

KREVNÍ OBRAZ (nesrážlivá krev K3EDTA)

Krevní obraz

@	B_Leukocyty	0,19	10 ⁹ /l	4,00 - 10,00	*			
@	B_Erytrocyty	3,33	10 ¹² /l	4,00 - 5,80	*			
@	B_Hemoglobin	94	g/l	135 - 175	*			
@	B_Hematokrit	0,28	ratio	0,40 - 0,50	*			
@	B_Stř.objem ERY	82,6	fl	82,0 - 98,0			*	
@	B_Hemoglobin ERY	28,2	pg	28,0 - 34,0			*	
@	B_Stř.bar.konc.ERY	34,2	g/dl	32,0 - 36,0			*	
@	B_Šíře distr. ERY	13,2	%	10,0 - 15,2			*	
@	B_Trombocyty	76	10 ⁹ /l	150 - 400	*			
@	B_Stř.objem tromb.	11,4	fl	7,8 - 11,0				*

Rozšířené parametry KO

B_Retikulované trombocyty%	3,8	%	0,8 - 6,3			*	
----------------------------	-----	---	-----------	--	--	---	--

Diferenciál z analyzátoru

@	B_Lymfocyty %	84,2	%	20,0 - 45,0				*
@	B_Monocyty %	10,5	%	2,0 - 12,0			*	
@	B_Neutrofilý %	5,3	%	45,0 - 70,0	*			
@	B_Eozinofily %	0,0	%	0,0 - 5,0			*	
@	B_Bazofily %	0,0	%	0,0 - 2,0			*	
@	B_Lymfocyty #	0,16	10 ⁹ /l	0,80 - 4,00	*			
@	B_Monocyty #	0,02	10 ⁹ /l	0,08 - 1,20	*			
@	B_Neutrofilý #	0,01	10 ⁹ /l	2,00 - 7,00	*			
@	B_Eozinofily #	0,00	10 ⁹ /l	0,00 - 0,50			*	
@	B_Bazofily #	0,00	10 ⁹ /l	0,00 - 0,20			*	

Závažná
leukopenie,
anémie,
trombocytopenie

Deeskalace kortikoterapie

KOAGULACE (nesrážlivá krev citrát sodný 3,2%) -----

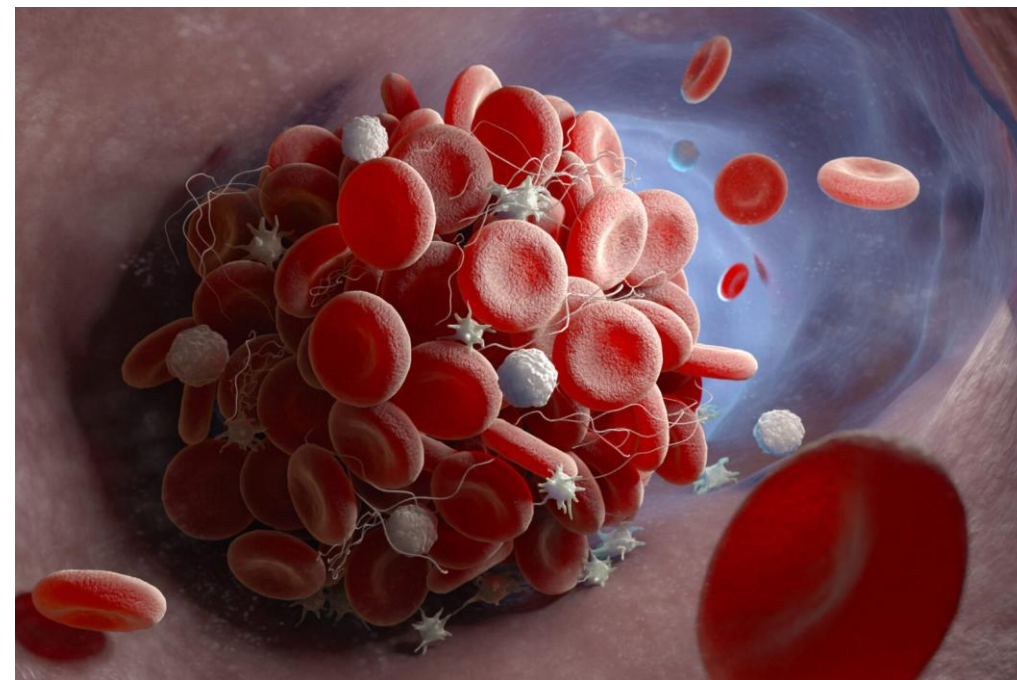
Koagulační screeningové testy -----

P	Protrombinový čas %	< 8	%	70 - 101	*				
@	P Protrombinový čas INR	> 11,10	.	0,80 - 1,22					*
@	P Protrombinový čas pacienta	>180 sec	s						
@	P Protrombinový čas normál	10,5	s						
@	P_aPTT	159,7	s	22,0 - 36,0					*
@	P_aPTT R	5,70	.	0,80 - 1,29					*
@	P_Fibrinogen	1,72	g/l	1,80 - 4,20	*				
	P_Trombinový čas	>180 sec	s	10,0 - 20,0					
	P_Fibrinové štěpy	721,92	µg/ml	0,00 - 20,00					*
@	P_D - dimer HS	403975	µg/l	0 - 500					*

Trombofilní markery -----

@	P_Antitrombin	48	%	80 - 120	*				
---	---------------	----	---	----------	---	--	--	--	--

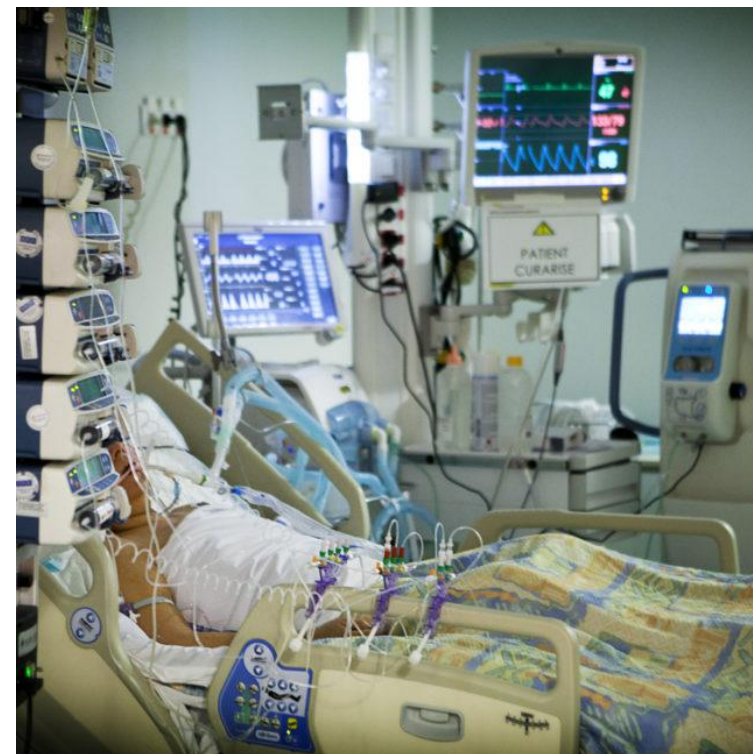
Závažná koagulopatie



Deeskalace kortikoterapie

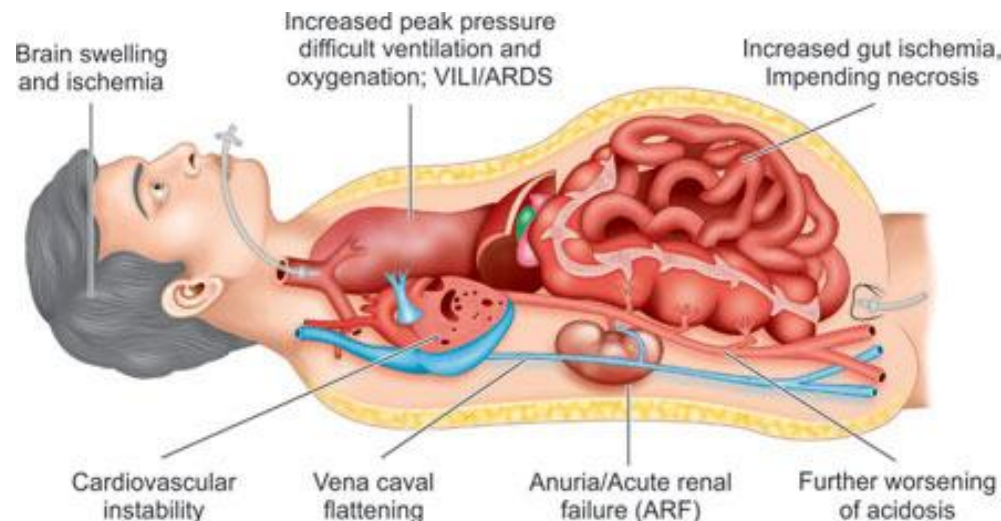
Název metody		Jednotky		Ref. meze
Biochemie-sérum -----				
@	S_Natrium	131	mmol/l	136 - 145
@	S_Kalium	4,24	mmol/l	3,50 - 5,10
@	S_Chloridy	94	mmol/l	98 - 107
@	S_Vápník	2,22	mmol/l	2,18 - 2,60
	q_Kalcium korigované na albumin	2,41	mmol/l	2,18 - 2,60
@	S_Magnézium	1,05	mmol/l	0,80 - 1,07
	S_Fosfor anorganický	1,48	mmol/l	0,78 - 1,65
@	S_Urea	9,6	mmol/l	3,2 - 8,2
@	S_Kreatinin	133	μmol/l	64 - 104
	q_q GFkreatinin EPI	1,05	ml/s/1,73m ²	
@	S_Močová kyselina	464	μmol/l	200 - 420
@	S_Bilirubin	19	μmol/l	5 - 21
	S_Bilirubin konjugovaný	13,7	μmol/l	0,0 - 5,0
@	S_ALT	7,10	μkat/l	0,10 - 0,78
@	S_AST	14,03	μkat/l	0,05 - 0,67
@	S_ALP	7,82	μkat/l	0,77 - 1,94
@	S_GGT	9,00	μkat/l	0,00 - 1,21
@	S_LDH	> 50,00	μkat/l	2,00 - 4,10
@	S_Albumin	32,0	g/l	32,0 - 48,0
@	S_C-reaktivní protein	14,7	mg/l	0,0 - 5,0
@	S_Prokalcitonin	89,24	μg/l	0,00 - 0,50
	S_IL2R	6810	kU/l	158 - 623
@	S_Triacylglyceroly	4,15	mmol/l	0,45 - 1,70
	S_Ferritin	> 16500	μg/l	22 - 322

Výrazné klinické zhoršení
stavu s rozvojem obrazu
septického šoku s
multiorgánovým selháním!



Deeskalace kortikoterapie

- Rychlý rozvoj projevů multiorgánové dysfunkce:
 - Projevy selhávání funkce jater, ledvin, rozvoj oligoanurie
 - Pokles tlaku, nutnost vazopresorické podpory
 - Těžká hypofibrinogenemie, pancytopenie s nutností opakovaných krevních převodů



KREVNÍ OBRAZ (nesrážlivá krev K3EDTA)

Krevní obraz

@	B_Leukocyty	0,19	$10^9/l$	4,00 - 10,00
@	B_Erytrocyty	3,33	$10^{12}/l$	4,00 - 5,80
@	B_Hemoglobin	94	g/l	135 - 175
@	B_Hematokrit	0,28	ratio	0,40 - 0,50
@	B_Stř.objem ERY	82,6	fl	82,0 - 98,0
@	B_Hemoglobin ERY	28,2	pg	28,0 - 34,0
@	B_Stř.bar.konc.ERY	34,2	g/dl	32,0 - 36,0
@	B_Šíře distr. ERY	13,2	%	10,0 - 15,2
@	B_Trombocyty	76	$10^9/l$	150 - 400
@	B_Stř.objem tromb.	11,4	fl	7,8 - 11,0

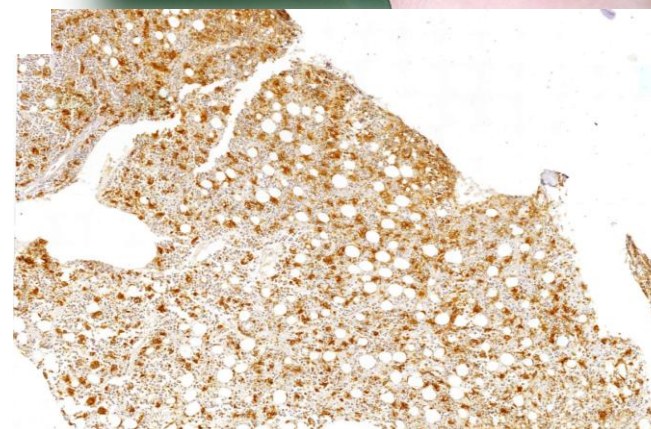
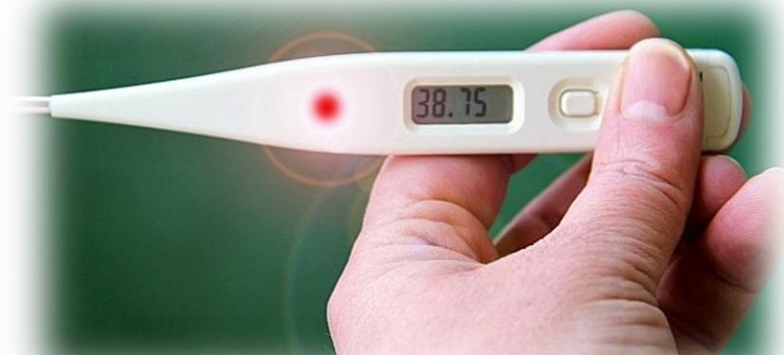
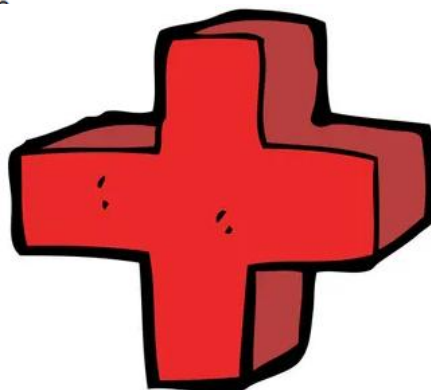
Rozšířené parametry KO

B_Retikulované trombocyty%	3,8	%	0,8 - 6,0
----------------------------	-----	---	-----------

Diferenciál z analyzátoru

@	B_Lymfocyty %	84,2	%	20,0 - 45
@	B_Monocyty %	10,5	%	2,0 - 12
@	B_Neutrofily %	5,3	%	45,0 - 70
@	B_Eozinofily %	0,0	%	0,0 - 5,0

@	S_Albumin	32,0	g/l	32,0 - 48,0
@	S_C-reaktivní protein	14,7	mg/l	0,0 - 5,0
@	S_Prokalcitonin	89,24	$\mu\text{g}/l$	0,00 - 0,50
@	S_IL2R	6810	kU/l	158 - 623
@	S_Triacylglyceroly	4,15	mmol/l	0,45 - 1,70
@	S_Ferritin	> 16500	$\mu\text{g}/l$	22 - 322

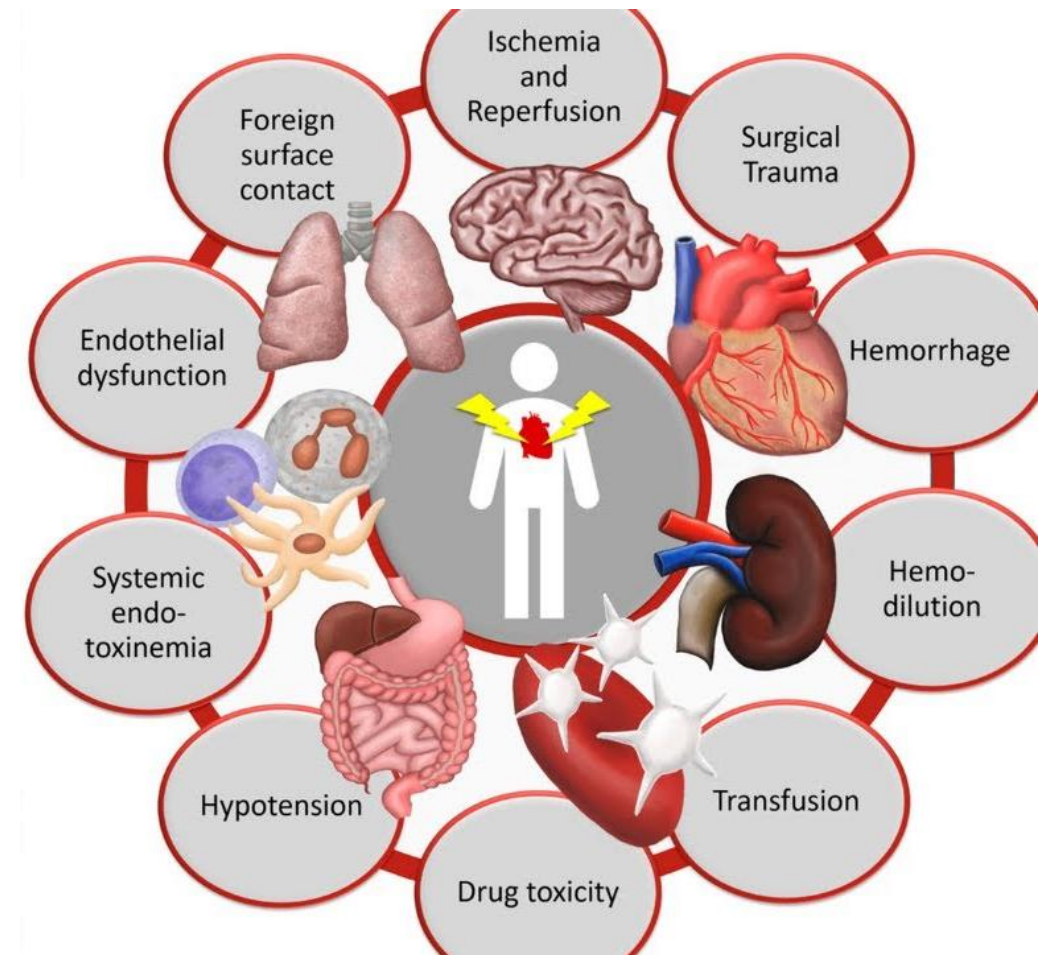


Diagnóza

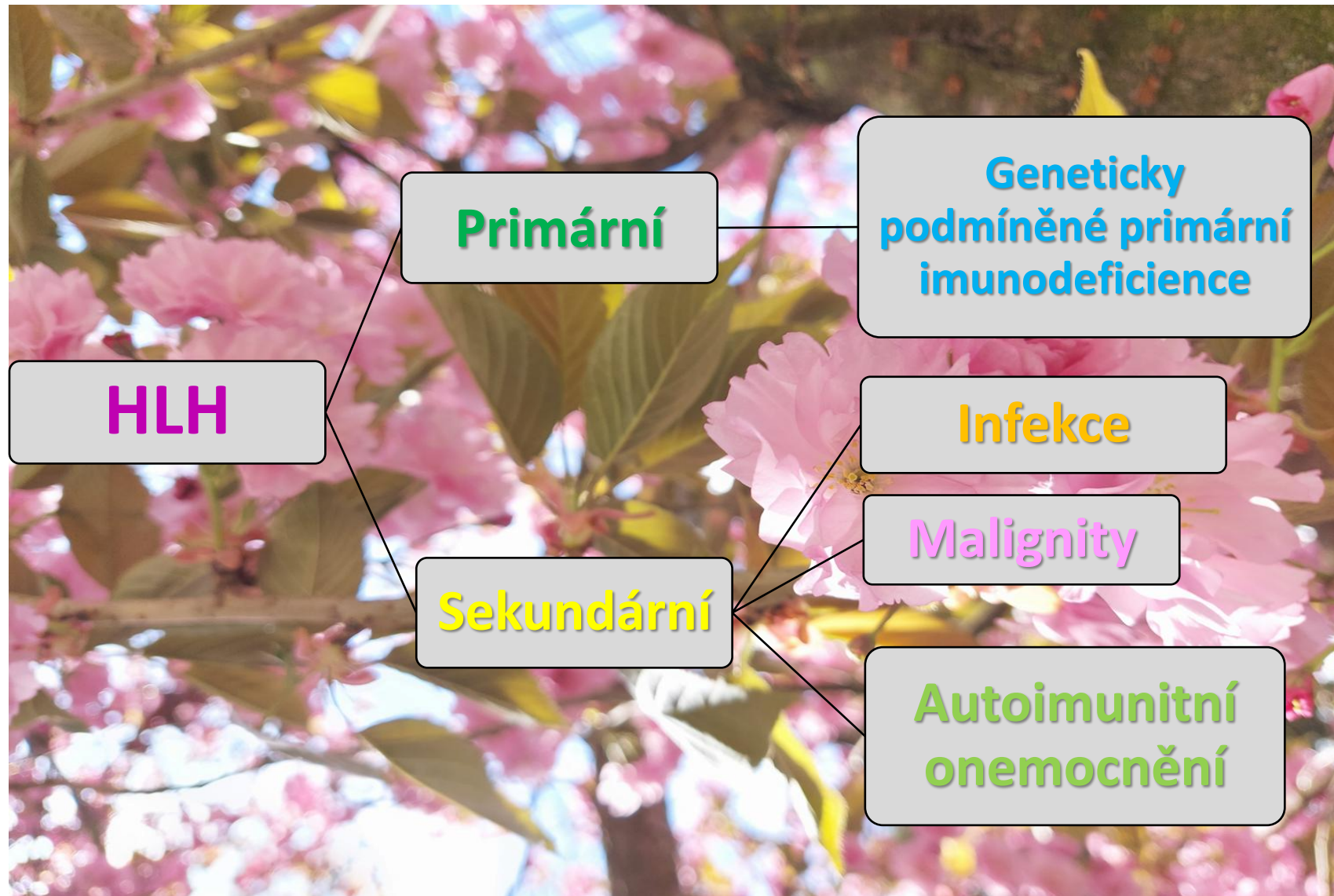
Diagnostická kritéria HLH dle protokolu HLH-2004	Patofyziologie
A) Molekulární průkaz HLH	
B) Přítomnost minimálně 5 kritérií z následujících:	
1. Horečka (trvající > 7 dní, se špičkami > 38,5°C)	Působení prozánětlivých cytokinů
2. Splenomegalie (> 3 cm pod žeberní oblouk)	Infiltrace lymfocyty, makrofágy
3. Cytopenie (alespoň 2 ze 3 krevních řad + příčinou není hypoplazie či dysplazie kostní dřeně): Hgb < 90 g/l, Plt < 100×10 ⁹ /l, neutrofilů < 1,0×10 ⁹ /l	Fagocytóza aktivovanými makrofágy + tlumivý efekt TNF-α, INF-γ
4. Hypertriacylglycerolemie a/nebo hypofibrinogemie: TAG > 2,0 mmol/l nebo > 3 SD normální hodnoty, fibrinogen < 1,5 g/l nebo < 3 SD	TNF-α inhibuje lipoproteinovou lipázu + zvýšená hladina a aktivátoru plasminogenu
5. Hemofagocytující makrofágy v kostní dřeni, slezině, lymfatických uzlinách	
6. Nízká nebo nulová aktivita NK buněk	
7. Feritin > 500 µg/l	Uvolňován z aktivovaných makrofágů
8. Solubilní CD25 (IL-2 rec) > 2400 U/ml	Receptor na aktivovaných T lymfocytech

Hemofagocytyující lymfohistiocytóza

- Nekontrolovatelná aktivace a proliferace T lymfocytů a makrofágů
- Nadprodukce cytokinů a hemofagocytóza v kostní dřeni
- Specifická vrozená/získaná poruchy imunitního systému
- Život ohrožující onemocnění s akutním průběhem
- Bez léčby vede rychle k rozvoji multiorgánového selhání a smrti

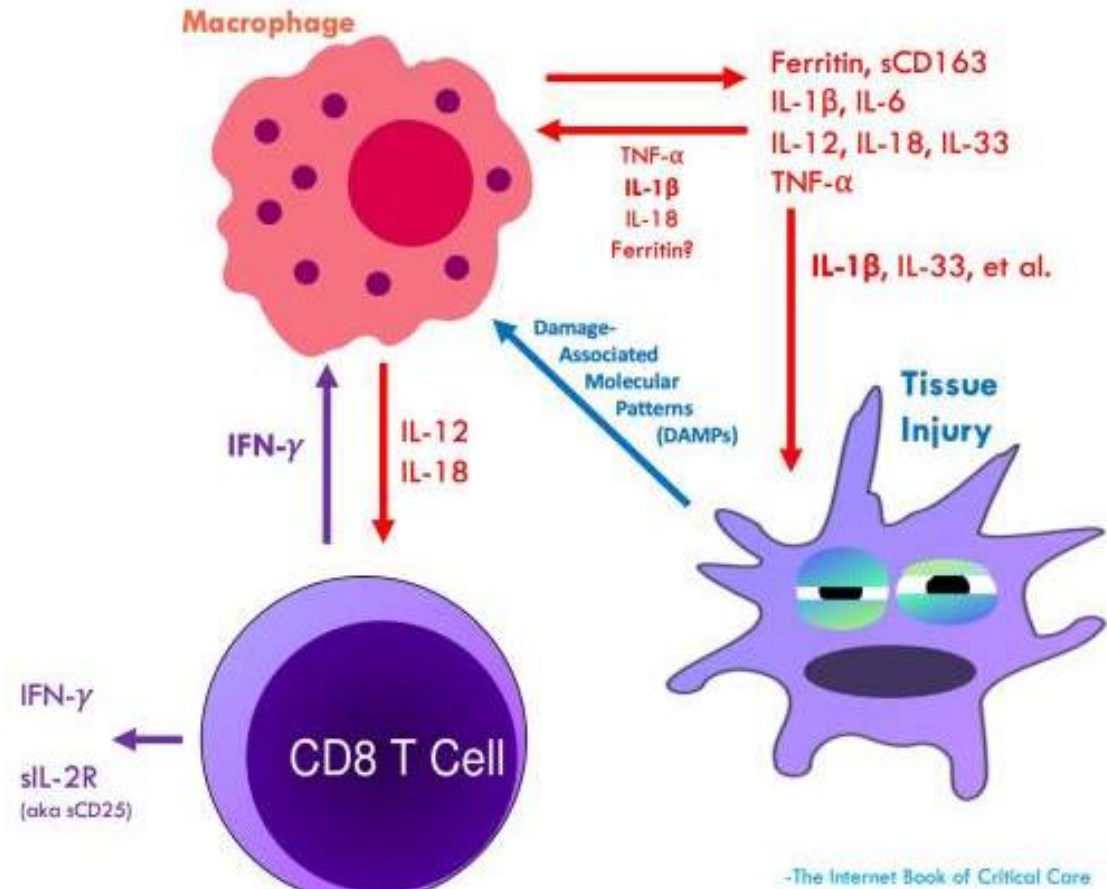


Hemofagocytyující lymfohistiocytóza



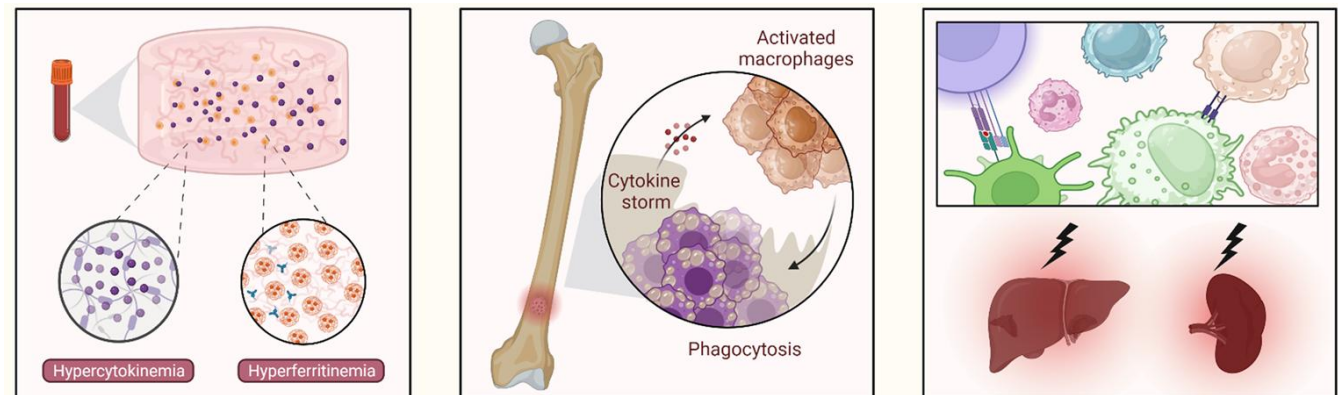
Hemofagocytyující lymfohistiocytóza - patogeneza

- Spouštěč- infekce
- Nepřiměřená aktivace + proliferace T ly (CD8+)
- Produkce cytokinů IFN γ a GM-CSF
- Aktivace makrofágů, proliferace v org. retikuloendoteliálního sy.
- Produkce TNF, IL-1, IL-6
- Zvětšení sleziny, jater, lymfatických uzlin
- Fagocytóza krevních elementů → periferní cytopenie



Hemofagocytující lymfohistiocytóza - patogeneze

- Aktivované ly. a makrofágy překonávají HEB → infiltrace CNS
- TNF → inhibice lipoproteinové lipázy → hypertriglyceridemie
- Makrofágy → aktivátor plazminogenu → hypofibrinogenemie
- Hemofagocytóza v makrof. → feritin
- Aktivované a proliferující CD8+ T-ly a NK buňky neschopnost likvidovat infekci
- Progrese infekce, aktivace APC → nekontrolovaná cytokinová bouře
- Poškození orgánů → multiorgánové selhání



Hemofagocytyující lymfohistiocytóza- diagnostika

- Klinický obraz
- Odlišení primární/sekundární (kojenci→genetické vyšetření)

Diagnostická kritéria HLH dle protokolu HLH-2004	Patofyziologie
A) Molekulární průkaz HLH	
B) Přítomnost minimálně 5 kritérií z následujících:	
1. Horečka (trvající > 7 dní, se špičkami > 38,5°C)	Působení prozánětlivých cytokinů
2. Splenomegalie (> 3 cm pod žeberní oblouk)	Infiltrace lymfocyty, makrofágy
3. Cytopenie (alespoň 2 ze 3 krevních řad + příčinou není hypoplazie či dysplazie kostní dřeně): Hgb < 90 g/l, Plt < 100×10 ⁹ /l, neutrofily < 1,0×10 ⁹ /l	Fagocytóza aktivovanými makrofágy + tlumivý efekt TNF-α, INF-γ
4. Hypertriacylglycerolemie a/nebo hypofibrinogemie: TAG > 2,0 mmol/l nebo > 3 SD normální hodnoty, fibrinogen < 1,5 g/l nebo < 3 SD	TNF-α inhibuje lipoproteinovou lipázu + zvýšená hladin a aktivátoru plasminogenu
5. Hemofagocytyující makrofágy v kostní dřeni, slezině, lymfatických uzlinách	
6. Nízká nebo nulová aktivita NK buněk	
7. Feritin > 500 µg/l	Uvolňován z aktivovaných makrofágů
8. Solubilní CD25 (IL-2 rec) > 2400 U/ml	Receptor na aktivovaných T lymfocytech

Hemofagocytyující lymfohistiocytóza- diagnostika

Diagnostika vyvolávající příčiny (sekundární HLH)

- Pátrání po maligním onemocnění
 - Vyšetření kostní dřeně průtokovou cytometrií
 - Zobrazovací vyšetření (CT, PET-CT): identifikace orgánového postižení, tumoru, lymfadenopatie aj.



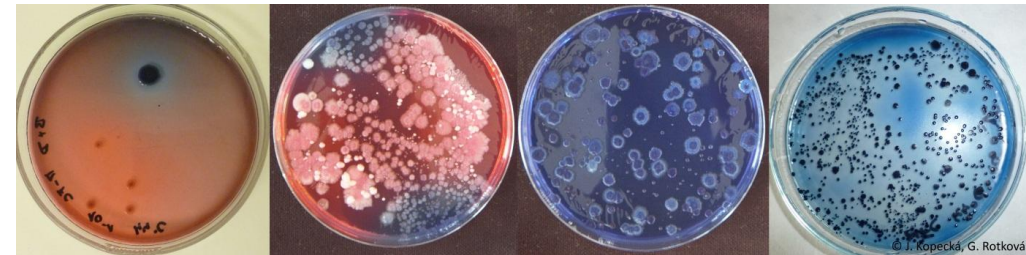
- Diagnostika případné infekce

Viry: EBV, CMV, HSV, VZV, HHV6, HIV, influenza, Covid

Bakterie: Brucella spp., Mycobacterium spp.,...

Parazity (malárie, Leishmania spp.)

Mykotická agens



- Autoimunitní/revmatologické onemocnění (SLE, RA...)
- Imunodeficiencie: vroz., získané, např. transplantací, imunosupresivní léčbou

Léčba HLH

- Primární HLH: transplantace kostní dřeně
- Sekundární: cílená terapie vyvolávající příčiny
- Potlačení aberantní imunitní reakce:
Vysoké dávky kortikosteroidů (dexametazon), imunosupresivní léčba (etopozid), monoklonální protilátka anti-CD 52 (glykoprotein lymfocytů, NK buňek, monocytů- Alemtuzumab), případně antagonisty receptoru interleukinu 1
- Intenzivní péče: orgánová podpora a resuscitační péče
- Dispenzarizace



A to je konec...

Pacient z kazuistiky

- Nasazení terapie dle protokolu léčby HLH
- Postupný ústup symptomů a laboratorních projevů
- Propuštění ambulantní péče