

registru. Cílem přehledu je shrnout základní pravidla včasné diagnostiky a iniciační léčby pacientů s těmito chorobami.

## Hemofagocytární syndrom

Stručný popis případu: 63letý polymorbidní muž s prohlubující s trombocytopenií ( $71 \times 10^9/L$ ) a leukopenií ( $1,7 \times 10^9/L$ ) zjištěnou přibližně dva měsíce před plánovanou implantací mechanické náhrady aortální chlopně. Po operaci došlo k rozvoji sepse komplikované těžkým krvácením díky trombocytopenii a antikoagulační warfarinem. Laboratorně dominovala leukopenie ( $0,16 \times 10^9/L$ ), trombocytopenie ( $14 \times 10^9/L$ ), anémie (koncentrace hemoglobinu po masivní substituci 98 g/L), hyperferitinemie (4116,8 ug/L), elevace aktivity transamináz a laktátdehydrogenázy (LDH 5,07 ukat/L), hyperbilirubinemie (29,4 umol/L) a zvýšení koncentrace CRP (77 mg/L). Na CT byla popsána splenomegalie. Pacient byl zajištěn empiricky antibiotiky (mikrobiologicky jen PCR pozitivita viru Epstein-Barrové (EBV) a pro riziko krvácení kontinuální aplikací profylaktické dávky LMWH.

Vzhledem k anamnéze užívání mesalazinu pro Crohnovu nemoc byl zvažován polékový útlum krvetvorby. Postupně byly vyloučeny heparinem indukovaná trombocytopenie, trombotická mikroangiopatie, paroxysmální noční hemoglobinurie, systémová autoimunitní onemocnění. V aspirátu kostní dřeně byla těžká hypocelularita bez zmožení blastů, mírné dysplastické změny, četnější histiocyty, ojediněle fagocytóza normoblastů a cytogeneticky delece genu ETV6. Diferenciálně diagnosticky byla proto nově zvažována hemo-

fagocytóza, hypoplastická forma myelodysplastického syndromu a aplastická anémie.

V dalším průběhu se rozvinula hypofibrinogenemie (1,1 g/L), zvýraznila hyperferitinemie (14357,1 ug/L), prokázali jsme hypertricylglycerolemii (3,97 mmol/L) a trval febrilní stav. Teprve výsledek druhého čtení histologie z trepanobiopsie potvrdil přítomnost makrofágů s fagocytovanými krevními elementy a zásadně přispěl k závěru hemofagocytární lymfohistiocytóza (dohromady naplněno 6 z 8 kritérií HLH-24, resp. HScore 249 bodů). Léčba dexametazonem a etopozidem podle protokolu HLH-94 měla jen dílčí a přechodný účinek bez úpravy cytopenie. Přidaly se nové infekční komplikace a difúzní hemoragická kolitida refrakterní na i.v. imunoglobuliny a podpůrnou péči. K úpravě nedošlo ani po léčbě alemtuzumabem a pacient zemřel pod obrazem multiorgánového selhání.

Hemofagocytární syndrom (hemofagocytární lymfohistiocytóza, HLH) je vzácné onemocnění s významným uvolněním cytokinů, aktivací makrofágů, cytotoxických T lymfocytů a NK buněk vedoucí k multiorgánovému selhání (MODS) a smrti (1, 2). Mortalita dospělých pacientů se pohybuje v rozmezí od 26,4 do 74,8 % (1).

HLH se dělí na primární a sekundární. Primární HLH se nejčastěji objevuje u dětí s genetickou predispozicí, sekundární u dospělých v souvislosti s infekcí, malignitami a autoimunitními nemocemi. V patogenezi HLH dospělých pacientů hraje významnější roli neadekvátní odpověď na spouštěcí faktory spíše než vrozená vloha. Spouštěče HLH je nutné aktivně vyhledávat, protože nepoznané a neléčené mohou udržovat aktivitu nebo rekurenci HLH (viz Tab. 1) (2).

**Tab. 1.** Příčiny primární a sekundární HLH (volně podle La Rosée P et al. Blood 2019)

Primární/familiární HLH – geneticky podmíněná	
Porucha cytolytických mechanismů cytotoxických T lymfocytů a/nebo NK buněk	
Porucha regulace inflamazomu	
Sekundární HLH	
HLH při infekcích	Virové infekce: EBV 43 %, CMV 9 %, dále HIV, Dengue, chřipka, HSV, VZS, parvovirus B19, hepatitidy Bakteriální infekce: nejčastěji <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (vysoká mortalita), dále rickettsie, brucella, coxiela, ehrlichia Houby a paraziti: zpravidla u imunokompromitovaných pacientů, nejčastěji histoplazma, candida a cryptococcus, z parazitů leishmanie a plasmodia
HLH asociovaná s nádory	T a NK/T lymfomy (35 %), B lymfomy (32 %), leukemie (6 %), Hodgkinův lymfom (6 %), jiné hematologické malignity (14 %), solidní nádory (3 %), jiné blíže nespecifikované malignity (3 %) Průkaz lymfomu může být ovlivněn aktivní atakou HLH – doporučuje se provést PET/CT, event. opakované biopsie a konzultace zkušeného patologa
HLH asociované se systémovými zánětlivými a autoimunitními nemocemi – MAS-HLH	Nejčastěji SLE (prevalence 4 %) a Stillova nemoc (12 %)
Polékové HLH	Immune check point inhibitory (nivolumab, pembrolizumab, ipilizumab), pravděpodobně prostřednictvím zvýhodnění diferenciací Tregs a indukce T tolerance podporou dráhy indoleamine-pyrrol 2,3 dioxygenázy
Imunitně podmíněné HLH	
HLH asociovaná s transplantací krvetvorných buněk nebo orgánů	Zvláště transplantace krvetvorných buněk (spíše než umbilikálních buněk a autologní nebo alogenní transplantace) U transplantací ledvin nebo jater zpravidla ve spojení s oportunními infekcemi (herpetickými, TBC, toxoplazma, bartonela, <i>Peumocystis jiroveci</i> ) a potrasplantačními lymfoproliferacemi
HLH asociovaná s graviditou	HLH asociované s graviditou se manifestace většinou před porodem (88 %), menší část po porodu (12 %) – mortalita je 16 % (50 % u ostatních dospělých HLH) – diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit těžkou preeklampsi, HELLP syndrom, postpartální atypický hemolyticko-uremický syndrom a akutní steatózu jater v graviditě
HLH NOS (jinak nespecifikovaná)	Pacienti s HLH bez genetické mutace nebo s mutací nejasného významu, familiární HLH může být spouštěná infekcemi, proto HLH při infekci má být také označována také jako HLH NOS
Idiopatická HLH	Případy HLH u dospělých pacientů bez zřejmého spouštěče

NK – natural killers, EBV – Epstein-Barr Virus, CMV – cytomegalovirus, HIV – Human Immunodeficiency Virus, HSV – herpes simplex virus, VZS – varicela zoster virus, PET/CT – Positron Emission Tomography/Computerized Tomography, HELLP – Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets, NOS – not otherwise specified