

U řady dospělých pacientů se HLH manifestuje triádou horečka + bicytopenie s krvácivými projevy + splenomegalie. Kromě toho mohou HLH pacienti mít kožní exantém, bolesti kloubů, hepatomegalii a lymfadenopatii, v rozvinutém stavu otoky, dušnost, průjem, obraz napodobující sepsi (2). V diagnostice se využívají kritéria HLH-2004 (viz Tab. 2) (2) nebo tzv. HScore (HLH-probability calculator dostupný na <https://www.mdcalc.com/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome> – viz Tab. 2). Ve srovnání s HLH-2004 má HScore u dospělých HLH pacientů vyšší sensitivitu (100 %, resp. 90 %) a specifitu (80 %, resp. 79 %) (3).

Na rozdíl od dětských pacientů není u dospělých všeobecně vyžadováno funkční vyšetření cytotoxicity lymfocytů nebo molekulárně genetické vyšetření. Tyto testy se doporučuje provádět u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou HLH, s albinismem, s relabujícím onemocněním, u mladých mužů s lymfoproliferací asociovanou s infekcí EBV a v případech bez jasného spouštěče (2).

V terapii dospělých pacientů s HLH je doporučován tzv. protokol HLH-94 s event. intratekální aplikací etopozidu (trvá-li neurologická symptomatologie nebo patologický nálezy v mozkomíšním moku) nebo alogenní transplantaci krvetvorných buněk (AlloTx – primární nebo relabující HLH, HLH u vybraných hematologických malignit). Vzhledem k heterogenitě HLH u dospělých pacientů je doporučováno vést léčbu individuálně a zohlednit charakter základního onemocnění (infekce, nádory, autoimunitní nemoci...) – viz tabulka 3 (2).

Zásadní informace pro klinickou praxi: **Nevysvětlená cytopenie v jedné nebo více řadách u pacienta s projevy systémové zánětlivé odpovědi, splenomegalii, hyperferitinemií, hypofibrinogenemií nereagující na antibiotickou léčbu a progredující do MODS má vést k podezření na HLH.**

Difúzní alveolární hemoragie

Difúzní alveolární hemoragie (DAH) je vzácný život ohrožující klinický syndrom manifestovaný difúzním krvácením z acinární části plic, nově vzniklými plicními infiltráty na rentgenovém snímku plic a anemií (4).

Mortalita hospitalizovaných pacientů kolísá mezi 20 a 50 %, je zvýšena u pacientů s hemoragickým šokem, vysokou aktivitou LDH, akutní poruchou funkce ledvin, ve skupině imunitně podmíněných DAH a je-li diagnostikována pozdě (5). I po zvládnutí akutní fáze zůstává úmrtnost vysoká (kolem 16 %).

DAH syndromy se dělí do čtyř skupin: 1) imunitně podmíněná DAH, 2) DAH při městnavém srdečním selhání, 3) heterogenní skupina DAH různého původu a 4) idiopatická DAH – viz tabulka 4 (6).

Hlavní patologické nálezy u DAH jsou protilátkami zprostředkovaná plicní kapilaritida, difúzní alveolární poškození a alveolární krvácení – viz tabulka 5 (7, 8).

Vedle klasické triády provází DAH nespecifické projevy jako kašel, dušnost a horečka. Asi u 30–40 % nemocných se hemoptýza objevovat nemusí (9). Pacienti s imunitně podmíněnou DAH mívají častěji postižení kůže, kloubů, oblasti nosu a hrtanu a/nebo ledvin (9). DAH různého původu a DAH u systémového lupus erythematos (SLE) se rozvíjí prudce, u ostatních imunitně podmíněných DAH je rozvoj obvykle subakutní (9). S prudkým rozvojem souvisí méně častý nálezy siderofágů při bronchoalveolární laváži (BAL) (8). Naproti tomu pacienti s idiopatickou DAH mívají BAL na siderofágy bohatou, což může být důsledek chronického onemocnění.

Diferenciální diagnostika DAH je široká – viz tabulka 4. Pro potvrzení diagnózy DAH a vyloučení jiné příčiny krvácení je rozhodující vyšetření BAL provedené během prvních 48 hodin (7). Podíl siderofágů v BAL ≥

Tab. 2. Diagnostická kritéria HLH-2004 a HScore

Diagnostická kritéria HLH-2004	HScore	
	Sledovaný parametr	Body
1. Molekulárně-genetická diagnóza v souladu s HLH		
2. Diagnostická kritéria HLH (5 z 8 níže uvedených)	Známý imunodeficit *	0 (ne) nebo 18 (ano)
■ Horečka	Teplota (°C)	0 (< 38,4) nebo 33 (38,4–39,4) nebo 49 (> 39,4)
■ Splenomegalie	Organomegalie	0 (ne) nebo 23 (hepatomegalie nebo splenomegalie) nebo 38 (současně hepatomegalie i splenomegalie)
■ Cytopenie postihující ≥ 2 ze 3 linií periferní krve	Počet cytopenií †	0 (1 linie) nebo 24 (2 linie) nebo 34 (3 linie)
■ Hemoglobin < 90 g/L	Feritin (ug/L)	0 (< 2000) nebo 35 (2000–6000) nebo 50 (> 6000)
■ Počet destiček < 10 × 10 ⁹ /L	Triglyceridy (mmol/L)	0 (< 1,5) nebo 44 (1,5–4) nebo 64 (> 4)
■ Počet neutrofilů < 1,0 × 10 ⁹ /L	Fibrinogen (g/L)	0 (> 2,5) nebo 30 (≤ 2,5)
■ Hypertriglyceridemie a/nebo hypofibrinogenemie	Aspartátaminotransferáza (ukat/L)	0 (< 0,51) nebo 19 (≥ 0,51)
■ Triglyceridy nalačno ≥ 3,0 mmol/L	Hemofagocytóza v kostní dřeni	0 (ne) nebo 35 (ano)
■ Fibrinogen ≤ 1,5 g/L		
■ Hemofagocytóza v kostní dřeni nebo slezině nebo lymfatických uzlinách		
■ Snížená nebo chybějící aktivita NK buněk (podle referenčního rozmezí lokální laboratoře)		
■ Feritin ≥ 500 µg/L		
■ sCD25 (tj. solubilní IL-2 receptor) ≥ 2400 U/mL		
Pro diagnózu HLH je třeba naplnění kritérií 1 nebo 2. Izolované zvýšení koncentrace D-dimerů beze změn protrombinového času, aktivovaného parciálního trombotoplastinového času a fibrinogenu umožní odlišení od septického šoku.	viz https://www.mdcalc.com/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome * HIV nebo dlouhodobá imunosupresivní terapie (glukokortikoidy, cyklosporin A, azathioprin...) † definováno jako hemoglobin pod 9,2 g/L a/nebo počet leukocytů ≤ 5 × 10 ⁹ /L a/nebo počet destiček ≤ 110 × 10 ⁹ /L	

Nálezy podporující diagnózu HLH: pleocytóza (mononukleární) a/nebo zvýšení bílkoviny v liquoru, histologický obraz chronické hepatitidy, resp. cerebrální meningitidy, lymfadenomegalie, žloutenka a/nebo elevace aktivity transamináz, laktátdehydrogenázy, otoky, kožní exantém, hypoproteinemie, hyponatremie, zvýšení poměru VLDL/HDL.

Morfologický průkaz hemofagocytózy je nespecifický, lze jej najít u dalších kriticky nemocných pacientů bez HLH a pomůže jen v případech se silným klinickým podezřením. Nicméně závěr HLH bez morfologického nálezu hemofagocytózy je třeba dělat opatrně a event. odběr materiálu opakovat. Prevalence morfologického nálezu hemofagocytózy v aspirátu kostní dřeni osciluje mezi 25 a 100 %