

Sepse – mimikry HLH

Michaela Richtrová

Klinika dětské anesteziologie a resuscitace

Lékařská fakulta, Masarykova univerzita

Brno

Fakultní nemocnice Brno

Kazuistika 1 – dívka, věk 10 měsíců

RA: rodiče zdraví, sestra r. 2008 zdráva

OA: gravidita bez komplikací, por. hm. 3300g

Po narození dg. vrozená toxoplazmóza

Panhypopituitarismus

V-P shunt pro postinfekční hydrocefalus

V novorozeneckém věku prodělán sekundární HLH

FA: Rovamycine, Minirin, Hydrocortison, Phenaemaletten, Letrox

Doposud zdráva, bez známek infektu.

Ráno náhle porucha vědomí, třes, křeče, febrilie 38,6, promodrání.

Volána RZP – aplikován Diazepam 5 mg per rect –ad KDAR.

Stav při přijetí:

Celkový stav: Porucha vědomí GCS 8, zornice ve stř. mydriáze, bez FR, spontánně ventilující, prošedlá, záškuby HKK, febrilie 38,6

Oběh: AS 230/min., MAP 50, studená periferie, kapilární návrat nad 5 sek.

Břicho: měkké, prohmatné, játra 2 cm přes oblouk

Po přijetí na KDAR – 1. den

Klinický stav: UPV, nutnost podpory oběhu katecholaminy, oběhová nestabilita, febrilie, křeče

Laboratorní hodnoty: Na: 159 ALT: 2,1 AST: 3,4 Osmol: 350

Laktát: 7.15 CRP: pod 1 Presepsin: 2244

KO: Hb 134 Tr 300 Leu 37

Koagulace: v normě

CSF: mono 5 laktát 7,7

Odeslány hemokultury, serologie hepatitid, CMV, EBV, stolice na obligátní střevní patogeny

Vstupní diagnostika

CT mozku: bez nové patologie, nález stacionární

RTG plic: bez patologie

UZ břicha: játra normální echogenity, hraniční velikost (1,5 cm přes oblouk), ledviny bez patologie

EEG: bed side bez patologie

Léčba suspektního septického šoku

2. den

Klinický stav: nadále oběhově nestabilní, napojena na LiDCO, oligurie až anurie – nutnost CRRT- CVVHD s CiCa antikoagulací

Laboratorní hodnoty: Na: 149 ALT: 6,5 AST: 9,7 Osmol: 332

Laktát: 3,2 CRP: 5 Presepsin: 1836

KO: Hb 80 Tr 70 Leu 24

Koagulace: Fbg: 0,44 INR: 4,4 ATIII: 37

Ferritin: 4000 LD: 74

Multioborové konzilium: hematolog, onkolog, lékař KDAR

Vysloveno podezření na relaps HLH

Konfirmace HLH (?)

Aspirace kostní dřeně – jasné známky hemofagocytózy

Cytopenie ve 2 řadách

Ferritin nad 500

Hypofibrinogenemie

(zvýšení TAG nastupuje později)...

Vzhledem ke kritickému stavu zahájení léčby dle **EURO HIT HLH 2011**

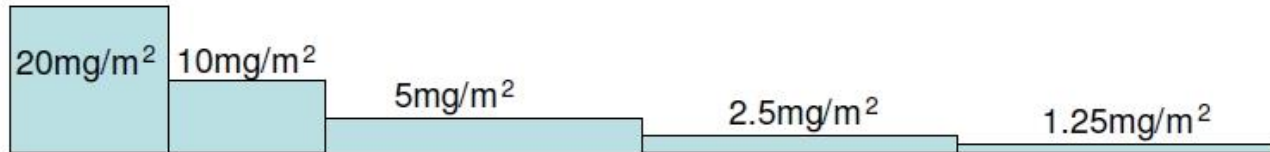
EURO-HIT-HLH OUTLINE INITIAL THERAPY

Induction:

ATG



Dex



Etoposide



IT MTX/PDN
(CNS+ only)



7 14 21 28 35 42 49 56*
(Week 8)

Day

EURO-HIT-HLH

European cooperative pilot study for testing
Hybrid Immunotherapy for
Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

PROTOCOL CHAIRPERSON
Mauro Arico, MD

Vývoj laboratorních parametrů během léčby

ATG

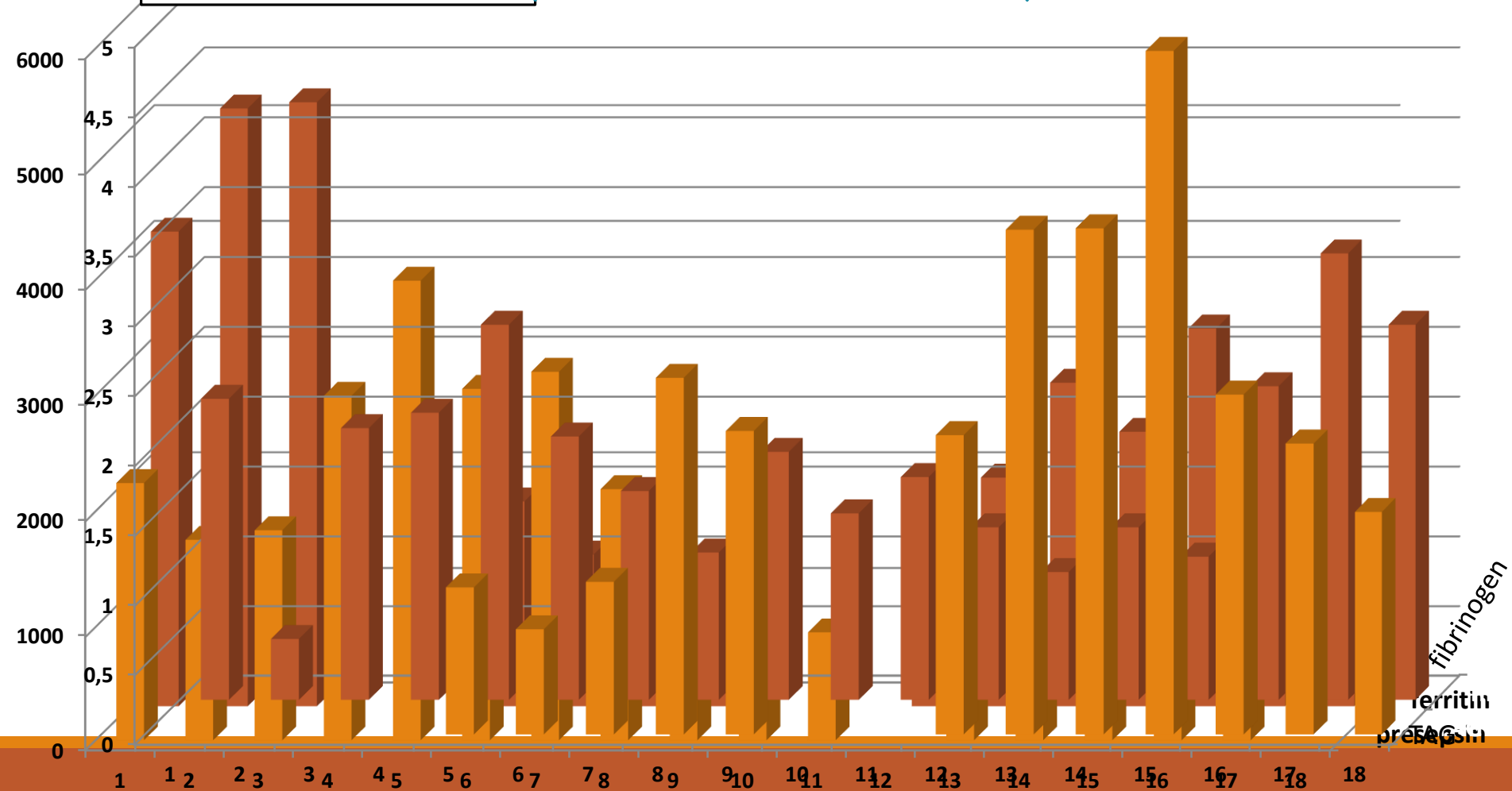
Dex 20 mg/m²

10 mg/m²

5 mg/m²

Etoposide

MTX/PDN i.t.





HLH – hemofagocytující lymfohistiocytóza

Heterogenní skupina onemocnění na podkladě vrozené nebo získané poruchy imunitního systému

Aktivace a nekontrolovaná proliferace T-lymfocytů a makrofágů

Funkce cytotoxických T-lymfocytů a NK buněk narušena

Nadměrná sekrece cytokinů a hemofagocytární aktivita makrofágů v lymforetikulárním systému a CNS – klinické a laboratorní příznaky

Nastupuje multiorgánové selhání, často s fatálním koncem

Dělení HLH syndromu

Table 1
HLH Subtypes and Their Genetic Defects^{2,10}

HLH Subtype	Genetic HLH			
	Gene/Protein	Function	Location	% of Familial Cases ⁷⁰
FHL1	Unknown	Unknown	9q21.3-locus 6	~10 ¹⁰
FHL2	<i>PF11</i> /perforin 1	Cell lysis, membrane pore formation	10q21-22	20-50
FHL3	<i>UNC13D</i> /Munc 13-4	Cytolytic granule exocytosis	17q25	~23
FHL4	<i>STX11</i> /syntaxin 11	Intracellular vesicle trafficking	6q24	~1
FHL5	<i>STXB2</i> /syntaxin binding protein 2 or <i>UNC18B</i>	Intracellular vesicle trafficking	19p13	Unknown
Griscelli syndrome type 2	<i>RAB27A</i> /Rab27a	Vesicle docking on microtubules	15q21	
Chédiak-Higashi syndrome	<i>LYST</i>	Vesicle maturation and sorting	1q42.1-q42.2	
Hermansky-Pudlak syndrome type 2	<i>AP3B1</i>	Encoding β subunit of AP3, vesicle maturation and transport	5q14.1	
XLP type 1	<i>SH2D2A</i> /SAP protein	Polarization of cytolytic granules for transport to the immunological synapse	Xp25	
XLP type 2	<i>BIRC4</i> /XIAP protein	Unclear	Xp25	

XLP, X-linked proliferative syndrome.

Table 2
HLH Subtypes and Common Disease Associations

Infection	Reported Associations
Viral	Herpesviruses (EBV, CMV, HHV-8, HSV), HIV, HTLV, adenovirus, HAV, HBV, HCV, measles, mumps, rubella, dengue, hantavirus, parvovirus B19, enterovirus, influenza
Bacterial	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Campylobacter</i> spp, <i>Fusobacterium</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp, <i>Chlamydia</i> spp, <i>Legionella</i> spp, <i>Salmonella typhi</i> , <i>Rickettsia</i> spp, <i>Brucella</i> spp, <i>Ehrlichia</i> spp, <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Fungal	<i>Candida</i> spp, <i>Cryptococcus</i> spp, <i>Pneumocystis</i> spp, <i>Histoplasma</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp, <i>Fusarium</i> spp
Parasitic	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Plasmodium vivax</i> , <u><i>Toxoplasma</i> spp</u> , <i>Babesia</i> spp, <i>Strongyloides</i> spp, <i>Leishmania</i> spp
Malignancy	
Hematologic	Peripheral T-cell/NK-cell lymphomas, ALCL, ALL, Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, acute erythroid leukemia
Nonhematologic	Prostate and lung cancer, hepatocellular carcinoma
MAS	Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, Kawasaki disease, systemic lupus erythematosus, seronegative spondyloarthropathies

ALCL, anaplastic large-cell lymphoma; ALL, acute lymphocytic leukemia; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HHV-8, human herpesvirus 8; HIV, human immunodeficiency virus; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; HSV, herpes simplex virus; HTLV, human T-lymphotropic virus; MAS, macrophage activation syndrome; NK, natural killer.

Rozpoznání HLH – nelehký úkol



Včasné rozpoznání je klíčové, zároveň velmi složité

Symptomy jsou nespecifické,
onemocnění je často
poddiagnostikováno

Konfirmace suspektního HLH svízelná

Klinické příznaky

Nevysvětlitelný náhlý nástup SIRS, včetně:

- ✓ Horečky
- ✓ Schvácenosti
- ✓ Hepatosplenomegálie
- Ikteru
- Generalizované lymfadenopatie
- ✓ Cytopenie

65% dětí nespecifický exantém, často morbiliformní

- ✓ 75% dětí CNS příznaky (křeče, meningitida, encefalopatie, ataxie, hemiplegie...)

Laboratorní nález

- ✓ Cytopenie (alespoň ve 2 krevních řadách)
- ✓ Hypofibrinogenemie
- ✓ Významné zvýšení hladiny ferritinu
- ✓ Hypertriglyceridemie
- ✓ Hyperbilirubinemie, zvýšení ALT, AST, LD
- ✓ 50% dětí zvýšený počet buněk, zvýšená hladina bílkoviny v CSF

Histopatologický nález v kostní dřeni:

Zvýšené množství
hemofagocytujících
makrofágů

Často myeloidní a
erytroidní hypoplasie

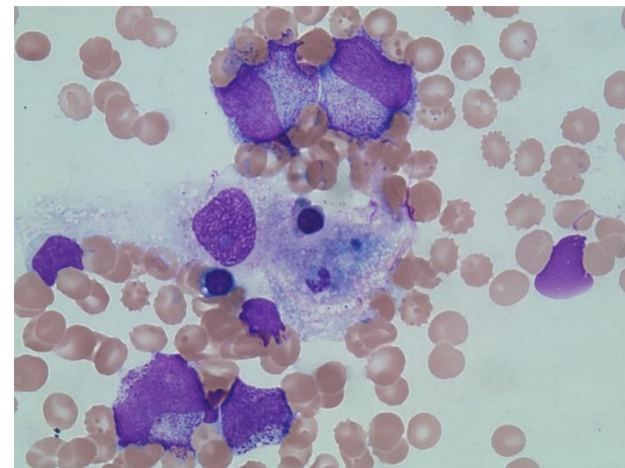
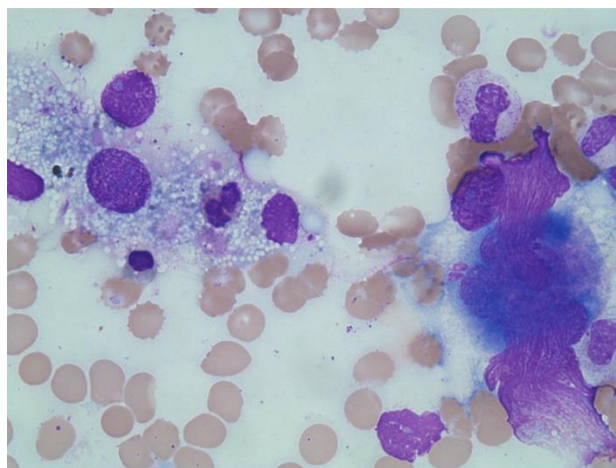
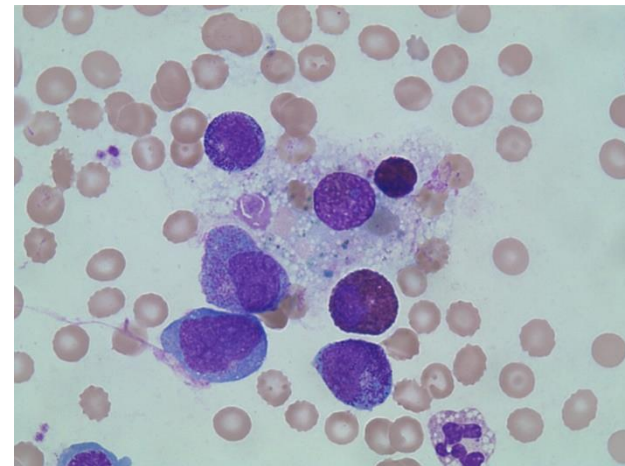
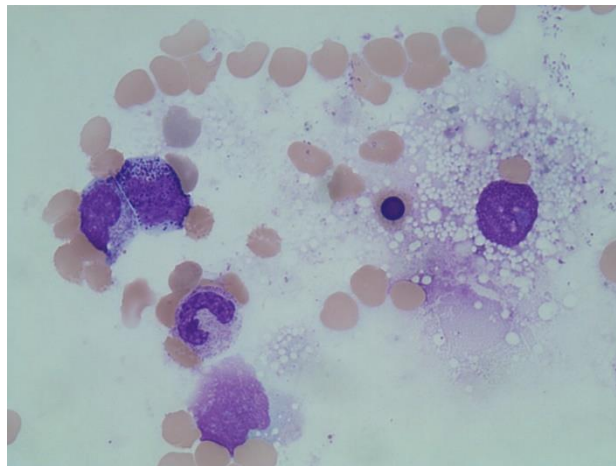


TABLE 1. Diagnostic criteria for HLH*

The diagnosis of HLH may be established by: **

1. A molecular diagnosis consistent with HLH (e.g. pathologic mutations of PRF1, UNC13D, STXBP2, RAB27A, STX11, SH2D1A, or BIRC4 are identified)

-OR-

2. Five out of the eight criteria listed below are fulfilled:

- Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
- Splenomegaly
- Cytopenias (affecting at least 2 of 3 lineages in the peripheral blood):
 - Hemoglobin $< 9 \text{ g/dl}$ (in infants < 4 weeks: hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$)
 - Platelets $< 100.000/\mu\text{l}$
 - Neutrophils $< 1.000/\mu\text{l}$
- Hypertriglyceridemia (fasting, $\geq 265 \text{ mg/dl}$, $\equiv 3 \text{ mmol/l}$) and/or hypofibrinogenemia ($\leq 150 \text{ mg/dl}$)
- Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes or liver
- Low or absent NK-cell activity
- Ferritin $> 500 \text{ ng/ml}$
- Soluble CD25 (soluble IL-2 receptor) $\geq 2400 \text{ U/ml}$

* adapted from Henter et al (8)

** Additionally, in the case of familial HLH, no evidence of malignancy should be apparent.

Diagnostická kritéria dle EURO HIT HLH 2011

Léčba

Suprese nadměrné imunitní odpovědi – imunosupresiva

+

V případě primární HLH transplantace kostní dřeně

**V případě sekundární HLH léčba spouštěcího mechanismu
(infekce, malignita, autoimunitní onemocnění)**

Kazuistika 2 - dívka, věk 27 dní

Doposud zdravý novorozenec zdravých rodičů

Přivezena RZP od OL

Ikterická, výrazně vpadlá VF, plačící, prošedlá, hypotermní (34,5stC)

Výrazná hepatomegalie, krvácení z konečníku, krvácení z vpichů

Rychlý nástup šokového stavu, bez reakce na katecholaminy a tekutiny

Progrese krvácení z konečníku a trachey

Přes veškerou léčbu (katecholaminy, tekutinová res., ERD 0, FFP, Novoseven...) včetně resuscitace, exitus letalis během dvou hodin

Laboratoř: pH 6,5 Lakt 21 Gly 0,9 ALT 20 AST 82 Bil 42 Alb 12 CRP 20,4

Hb 58 Trb 8 INR neměřitelné

Pitevni zpráva

Hepatomegalie, splenomegalie

Výpotky v tělních dutinách

Ikterus

Lymfadenopatie

Játra: obraz „chronické hepatitidy“, centrolobulární nekrózy hepatocytů, hojné hypertrofické hemofagocytující histiocyty

Vysloveno podezření na primární HLH

Výsledky genetiky

Molekulárně- genetické vyšetření ze zamražené tkáně jater a svalu, genetické vyšetření rodiny (**25% pravděpodobnost onemocnění u dalšího potomka**)

Výsledek: 2 heterozygotní mutace genu pro perforin – FLH (c214AC-otcovská, c185-195delACACACAAAGG-mateřská)

2. případ FHLH s mutací PRF1 diagnostikován v ČR

Při další graviditě prenatální diagnostika plodu (poprvé v ČR) prokázala pouze asymptomatické přenašečství

Porozeno zdravé dítě

Závěr:

Na HLH syndrom pomyslet

Časná diagnostika (velmi obtížné – chybí specifické příznaky, složitá dg kritéria)

Promptní zahájení léčby (i přes ni prognóza velmi nepříznivá)





Děkuji za pozornost