

# EBV – indukovaná sekundárna hemofagocytujúca lymfohistiocytóza a hemoragická horúčka s renálnym syndrómom – kazuistika a prehľad literatúry

Koky T., Treľo F., Lešková L., Dražilová S., Jarčuška P.

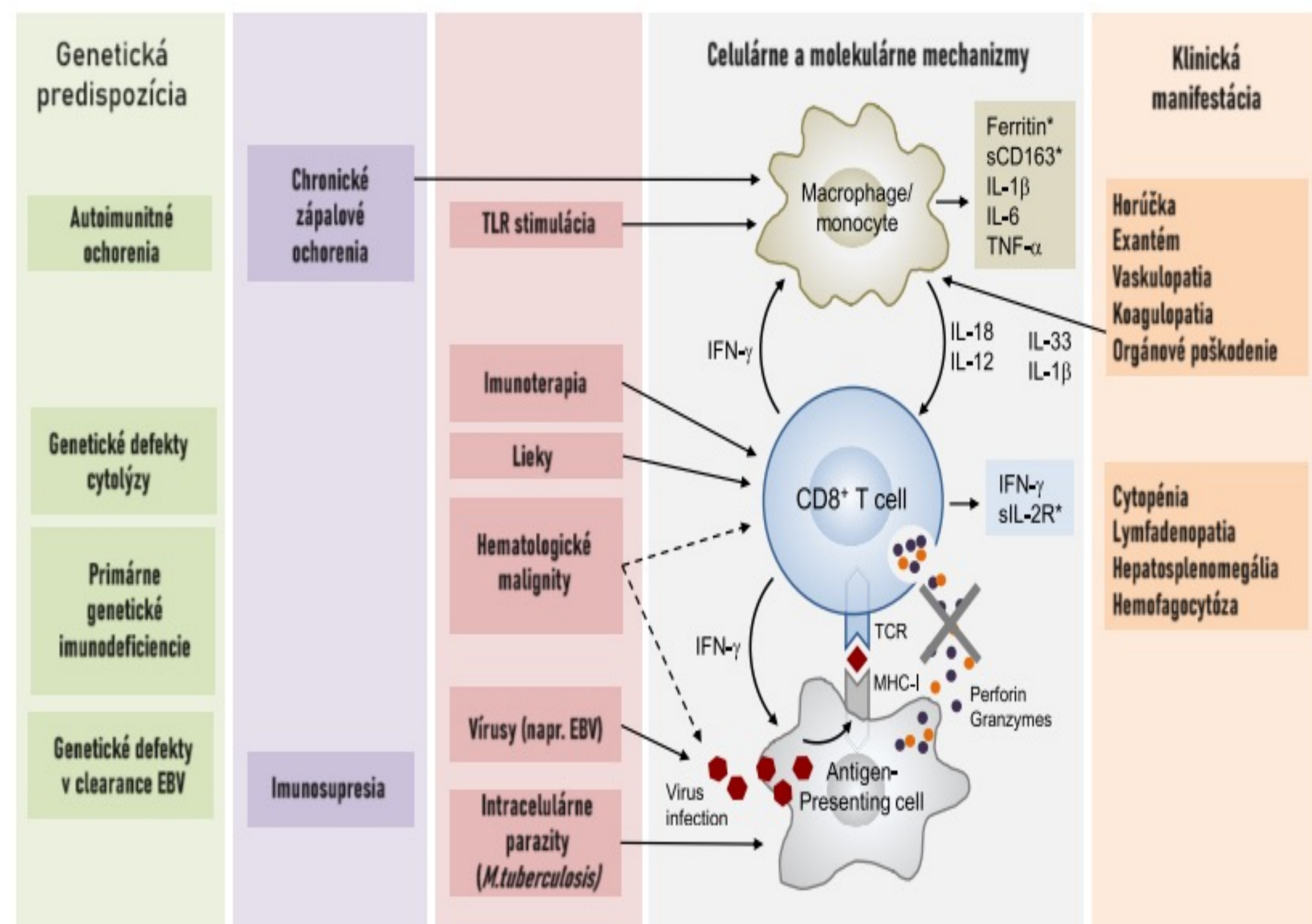
II. Interná klinika UNLP a LF UPJŠ, Košice

Klinika hematológie a onkohematológie UNLP a UPJŠ LF, Košice



## Hemofagocytujúca lymfohistiocytóza

Hemofagocytujúca lymfohistiocytóza (HLH) predstavuje zriedkavý, život ohrozujúci imunologický syndróm charakterizovaný nekontrolovanou aktiváciou cytotoxických lymfocytov a makrofágov, ktorý vedie k cytokínmi – mediovaneému poškodeniu tkaniva a dysfunkcii viacerých orgánov. Interferón-gamma (IFN-g), interleukín (IL)-1b a IL-18 sa zdajú byť kľúčovými mediátormi imunopatológie HLH.



## Diagnostické kritériá HLH

A. Molekulárny dôkaz HLH

B. Splnenie aspoň 5 z 8 nasledujúcich kritérií:

1. Horúčka
2. Splenomegália
3. Cytopenia postihujúca aspoň 2 línie v periférnej krvi (HBG <10g/dcl, PLT <100x10<sup>9</sup>/l, Neu <1x10<sup>9</sup>/l)
4. Hypertriacylglyceridémia > 3mmol/l alebo hypofibrinogénia < 1,5g/l
5. Hemofagocytóza v kostnej dreni, slezine, pečeni alebo lymfatických uzlinách
6. Nízka alebo absentujúca aktivita Natural killer buniek
7. Feritín > 500ug/l
8. Solubilný CD25 (IL-2R) > 2400 U/ml (6)

## Delenie HLH

Primárna (geneticky podmienená) HLH

- Mutácie génov *PRF* (*FHLH2*), *UNC13D* (*FHLH3*), *STX11* (*FHLH4*), *STXBP2* (*FHLH5*)

Sekundárna HLH

- Vírusy - *EBV*, *CMV*, *HIV*, *HSV*, *SARS-CoV2*, *Parvovirus B19*
- Hematologické malignity – leukémie, lymfómy
- Autoimunitné/reumatologické ochorenia
- Iné – TBC, leishmanióza, malária

## Kazuistika

### 24-ročná pacientka bez signifikantného interného predchorobia

#### Anamnéza

recentné prekonanie infekčnej mononukleózy, febrility, opuchy, ikterus de novo, oligoanúria, makulózny exantém na extenzorových častiach končatín a v oblasti brucha

#### Laboratórne výsledky – vstupne

HBG	11 g/dcl	Bil-T	181,7 mmol/l	CRP	67,4 mg/l
WBC	5,53x10 <sup>9</sup> /l	Bil-D	113,2 mmol/l	PCT	0,47 ug/l
PLT	108x10 <sup>9</sup> /l	CB	49,4 g/l	IL-6	45,54 ng/l
INR	1,00	Alb	23,7 g/l		
Urea	22 mmol/l	AST	3,7 ukat/l		
Krea	529,7 mmol/l	ALT	6,2 ukat/l		
FER	> 10000 ug/l	GMT	15,03 ukat/l		
TAG	7,52 mmol/l	ALP	10,88 ukat/l		

#### Zobrazovacie metódy

USG abdomenu – hepatosplenomegália, generalizovaná lymfadenopatia (cervikálna, hilová bronchiálna, portálna), ascites  
Skiagraf hrudníka – bilaterálny fluidothorax  
TEE – perikardiálny výpotok  
MRCP – vanishing bile duct syndróm

#### Sérológie, imunologické vyšetrenia

Vírusové hepatitidy – nereaktívne  
Ab na štandardné AIH – negat.  
Ab na systémové ochorenia spojiva – negat.  
Leptospira – nereaktívna  
IgG4 – negat.  
Hantavírusy – pozit.

#### PCR vyšetrenia

CMV DNA – negat. EBV DNA – prítomná virémia s klesajúcou tendenciou

#### Ďalší priebeh hospitalizácie a liečba

AKIN – dočasná eliminačná liečba

Prehĺbenie bicytopenie do pancytopenie s ťažkou leukopéniou – Filgrastim s.c. a realizácia trepanobiopsie kostnej drene  
EBV – aciklovir

#### Trepanobiopsia kostnej drene

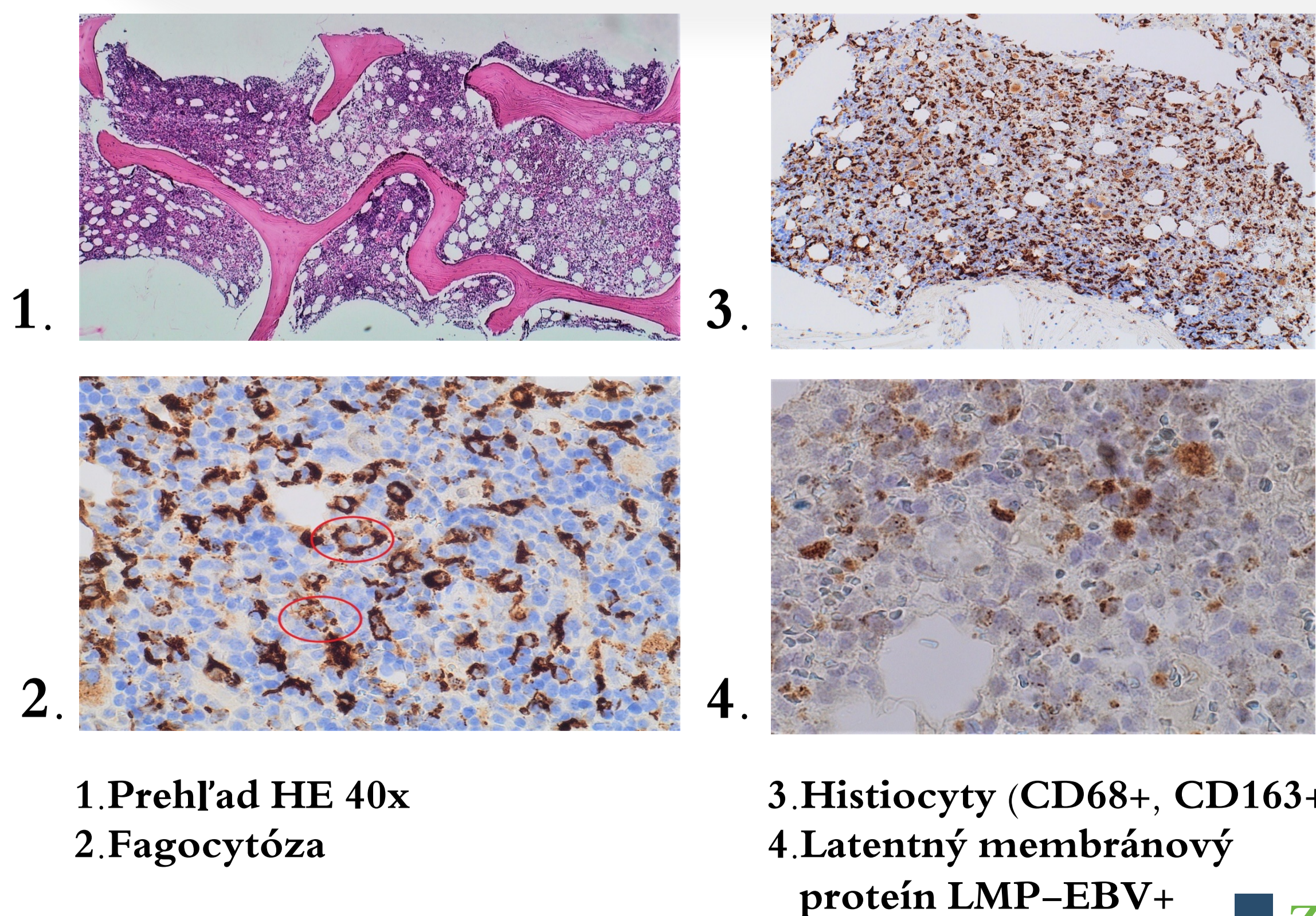
Nález výraznej lymfohistiocytovovej proliferácie tvorenej takmer výlučne T-lymfocytmi (CD3+, CD56-, granzým B sčasti+, LMP-EBV+ v malej časti buniek) bez účasti B-buniek (CD20-), ktoré sú nakopené v zhlukoch aj rozptýlené a sú sprevádzané početnými histiocytmi (CD68+, CD163+) bez tvorby granulómov, vykazujúcimi diskkrétne známky hemofagocytózy, pričom jej rozsah je prinajmenej 30%

#### Protokolárna liečba HLH

Liečba dexametazónom, možná je aj liečba etopozidom

#### Výsledky liečby

- Ústup subjektívnych ťažkostí pacientky
- Ukončenie eliminačnej liečby, úprava renálnych parametrov ad integrum
- Vymiznutie makulózneho exantému a výpotkov
- Normalizácia hladín celkových bielkovín, albumínu, hepatálnych enzýmov
- Pokles zápalových parametrov
- Pokles feritínu a triacylglycerolov



1. Prehľad HE 40x  
2. Fagocytóza

3. Histiocyty (CD68+, CD163+)  
4. Latentný membránový proteín LMP-EBV+

## Záver

Za obrazom akútneho hepatálneho poškodenia sa môže schovávať aj raritné ochorenie, akým je EBV – indukovaná hemofagocytujúca lymfohistiocytóza a hantavírusová infekcia. Ochorenie má stále vysokú mortalitu a iba včasná diagnostika a následná imunosupresívna liečba môže zlepšiť prognózu pacienta.

## Referencie

1. Griffin G, Sheno S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. august 2020;34(4):101515
2. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Sucak GT. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. Rheumatol Int. január 2021;41(1):7-18.
3. Henter J, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatric Blood & Cancer. február 2007;48(2):124-31.
4. Tariq M, Kim DM. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Literature Review, Epidemiology, Clinical Picture and Pathogenesis. Infect Chemother. 2022;54(1):1.
5. Wang M, Wang J, Wang T, Li J, Hui L, Ha X. Thrombocytopenia as a Predictor of Severe Acute Kidney Injury in Patients with Hantaan Virus Infections. Li Q, editor. PLoS ONE. 02. január 2013;8(1):e53236.
6. De Smet MAJ, Bogaert S, Schauwvlieghe A, Dendooven A, Depuydt P, Druwé P. Case report: Hemorrhagic fever with renal syndrome presenting as hemophagocytic lymphohistiocytosis. Front Med. 12. december 2022;9:1096900.

### Dynamika laboratórných parametrov počas liečby

