

Protrahovaný febrilní stav

J. Novák

V květnu 2011 tehdy 55letá pacientka s anamnézou B-lymfoproliferace ve sledování hematologické ambulance od roku 2008 (strategie watch and wait) byla poprvé přijata na naše interní oddělení pro febrilní stav. Během pobytu zjištěna dle USG břicha progresie retroperitoneální lymfadenopatie bez známek periferní lymfadenopatie, v laboratorních testech autoimunní hemolýza, suspekce na progresi onemocnění, po domluvě s ošetřujícím hematologem indikováno zahájení kortikoterapie s překladem na jejich oddělení.

Pacientka dále přešetřena, dle dostupných vyšetření uzavřeno jako B-lymfoproliferace, nejspíše typu SLL/CLL s nodulární infiltrací kostní dřene, klinického stadia IV.B. dle Ann-Arbor klasifikace, s nutností zahájení chemoimunoterapie v režimu R-FE čtyři cykly od 6/2011 do 8/2011.

V lednu 2012 přešetřena s konstatováním kompletní remise.

7/2015 nově lymfadenomegalie v levé nadklíčkové oblasti, provedena exstirpace, malignita neprokázána.

10/2015 přijata na interní oddělení pro febrilní stav na podkladě pneumonie vpravo, v krevním obraze vstupně pancytopenie (pacientka předtím recentně neabsolvovala cytostatickou terapii). I přes trojkombinační ATB terapii trvaly septické teploty se schváceností a slabostí pacientky, v laboratoři byl sice patrný pokles zánětlivých markerů, ale v krevním obraze přetrvávala pancytopenie. Bylo vyjádřeno podezření na relaps hematologického onemocnění, po domluvě přeložena na hematologické oddělení, před překladem dle jejich doporučení byla zahájena léčba kortikoidy ve vysokých dávkách s velmi dobrou klinickou odpovědí. Při pobytu na hematologickém oddělení provedena kontrolní trepanobiopsie bez průkazu infiltrace kostní dřene, avšak dle PET/MR vyšetření (12/2015) suspekce na relaps hematologické malignity, v mediastinu, v plicních hlech a mezenteriu nález vysoce metabolicky aktivních uzlin, v diferenciální diagnostice by se mohlo jednat o sarkoidózu (málo pravděpodobné), jako vedlejší nález kolitida tračnicku a terminálního ilea s prosáknutím stěny, koloskopie neprovedena vzhledem k negativnímu postoji pacientky. Vzhledem k mediastinální lymfadenopatii provedena exstirpace mediastinální uzliny při mediastinoskopii,

histologické vyšetření s nálezem granulomatózně nekrotizujícího až purulentního zánětu, PCR vyšetření uzlin na mykobakteria a bakterie způsobující granulomatozní zánět negativní, lymfoproliferace neprokázána. Jako vedlejší nález v laboratorních výsledcích patrná významná „imunoparéza“ IgG 1,7g/l, IgA méně než 0,07g/l, IgM méně než 0,04g/l. Pro suspektní sarkoidózu, případně autoimunní proces odeslána na interní ambulanci dle spádu k dovyšetření.

U pacientky dle klinického obrazu a dlouhodobé kortikoterapie je sarkoidóza vysoce nepravděpodobná, přesto doplněna hladina sérového angiotensin-konvertujícího enzymu (v chronické medikaci nebyl přítomen inhibitor ACE) bez zvýšení, odpad Ca^{2+} v moči za 24 hod. nezvýšen, oční vyšetření bez nálezů obrazu typického pro sarkoidózu.

Stran hypogammaglobulinémie – dle dohledatelných laboratorních vyšetření v roce 2011 před zahájením chemoimunoterapie hladiny imunoglobulinů IgG 6,6 g/l, IgA 0,6 g/l, IgM 0,2 g/l. Pacientka měla již hraničně snížené imunoglobuliny před zahájením terapie. V úvahu mohla připadat počínající fáze CVID (ale neznali jsme výsledky specifických protilátek - např. tetanus) prohloubená chemoimunoterapií, pak by asi úplně nešlo vyloučit ani podíl autoimunity na rozvoji pancytopenie 10/2015 (i vzhledem k dobrému efektu kortikosteroidů) anebo sekundární hypogammaglobulinémie v terénu B-lymfoproliferace prohloubená rituximabem, jež více pravděpodobná (deplece B lymfocytů může trvat i několik let, i po obnovení počtu B lymfocytů může přetrvávat jejich funkční porucha). Každopádně i bez znalosti výsledků specifických protilátek při poklesu pod 2 g/l IgG v séru byla u pacientky indikována substituční imunoglobulinová terapie s titrací dávky na 20 g IVIG po 3 týdnech, avšak bez klinické odezvy. U pacientky nadále trvaly téměř denní febrilní špičky v odpoledních hodinách až 40°Celsia dobře reagující na paracetamol od 1/2016 do 5/2016 (nabízené hospitalizace byly odmítnuty), v 5/2016 hospitalizace na interním oddělení pro vyčerpanost pro přetrvávající febrilní špičky.

Vzhledem k nálezu obrazu kolitidy tračnicku a terminálního ilea dle MR/PRT provedeno rektoskopické vyšetření s biopsií k vyloučení CMV kolitidy (pacientka nadále odmítala koloskopické vyšetření), histologicky nepříznačný zánět sliznice tlustého střeva nejasné etiologie, imunohistochemicky průkaz CMV byl negativní. PCR vyšetření na CMV v krvi a plazmě negativní, tak jako detekce ostatních herpetických virů. PPD test anreaktivní, Quantiferon test negativní. Opakovaná mikrobiologická vyšetření byla kultivačně negativní, echokardio-

grafické vyšetření neprokazuje přítomnost vegetací na chlopenním aparátu. Indikováno kontrolní MR/PET vyšetření (6/2016) s přetrvávajícími vysoce metabolicky aktivními lymfatickými uzlinami v mediastinu, v plicních hledech, v mezenteriu, nově v retroperitoneu a presakrálně. Proti minulému vyšetření uzliny v progresi počtu v podbrániční oblasti, u některých uzlin zejména v mediastinu došlo k parciálnímu poklesu metabolické aktivity. Splenomegalie s mnohočetnými ložisky, proti minulému vyšetření ve výrazné progresi. Pleurální výpotek vlevo. Dle Deauvillské klasifikace šlo nález hodnotit jako stupeň 5. Pacientka na vlastní žádost dimittována do domácího prostředí.

7/2016 rehospitalizace na interním oddělení pro stále trvající febrilní špičky, nově se objevily průjmy. Na vstupní ekg křivce napřímení ST úseku ve svodech V2-5 s plochou inverzí vlny T ve svodech I, aVL, klinicky asymptomatická. Dle echokardiografického vyšetření porucha kinetiky v oblasti hrotu, šlo uvažovat o stresové kardiomyopatii Tako-Tsubo, uložena na JIP oddělení.

Na skiagramu hrudníku infiltrace vpravo, vysoké zánětlivé parametry - v.s. nosokomiální pneumonie, nasazen ciprofloxacin. Pro trvající průjem vyšetřena stolice na clostridiový antigen, jež negativní. Ve výtěru z krku hojně *Candida albicans*, nasazen itraconazol. Ve výtěru z nosu a v moči zjištěn nově kultivačně meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*. V kontrolní laboratoři opět zhoršení zánětlivých parametrů, zvýšení frekvence průjmů, při kontrole ve stolici průkaz antigenu *Clostridium difficile*, po domluvě s ATB střediskem indikován meropenem a entizol. Pacientka opakovaně konzultována na vyšších pracovištích, infekční a hematologické kliniky (z oslovených

čtyř infekčních klinik reagovala pouze jedna, ze tří hematologických všechny s doporučením vyloučení autoimunity a provedení kontrolního odběru uzliny). Autoimunní onemocnění velmi nepravděpodobné, pacientka na vysokých dávkách kortikoidů, bez klinických projevů autoimunního procesu, laboratorní diagnostika nemožná vzhledem k těžké imunoparézě (minimální, resp. nulová protilátková odpověď), tak jako serologická vyšetření na infekční agens, MR/PET neprokazovalo vaskulitidu. Kontrolní odběr mediastinálních uzlin nebylo možné provést vzhledem k celkovému stavu pacientky. V polovině července 2016 ve večerních hodinách kruté bolesti v zádech v oblasti dolních žeber a břicha. Fyzikálně břicho přizvednuté, dle nativního snímku břicha patrné pneumoperitoneum, přeložena na chirurgickou JIP. Urgentně operována, v dutině břišní difúzní hnisavá peritonitida, nekrosa střešní stěny sigmatu s perforací. Provedena Hartmannova resekce postiženého úseku sigmoidea s terminální sigmoideostomií. Při komplexní intenzivní léčbě byl pooperační průběh zpočátku příznivý, operační rána se hojila per primam, obnovila se střešní pasáž. Histologický nález odpovídal cytomegalovirové kolitidě s perforací stěny střešní, zahájena terapie ganciklovirem. Po přechodně příznivém průběhu se stav začal opět zhoršovat, v klinickém a laboratorním obraze známky multiorgánového selhávání, i přes intenzivní terapii došlo k exitu letalis.

Sekční nález neprokázal relaps hematologické malignity ani tuberkulózu a příčinou smrti stanoven chronický septický stav na podkladě prolongované cytomegalovirové infekce. Zajímavý nález odhalen na slezině, kde mnohočetná ložiska (dle MR/PET) definována jako mnohočetné abscesy.