

ZVĚTŠENÍ LYMFATICKÝCH UZLIN U DĚTÍ - II. ČÁST

Doc. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

Dětská klinika FN a LFUP Olomouc

V práci je podán přehled nejčastějších příčin generalizované lymfadenopatie dětského věku se zaměřením na infekční a neinfekční etiologii. Je diskutována častá asociace generalizovaného zvětšení mizních uzlin a projevy systémové infekce. Autor předkládá doporučený algoritmus vyšetření u dítěte s generalizovanou lymfadenopatií.

Klíčová slova: generalizovaná lymfadenopatie u dětí, nejčastější příčiny, doporučený algoritmus vyšetření.

Generalizovaná lymfadenopatie

Generalizovaná lymfadenopatie je charakterizovaná jako zvětšení dvou nebo více nesousedících regionů lymfatických uzlin. Přítomna může být i hepatosplenomegalie. Generalizovaná lymfadenopatie bývá často projevem systémové infekce. Dalšími příčinami mohou být autoimunitní choroby, stavy hypersenzitivity, lékové reakce, nádory, střádavé nemoci, endokrinopatie, ale i jiné příčiny (Tabulka 1).

Tabulka 1. Etiologie generalizované lymfadenopatie

INFEKCE	– Virová – Bakteriální – Plísňová – Protozoární
AUTOIMUNITNÍ CHOROBY	– Juvenilní idiopatická artritida – Systémový lupus erythematos – Autoimunitní hemolytická anemie
HYPERSENZITIVNÍ STAVY	– Sérová nemoc – Lékové reakce
NÁDORY	– Hodgkinova choroba – Nehodgkinský maligní lymfom – Metastázy nádorů do mizních uzlin – Akutní leukémie – Neuroblastom – Maligní histiocytózy z Langerhansových buněk
STŘÁDAVÉ CHOROBY	– Niemannova-Pickova nemoc – Gaucherova choroba
ENDOKRINNÍ CHOROBY	– Hypertyreóza – Adrenální insuficience
JINÉ PŘÍČINY	– Chronická granulomatóza – Sarkoidóza

Epidemiologie

Lymfatická tkáň dosahuje v průběhu časného školního období vrcholu svého rozvoje a nodální odpověď k různým stimulům je velmi rychlá a v porovnání s dospělými i velmi plodná. Nejčastější příčinou zvětšení lymfatických uzlin je infekce. Virová infekce je častější příčinou generalizované lymfadenopatie než jiný typ infekce. Pro mnoho rodičů přináší zvětšení mizních uzlin obavu z nádorového onemocnění a jejich strach je opouští, až když je potvrzen jejich infekční původ. Generalizovaná lymfadenopatie je provázena dalšími nálezy, které získáme z anamnézy, fyzikálním a laboratorním vyšetřením, které mohou přispět k správné diagnóze.

Patogeneze

Systémová virová infekce je nejčastější příčinou difúzní lymfadenopatie u dětí. Po počátečním vniknutí virů orál-

ní nebo respirační cestou se infekce dostane do nosohltanu nebo do trávicího traktu. V průběhu jednoho dne se infekce rozšíří do regionálních mizních uzlin a antigenní stimulace, která vede k lymfoidní hyperplazii je příčinou lymfadenopatie. Přibližně třetí den, v průběhu menší virémie, dochází k postižení sekundárních orgánů. Virová multiplikace v těchto místech se shoduje s počátkem klinických příznaků. Větší virémie probíhá v období, kdy jsou infikovány sekundární orgány, obvykle od 3.–7. dne infekce (období generalizované lymfadenopatie). Odeznění virémie s pravou klinických příznaků je pozorováno současně s vytvořením specifických sérových protilátek.

Na rozdíl od virové infekce, kterou častou provází, je generalizovaná lymfadenopatie při bakteriální infekci spíše raritou. Bakteriální infekce, při kterých je původce infekce přenášen krví, může příležitostně způsobit generalizovanou lymfadenopatii. U těchto chorobných stavů však ke zvětšení mizních uzlin dochází nejenom v důsledku lymfoidní hyperplazie a tvorby protilátek, ale i následnou invazí polymorfonukleárních leukocytů.

Infekční příčinou generalizované lymfadenopatie mohou být různé virové, bakteriální, plísňové a protozoární agens.

Tabulka 2. Infekční příčiny generalizované lymfadenopatie

VIROVÉ	Zarděnky Inf. mononukleóza Cytomegalovirus HIV Hepatitida A-E Plané neštovice Adenovirus
BAKTERIÁLNÍ	Septikémie Endokarditida Brucelóza TBC Leptospiroza
PLÍŠŇOVÉ	
PROTOZOÁRNÍ	Toxoplazmóza

Symptomy a klinická manifestace

Virová infekce vede obvykle jen k měkké a mírně bolestivé lymfadenopatii. Ostatní příznaky, které jsou specifické pro konkrétní virus, napomáhají k určení správné diagnózy. Bakteriální infekce může být příčinou obrovského, bolestivého a teplého zvětšení mizní uzliny s výrazným zarudnutím přilehlé kůže. Tyto uzliny mohou zůstat odděleně nebo mohou společně vytvářet tzv. pakety. Občas uzli-

ny zhnisají a spontánně se vyprázdňují (perforují). Při infekci s plísňovým nebo mykobakteriálním (atypické mykobakterie) původem mívá lymfadenopatie obvykle chronický charakter a postižené uzliny vykazují granulomatózní typ zánětu.

Fyzikální vyšetření by mělo zahrnout podrobné měření lokalizované lymfadenopatie, posoudit rozsah a charakter postižených uzlin – bolestivost, fluktuaci, pohyblivost nebo přilnavost k přilehlým strukturám. Ostatní fyzikální nálezy, speciálně, hepatosplenomegalie, kožní léze a další příznaky systémového postižení, jsou pro určení správné diagnózy obzvláště velmi významné.

Diagnóza

I když je generalizovaná nebo lokalizovaná lymfadenopatie častým problémem, se kterým se v pediatrii setkáváme, určení její příčiny může být obtížné. Diagnostický přístup, který u všech patologických stavů spojených se zvětšením mizních uzlin doporučuje jejich excizi a vede obvykle ke správné diagnóze, nenalezl širší uplatnění. Pečlivou anamnézou a fyzikálním vyšetřením se obvykle dopracujeme ve většině případů ke správné diagnóze i bez zbytečné extirpace zvětšené mizní uzliny, která bývá obvykle předčasně indikována z obavy o nádorový původ.

Diferenční diagnóza

Virové infekce. Virové nemoci způsobují exantém, který je často provázen lymfadenopatií. Častým typickým příznakem **zarděnek** je zvětšení lymfatických uzlin, které pozorujeme nejméně 24 hodin před výsevem vyrážky a trvá obvykle týden i déle. Často jsou postiženy zejména zadní aurikulární, subokcipitální a zadní krční mizní uzliny. Protože žádná jiná nemoc nevede k zvětšení uvedených uzlin, má tento příznak velkou diagnostickou cenu.

Spalničky, které se již prakticky v České republice nevyskytují, bývaly příčinou zvětšení všech lymfatických uzlin. Častěji byly ale postiženy uzliny v oblasti úhlu čelisti a v zadní krční oblasti. Břišní spalničková lymfadenopatie byla příčinou bolesti břicha a postižení sliznice appendixu vedlo k jeho obliteraci a k příznakům apendicitidy.

Mezi další exantemové virové nemoci, u kterých bývá generalizovaná lymfadenopatie průvodním nálezem, zahrnujeme **varicellu** a **adenovirové infekce**.

U tzv. **syndromu mononukleózy** bývá generalizovaná lymfadenopatie považována za jeden z typických klinických příznaků. Další kardinální nálezy zahrnují vysokou horečku, bolest krku (tonsilofaryngitida), únavnost a pocit neklidu. Odhaduje se, že virus Ebsteina-Barrové (EBV) je až v 80–95 % příčinou tohoto syndromu. Mezi další infekce, které jsou obvykle spojeny s klinickou manifestací podobnou mononukleóze (mononucleosis-like), řadíme **cytomegalovirovou infekci** (CMV), **toxoplazmózu**, **adenovirové infekce**, **zarděnky**, **virové hepatitidy** a v posledních letech i **iniciální HIV infekci**.

U infekční mononukleózy zapříčiněné EBV je měkké zvětšení krčních uzlin pokládáno za jeden z charakteristických znaků onemocnění. I když bývají zvětšeny zejména

zadní krční mizní uzliny, postiženy mohou být i jakékoliv jiné. Uzliny bývají volně pohyblivé, bez spontánní bolestivosti, při palpaci cítíme pouze jejich mírné napětí. Hepatomegalie bývá přítomna jen asi v 10–15 % pacientů, zato splenomegalie až u 50 %. Pozitivita heterofilních protilátek, původně popsanych jako aglutininy pro ovčí erythrocyty, je přítomna v 90 % případů. Nespecifické testy na přítomnost heterofilních protilátek zahrnují klasický Paulův-Bunnellův test anebo rychlý aglutinační test na sklíčku. Tyto testy jsou často negativní ve skupině dětí v batolecím věku. Laboratorní diagnostika u těchto dětí využívá specifické testy, které jsou ale finančně náročnější, a proto by rozhodně neměly být řazeny mezi testy skríninkové.

CMV infekce je nejčastější příčinou mononukleózy s negativitou heterofilních protilátek (heterophile-negative mononucleosis). Mononukleóza vyvolaná CMV je klinicky velmi obtížně rozeznatelná od mononukleózy zapříčiněné EBV. CMV infekce často ale následuje po krevních převodech a horečka je velmi často jediným příznakem nemoci při nepřítomnosti dalších typických nálezů. Faryngitida membranózně-exudativního charakteru je typičtější pro CMV původ než EBV. I splenomegalie je častějším průvodním klinickým znakem než u mononukleózy vyvolané EBV. Atypická lymfo/monocytoza je naopak méně intenzivní než u EBV mononukleózy. Diagnóza primární infekce je postavena na základě porovnání positivity sérových (tzv. séropozitivita) protilátek v akutní fázi a v zotavujícím se období. CMV může být izolován z moči, krve, ze steru z ústní sliznice, nebo izolací z infikovaných tkání (mizní uzlina a jiné). Lze jej dobře kultivovat na lidských kulturách z fibroblastů. Když použijeme cytospin v kombinaci s monoklonálními protilátkami proti „early“ antigenu, virus lze detekovat v průběhu 48 hodin. Metody polymerázové řetězové reakce (PCR) nebo stanovení tzv. antigenémie CMV jsou i přes vysokou cenu, využívány stále častěji. Někteří pacienti se po prodělané infekci mohou stát nosičem viru v moči, nosohltanu nebo příležitostně i v krvi po dobu několika měsíců.

Viry hepatitidy mohou být příčinou příznaků připomínajících infekční mononukleózu. Infekce virem hepatitida B může částečně imitovat EBV nebo CMV infekci. Všechny tyto stavy mohou totiž způsobit prolongovanou horečku, žloutenku a hepatitidu s atypickou lymfocytózou. U pacienta se žloutenkou budeme samozřejmě pomýšlet v první řadě na virovou hepatitidu. Na rozdíl od infekce způsobené virem hepatitidy, hodnoty jaterních aminotransferáz u EBV nebo CMV infekce „rostou“ pomalu a jsou relativně nízké.

Primární HIV infekce, příčina syndromu získaného imunodeficitu (AIDS), je často provázena tzv. mononucleosis-like illness, která je charakterizována přetrvávající horečkou, slabostí, bolestí svalů, hlavy, krku, průjemem a makulopapulózní vyrážkou. Lymfadenopatie je pozorována asi u 50 % těchto pacientů. Po odeznění ostatních akutních příznaků může zvětšení mizních uzlin přetrvávat velmi dlouho (generalizovaná lymfadenopatie). Úpravu lymfadenopatie můžeme pozorovat u některých pacientů po 8–20 měsících. Tento průběh však může být pozměněn při-

tomností oportunních infekcí nebo nádorového onemocnění. U dětí s perinatálně získanou HIV infekcí často nacházíme generalizovanou lymfadenopatii současně s jinými nespecifickými nálezy, mezi které zahrnujeme neprospívání, přetrvávající horečku, hepatosplenomegalii, chronickou kandidovou infekci sliznice dutiny ústní a opakovaný nebo chronický průjem.

Bakteriální infekce. Bakteriální infekce, které jsou příčinou generalizované lymfadenopatie, nebývají časté a vyvíjejí se jako následek diseminace infekčních organismů. Bakteriální sepsa nebo septická embolizace často provází bakteriální endokarditidu a jen zřídka může způsobit generalizovanou lymfadenopatii.

Generalizovanou lymfadenopatii pozorujeme u pacientů s brucelózou nebo s leptospirózou v asociaci s dalšími specifickými klinickými symptomy pro tyto nemoci. Fakta o pobytu pacienta v prostředí se zvířaty je klíčem ke správné diagnóze.

Lymfohematogenní diseminace bacilů tuberkulózy u miliární TBC má za následek hepatosplenomegalii a generalizovanou lymfadenopatii u 50 % pacientů. Bakteriální rozsev se může vyvinout jako časná komplikace primární infekce ještě před rozvojem tuberkulinové přecitlivělosti (kožní test) nebo u adolescentů jako následek hematogenního šíření z klinicky němého, i několik let starého ložiska. U většiny z těchto pacientů prokážeme kontakt s infikovanou osobou. Pacient, který měl kontakt s osobou s aktivní tuberkulózou a u kterého pozorujeme některé nespecifické příznaky, by měl být vyšetřen rentgenologicky za účelem vyloučení plicního postižení. Miliární rozsev na rentgenu plic je popisován až u 95 % kojenců a dětí s diseminovanou formou tuberkulózy. Tato forma přináší až 20 % mortalitu, která je velmi často přisuzována opožděné diagnostice i léčbě. Biopsie mizní uzliny a kultivace může být diagnostická a měla by být indikována při přítomnosti každé dlouhotrvající lymfadenopatii nejasné etiologie.

Markantní lymfadenopatie je univerzálním nálezem u pacientů s chronickou granulomatózou, ale i u jiných onemocnění s porušenou baktericidní funkcí mikro/makrofágů. U většiny těchto pacientů dochází v uzlinách k hnisavému zánětu se spontánní zevní drenáží. Rovněž častým příznakem je organomegalie s tvorbou jaterních nebo perihpatálních abscesů.

Protozoární infekce. Klinická manifestace získané toxoplazmózy často připomíná infekční mononukleózu, i když až u 80–90 % lidí infikovaných tímto parazitem proběhne infekce bez klinických příznaků. V případě akutní infekce bývá asymptomatická krční lymfadenopatie častým klinickým projevem. Zvětšena může být jedna nebo všechny skupiny mizních uzlin. Uzliny jsou obvykle nepatrně větší (obvykle nebývají v průměru větší než 3 cm), na pohmat nebolestivé a často nevykazují purulentní organizaci. Lymfadenopatie se může zvětšovat a zmenšovat několik měsíců, ale perzistovat může v některých neobvyklých případech až jeden rok. U imunokompetentních pacientů bývá průběh obvykle benigní a probíhá často bez klinických příznaků. Diagnóza toxoplazmózy je založená na sérologických testech, i když

se někdy nevyhne biopsickému vyšetření uzliny pro podezření z maligní proliferace (lymfom, Hodgkinova nemoc aj.). Zvýšenou hladinu IgG a IgM protilátek můžeme využít při diagnostice již v průběhu prvního týdne primární infekce. V závislosti na citlivosti použitých metod mohou být IgM protilátky zvýšené od dvou měsíců do jednoho roku, ale i déle. IgG protilátky jsou obvykle detekovatelné celý život. Negativní test na IgG protilátky prakticky vylučuje diagnózu toxoplazmózy. Sérologická diagnóza akutní infekce je založena na sérokonverzi nebo na čtyřnásobném zvýšení titru protilátek v průběhu 2–3 týdnů.

Neinfekční příčiny. Mezi neinfekční příčiny generalizované lymfadenopatie zahrnujeme autoimunitní choroby, stavy hypersenzitivity (sérová choroba), polékové reakce, neoplastické procesy, střádavé nemoci, endokrinní choroby a jiné.

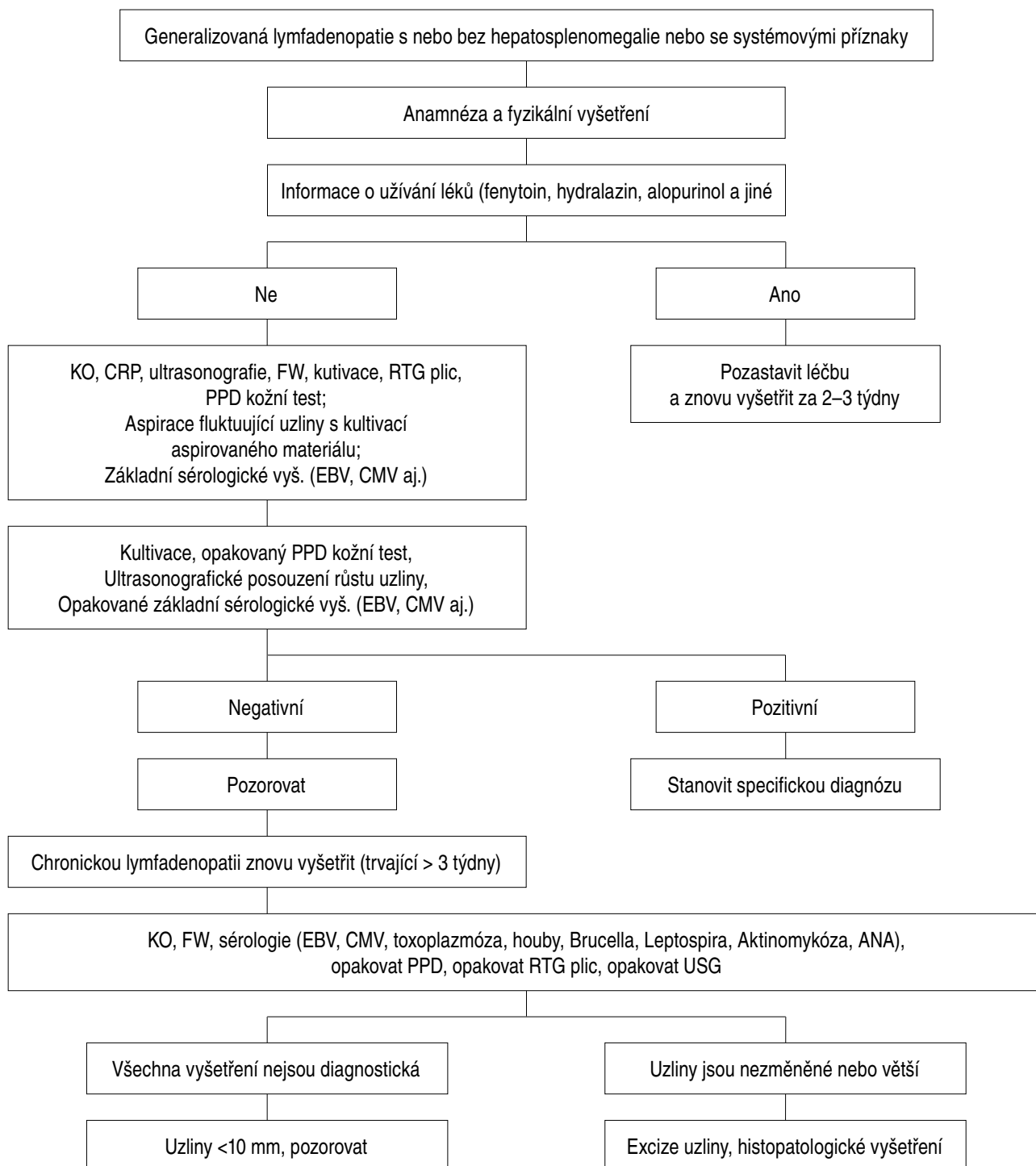
U dětí se systémovou formou idiopatické juvenilní artritidy často pozorujeme lymfadenopatii a splenomegalii společně se septickým typem horečky, kterou obvykle provází typický exantém. Aktivní systémový lupus erythematosus zapříčiňuje lymfadenopatii až u 70 % pacientů; generalizovanou lymfadenopatii pozorujeme u 34 % z nich. V období hemolýzy bývá autoimunitní hemolytická anémie asociována se značně zvětšenými nebolestivými mizními uzlinami. Je zajímavé, že až u 20–30 % dětí v akutním stadiu infekční mononukleózy můžeme pozitivitou Coombsova testu a průkazem chladových autoaglutininů potvrdit obvykle mírnou formu autoimunitní hemolytické anémie, která probíhá často asymptomaticky (bez výrazné žloutenky).

Sérová choroba je reakce imunitní hypersenzitivity, která se rozvíjí po expozici cizí bílkovinou – často léků, a která je charakterizovaná urtikou, otokem, horečkou, polyartrií a generalizovanou lymfadenopatií. Mezi léky, které mohou způsobit lymfadenopatii, řadíme fenytoin a jiná antiepileptika, alopurinol, hydrazid kyseliny izonikotinové (INH) nebo antityroidální preparáty.

Zvětšené mizní uzliny zapříčiněné maligní proliferací jsou obvykle nebolestivé a nejsou spojeny s místním otokem. Uzliny jsou na pohmat pružné až tvrdé, někdy skupiny uzlin mohou být slepené nebo mohou být obklopené relativně normálními reaktivními uzlinami. Více než 90 % dětí s Hodgkinovou chorobou se projevuje s nebolestivou, zvětšenou uzlinovou nebo uzlinou v krční nebo supraklavikulární oblasti. Systémové příznaky jako jsou teplota, nechutenství, nauzea, noční pocení nebo pokles hmotnosti (tzv. B symptomy) můžeme diagnostikovat až u 1/3 těchto pacientů.

Nehodgkinské maligní lymfomy dětí a dospívajících jsou heterogenní skupinou maligní lymfoidní neoplazie. Na rozdíl od Hodgkinovy choroby, lokalizace lymfomu je neobvyklá a mnoho pacientů diagnostikujeme často již s generalizovanou formou. Nádorovým bujením mohou být postiženy různé mizní uzliny, včetně uzlin nosohltanu (Waldeyerova okruhu), Peyerských pláků ilea a dalších orgánů, včetně tymu, plicních orgánů, jater a sleziny. Zvětšení uzlin je rychlé, doba od prvních příznaků k diagnóze je obvykle krátká.

Generalizovaná lymfadenopatie bývá pozorována až u 70 % dětí s akutní lymfoblastickou leukémií a u 30 %

Schéma 1. Algoritmus při vyšetření dítěte s generalizovanou lymfadenopatií

KO=krevní obraz; FW= sedimentace erytrocytů; PPD= purifikovaný proteinový derivát;
EBV= virus Epsteina-Barrové; CMV= cytomegalovirus; ANA= antinukleární protilátky; USG= ultrasonografie

s akutní myeloidní leukémií. Lymfadenopatie bývá obvykle náhodným nálezem a ne příznakem, který ohlašuje nemoc. U metastazujícího neuroblastomu bývá zvětšení levé nadklíčkové uzliny prvním příznakem nádoru, který je lokalizován v dutině břišní a který se šíří do okolí prostřednictvím ductus thoracicus.

Maligní histiocytóza z Langerhansových buněk je skupina nádorových onemocnění, která je charakterizovaná infiltrací různých tkání těmito histiocyty. Podle stupně infiltrace rozlišujeme formu lokalizovanou, mnohočetnou a diseminovanou. U diseminované formy je generalizovaná lymfadenopatie a masivní hepatosplenomegalie, kromě přidružené seberey, postižení kostní dřeně, chronického výtoky z ucha (otorey) a kostních lézí, nejtypičtějším příznakem choroby.

Strádat choroby nejsou častou příčinou lymfadenopatie. U Niemannovy-Pickovy choroby a Gaucherovy nemoci se makrofágy s pohlcenými tuky hromadí v lymfatických uzlinách, játrech, slezině, čímž se stávají dobře patrnými při fyzikálním vyšetření. Primární manifestací těchto chorob bývá zaostávání psychomotorického vývoje.

Z endokrinních chorob je hypertyreóza a nadledvinková nedostatečnost často provázena nespecifickou lymfoidní hyperplazií.

Skoro všichni pacienti se sarkoidózou jsou postiženi buď generalizovanou nebo hilovou lymfadenopatií. K dalším důležitým příznakům patří slabost, kašel, teplota, dyspnoe a pokles hmotnosti.

Laboratorní vyšetření

Mezi iniciální laboratorní vyšetření zahrnujeme kompletní krevní obraz včetně diferenčního rozpočtu leukocytů, počet krevních destiček, proteiny akutní fáze (CRP), sedimentaci červených krvinek a, dnes již nezastupitelného, ultrazvukového vyšetření jednotlivých uzlin. Dopplerovská sonografie umožňuje navíc kromě tvaru, velikosti a struktury posoudit i případné krevní zásobení vyšetřované „rezistence nejasné etiologie“. Tyto testy jsou primárně namířeny ke skríninku některých jiných neinfekčních nemocí, protože nejsou diagnostické pro specifickou infekci. Kromě vyšetření klinických symptomů a fyzikálního nálezu, tyto testy mohou posloužit i k posouzení progresu nebo úpravy patologického procesu.

Mikrobiologické vyšetření

Následné diagnostické postupy by měly být odvozeny od získaných anamnestických údajů pacienta. Pokud nelze přesnou diagnózu jasně určit již z anamnézy a fyzikálního

vyšetření, je velmi vhodné použít vybrané sérologické testy k průkazu toxoplazmózy, CMV, EBV a jiných patogenů. Je vhodné séra zamrazit pro další eventuální sérologické testy. Další specifické testy, jako je rentgen plic a tuberkulinový kožní test (PPD), mohou být navrženy na základě anamnestických údajů a fyzikálního vyšetření.

Punkce mizní uzliny tenkou jehlou za účelem cytologického vyšetření můžeme provést při fluktuující uzlině velmi časně, nebo při dalších kontrolách, zejména když lymfadenopatie rychle progreduje. Aspirovaný materiál bychom měli obarvit Gramovým, Ziehl-Neelsonovým a pro plísň specifickým barvením. Aspirovaný obsah by měl být rovněž naočkován do kultur pro aerobní a anaerobní bakterie, mykobakterie a plísň. Při podezření na infekci vyvolanou mykobakteriemi je punkci vhodné provádět širší jehlou, kterou můžeme evakuovat podstatné množství kaseózní uzliny. Samotný vzhled syrovitého aspirátu bývá v těchto případech takřka diagnostický. K vyloučení maligního původu lze punkci tenkou jehlou považovat za velmi přínosnou a nezatěžující metodu, ale negativní výsledek nádorovou etiologií nevylučuje (zejména u Hodgkinovy nemoci). Ta je obvykle vyloučena nebo potvrzena až podrobným biotickým vyšetřením.

Biopsie

Když všechna pomocná laboratorní, sérologická, mikrobiální vyšetření nevedou ke správné diagnóze a když ani iniciální antimikrobiální léčba nevede po 8 týdnech ke klinickému zlepšení, je obvykle indikováno biotické vyšetření. U většiny dětí se supraklavikulární lymfadenopatií ale i s přetrvávajícími teplotami nebo poklesem hmotnosti je biotické vyšetření indikováno již velmi záhy od objevení se prvních příznaků. Pokud je rozhodnuto o provedení biopsie, měl by chirurg k tomuto vyšetření excidovat tu největší dostupnou uzlinu. Všeobecně platí, že při generalizované lymfadenopatii pro biotické vyšetření upřednostňujeme krční nebo nadklíčkové uzliny před tříselnými. Dalším nepsaným pravidlem je, že lepší je odebrat více uzlin než jedinou. S odebranou uzlinou musíme při vyšetřovacích procedurách zacházet velmi pečlivě, protože interpretace biotických nálezů je často závislá na buněčných charakteristikách. Biotický materiál podrobíme stejným postupem vyšetření, jaký byl uveden při zpracování aspirovaného materiálu. Doporučený algoritmus při vyšetření dítěte s generalizovanou lymfadenopatií je uveden ve schématu 1.

Literatura u autora