

Když se v noci probudí pro bolesti na hrudi

MUDr. Linda Křižáková¹, MUDr. Bohumír Blažek¹, MUDr. Petr Kordoš¹, MUDr. Petr Širůček²,
MUDr. Zdenka Křenová³

¹Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

²Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

³Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno

Prezentujeme kazuistiku chlapce hospitalizovaného pro akutní bolest na hrudi, u kterého byla zjištěna spontánní ruptura sleziny. Na základě laboratorních výsledků jsme předpokládali EBV (virus Epsteina-Barrové) etiologii stavu, nicméně další překvapení přineslo histologické vyšetření s nálezem vzácného typu non-Hodgkinského lymfomu. Ruptura sleziny patří mezi život ohrožující komplikace infekční mononukleózy, rychlost její diagnostiky je klíčová pro další prognózu pacienta quoad vitam. Naprosto raritní onemocnění v dětském věku představuje periferní T-lymfom, doposud byla publikována pouze ojedinělá sdělení o výskytu tohoto tumoru u dětí. Uvádíme průběh a diferenciálně diagnostickou rozvahu velmi netypického případu.

Klíčová slova: ruptura sleziny, Kehrův příznak, hemoperitoneum, virus Epsteina-Barrové (EBV), infekční mononukleóza, periferní T-lymfom.

An unexpected cause of acute chest pain in adolescent boy

We are presenting the case of a boy admitted to hospital for acute chest pain; the boy has been diagnosed with spontaneous rupture of the spleen. Based on laboratory test results, we anticipated EBV (Epstein-Barr virus) etiology of the boy's condition, but surprisingly, the histological analysis determined a rare type of non-Hodgkin lymphoma. Spleen rupture belongs among the life-threatening complications of infectious mononucleosis, and the speed of its diagnosis is of key import for the patient's prognosis quoad vitam. Peripheral T-cell lymphoma is an entirely rare paediatric disease; only a few cases of incidence of such tumor in children has been published as of yet. Please find attached the development and the differential diagnostic nature of this very unique case.

Key words: splenic rupture, Kehr's sign, hemoperitoneum, Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, peripheral T-cell lymphoma.

Pediatr. praxi 2013; 14(5): 316–318

Kazuistika

Šestnáctiletý student střední školy chemické s doposud nekomplikovanou osobní i rodinnou anamnézou se před přijetím na naši kliniku asi 2 týdny léčil s respiračním infektem. Praktickým lékařem byla postupně ordinována symptomatika a pro nelepšení stavu i makrolidové antibiotikum. Pátý den antibiotické terapie se náhle probudil ze spánku silnou bolestí na hrudi. Byl vyšetřen na LSPP, kde sloužící lékař konstatoval systolický šelest, oslabené dýchání vpravo a chlapce odeslal k hospitalizaci jako suspektní bronchopneumonii. Při přijetí na naši kliniku pacient udával bolesti na levé straně hrudníku vystřelující mezi lopatky a do levého ramene. Byl subfebrilní, bledý, lehce tachypnoický, hrdlo bylo klidné, krční uzliny drobné. Hrudník měl palpačně citlivý v oblasti levého prsního svalu a ramene. Akce srdeční byla pravidelná se sinusovou tachykardií kolem 92/min a s jemným systolickým šelestem v prekordiu, TK 130/62 mm Hg. Dýchání bylo poslechově oboustranně bazálně oslabené, další patologii jsme během vstupního vyšetření nezjistili. Diferenciálně diagnosticky jsme zpočátku zvažovali především pneumonii, vertebrogenní potíže, případně méně pravděpodobné akutní kardiální postižení. Ze vstupních laboratorních výsledků: leukocyty $13,9 \times 10^9/l$, CRP 16 mg/l, elevace laktátdehydrogenázy (LD)

10 μ kat/l, hraniční AST 1,01 μ kat/l. Iontogram, pankreatické i svalové parametry včetně kardiálních markerů byly v mezích normy. Rtg vyšetření plic nepotvrdilo suspekci na bronchopneumonii, objasnění etiologie nepřineslo ani kardiologické konzilium. Neurolog symptomatologii uzavřel jako akutní vertebrogenní algický syndrom a doporučil aplikaci myorelaxačních infuzí. Po aplikaci spazmoanalgetik se pacientovi ulevilo a usnul. Při ranní vizitě si ale opět stěžoval na bolest na hrudi a nově udával i bolest břicha. Břicho bylo palpačně citlivé difúzně, s negativními peritoneálními jevy a přiměřenou peristaltikou. Slezina nebyla hmatná, nicméně sonografické vyšetření prokázalo její hraniční velikost (v podélné ose 99. percentil vzhledem k věku a výšce). Přivolaný chirurg vyloučil náhlou příhodu břišní a doporučil kontrolu s odstupem. V té době jsme již měli k dispozici i výsledek mikroskopického krevního rozpočtu s vysokým procentem reaktivních lymfocytů (30%), proto jsme doplnili sérologii a virémii EBV a CMV. Kontrolní odběry prokázaly jen mírnou anemizaci (hemoglobin 128 g/l, vstupní 146 g/l) a minimální posun CRP ke 20 mg/l, nicméně palpační nález na břiše se postupně zhoršoval. Chirurg při kontrole cca 18 hodin od přijetí konstatoval peritoneální břicho a chlapce indikoval k operační revizi. Peroperačně byla zjištěna ruptura sleziny s he-

moperitoneem (1 000 ml) a vzhledem k rozsahu postižení sleziny operatéri indikovali splenektomii. V rámci pooperační péče byl pacient zajištěn kombinací antibiotik, krevní ztráty a koagulopatie si vyžádaly opakované transfuze erymasy a čerstvé zmrazené plazmy. Co se týče etiologie ruptury sleziny, přepokládali jsme, že se jedná o vzácnou komplikaci EBV infekce, čemuž odpovídaly výsledky laboratoře, včetně virologie (reaktivní lymfocyty, elevace LD, hraniční AST, pozitivní virémie metodou PCR, heterofilní protilátky a pozitivita ELISA VCA IgM a IgG s nízkou aviditou). S ohledem na neobvyklý průběh jsme doplnili také sternální punkci – v kostní dřeni byly nalezeny pouze reaktivní změny, bez maligních elementů. Chlapce jsme po 17 dnech hospitalizace propustili domů s doporučením standardních profylaktických opatření pro pacienty po splenektomii (antibiotická profylaxe penicilinem, očkování proti meningokokům, pneumokokům a hemofilu) a s plánem sledování v hematologické a infekční ambulanci. Později obdrženy výsledek histologie sleziny pro nás znamenal velké překvapení. Patologové na základě imunohistochemického a molekulárně-genetického vyšetření nález vyhodnotili jako periferní T-lymfom NOS (nespecifikovaný typ). Ke stejnému patologickému závěru dospěli kolegové z dalších dvou fakultních nemocnic.

Pacienta jsme následně předali do péče kolegů Kliniky dětské onkologie v Brně, kde v rámci celkového přešetření nebyly zjištěny žádné jiné nádorové změny (negativní CT hrudníku, PET/CT, opakovaně UZ břicha). Vzhledem k negativitě stagingových vyšetření a s ohledem na výborný stav chlapce, s přihlédnutím k časovému odstupu mezi splenektomií a stanovením histologické diagnózy, byl zvolen postup „watch and wait“ bez další onkologické léčby. Během dosavadního dvouletého sledování se u chlapce neobjevily žádné potíže ve smyslu malignity.

Slezina a EBV infekce

Infekční mononukleóza (IM) je symptomatická primoinfekce nejčastěji virem Epstein-Barrové. Hlavními cílovými buňkami tohoto herpetického viru jsou B lymfocyty, které následně aktivují imunitní odpověď zprostředkovanou především cytotoxickými T-lymfocyty a NK buňkami (1). Pro infekční mononukleózu vyvolanou EBV je typická horečka, pseudomembranózní angína, lymfadenopatie, hepatomegalie a/nebo splenomegalie. Slezina bývá hmatná asi u poloviny pacientů, její sonografické zvětšení je podle některých publikovaných prací téměř pravidlem (2). Splenomegalie může být asymptomatická, případně se projeví bolestmi v levém podžebří. Vzácnou, ale velmi obávanou komplikací IM představuje spontánní ruptura sleziny. Incidence této potenciálně život ohrožující komplikace se udává až 1/1 000 manifestních infekčních mononukleóz a vyskytuje se relativně častěji mezi 10.–21. dnem nemoci (3–6). Při EBV infekci dochází k infiltraci parenchymu lymfocyty, rozvolnění fibrózního systému a ztenčení pouzdra sleziny, která se tak stává zranitelnou vůči minimálnímu traumatu a zvýšení intraabdominálního nebo portálního tlaku (4, 5, 7). Ruptura se projeví akutní bolestí břicha obvykle s maximem v levém hypochondriu. Až 50 % pacientů vykazuje Kehrův příznak – bolest pod levým obloukem žeberním vystřelující do ramene (7). Následně vzniká hemoperitoneum a pacient se stává hemodynamicky nestabilním v rámci rozvíjejícího se hemoragického šoku. Rychlost diagnostiky je tedy klíčová pro další prognózu *quoad vitam*. U pacienta po ruptuře sleziny při EBV infekci můžeme očekávat známky anemizace, leukocytózu jako reakci na krvácení a probíhající virovou infekci, reaktivní lymfocyty v krevním nátěru, elevaci aminotransferáz a laktátdehydrogenázy. Při podezření na EBV infekci odesíláme vzorky na virologické vyšetření (testy heterofilních protilátek, průkaz specifických protilátek metodou ELISA, případně i PCR

ke stanovení virové nálože). V případě pacienta jevího symptomy náhlé příhody břišní musí následovat urgentní sonografická, event. CT diagnostika případné ruptury sleziny. V poslední době se setkáváme s diskuzemi o přínosu volby konzervativního postupu versus splenektomie, která byla provedena u většiny doposud dokumentovaných případů spontánních ruptur sleziny. Konzervativní postup by měl být zvažován pouze u hemodynamicky stabilních pacientů se zajištěním pečlivé monitorace vitálních funkcí, sonografických a CT kontrol. K nesporným výhodám takového přístupu patří zamezení rizika pooperačních komplikací a pozdních infekčních rizik. Doba rekonvalescence a omezení fyzické zátěže pacienta však může být v takovém případě paradoxně delší vzhledem k možnosti odložené ruptury. Sporný je i imunitní přínos a míra schopnosti „restitu“ sleziny, která byla poškozená do takové míry, že došlo k její ruptuře (7, 8).

EBV a malignity

Přestože je EBV známý hlavně jako vyvolavatel infekční mononukleózy, uplatňuje se v patogenezi mnoha dalších onemocnění, v neposlední řadě malignit. O tom svědčí i fakt, že poprvé byl tento virus prokázán Epsteinem roku 1964 v bioptickém materiálu z Burkittova lymfomu (1, 9). Virus má schopnost doživotně perzistovat v organismu a především u imunokompromitovaných pacientů může indukovat zvrat lymfocytární proliferace do maligního onemocnění – známá je asociace s Burkittovým a Hodgkinovým lymfomem, nazofaryngeálním karcinomem, plazmablastickým lymfomem u HIV pozitivních pacientů a potransplantační lymfoproliferativní nemocí (1). Existují i publikace ojedinelých případů pacientů s EBV asociovaným periferním T-lymfomem, u kterých byla prokázána přítomnost genomu tohoto viru v nádorových buňkách (10).

Periferní T-lymfom u dětí

Periferní T-lymfomy (PTCL) řadíme do skupiny non-Hodgkinských lymfomů. Jedná se o poměrně heterogenní skupinu vzácných lymfomů vycházejících z nezralých T-lymfocytů. Na základě histologie bylo klasifikováno 13 subtypů PTCL. Jejich výskyt je relativně častější v Asii, Africe a Karibiku, pravděpodobně v souvislosti s expozicí EBV a human T-cell leukemia viru (HTLV-1). Periferní T-lymfomy dospělých jsou charakteristické agresivním chováním a špatnou odpovědí na konvenční onkologickou léčbu (11, 12). U dětí je výskyt této malignity naprosto raritní, představuje asi 1 % ze všech dětských non-Hodgkinských

lymfomů. Vzhledem ke sporadickému výskytu (ojedinělé kazuistiky) není možné odhadnout prognózu ani stanovit jednoznačný terapeutický postup pro dětské pacienty s PTCL. Indičí autoři v roce 2011 publikovali případ roční dívky s periferním T-lymfomem NOS (odpovídá typu tumoru našeho pacienta) ve IV. klinickém stadiu (mnohočetné postižení lymfatických uzlin krku, hrudníku a břicha, infiltrace kostní dřeně), která po 8 cyklech chemoterapie dle protokolu MCP 842 dosáhla kompletní remise onemocnění (12).

Diskuze a několik otázníků

V případě našeho pacienta jsme mohli jen odhadovat, kdy u něj došlo k ruptuře sleziny – před přijetím, nebo až během hospitalizace? Chlapec netrpěl kromě proběhlé epizody spíše chřipkovitých potíží žádnými typickými symptomy infekční mononukleózy. Neměl povlakovou angínu, lymfadenopatii ani hmatnou hepatosplenomegalii. Od přijetí sice vykazoval Kehrův příznak, ale žádné další známky hemoperitonea kromě tachykardie (bez odpovídající anemizace, slezina byla sonograficky jen nevýrazně zvětšená, normální struktury a echogenity, známky volné tekutiny v dutině břišní dle UZ nebyly zjištěny). Co se týče diagnózy naprosto raritního periferního T-lymfomu, objevují se další otázníky – mohlo se jednat o „běžné“ změny při infekční mononukleóze, kdy je slezina infiltrovaná B i T lymfocyty? Jak často patologové vyšetřují slezinu poškozenou akutní EBV infekcí? V našem případě se na diagnóze shodli patologové tří fakultních nemocnic, byla stanovena na základě morfologického vyšetření podpořeného imunohistochemickým profilem a molekulárně-genetickým testováním. Do jaké míry je pravděpodobné, že by při ruptuře sleziny nedošlo k metastatickému rozsevu nádorových buněk takto agresivního typu tumoru?

Krátce před plánovanou publikací tohoto článku jsme obdrželi výsledek konzultace histologických vzorků našeho pacienta v rámci mezinárodního workshopu vzácných lymfomů (Brno 9/2012), kde byl nález vyhodnocen jako spíše nenádorové (reaktivní) změny. Můžeme nyní s klidným svědomím případ definitivně uzavřít „pouze“ jako vzácnou komplikaci EBV infekce? Klinický stav našeho pacienta i výsledky kontrolních vyšetření tomu prozatím nasvědčují, nicméně až čas ukáže, jestli má opravdu vyhráno.

Závěr

Spontánní ruptura sleziny představuje vzácnou, život ohrožující komplikaci nejen infekční mononukleózy, ale i dalších, zejména hemato-

onkologických onemocnění. Rychlost její diagnostiky spolu se zahájením terapie případné hemodynamické nestability je klíčová pro další osud pacienta. V případě každé „spontánní“, respektive netraumatické ruptury sleziny je vždy nutné vyloučit predisponující příčinu – primární nebo sekundární postižení v rámci infekčních, hematoonkologických, metabolických a dalších systémových chorob. Pokud není volen konzervativní postup, je nezbytné zajistit exaktní histologické vyšetření splenektomovaného orgánu.

Literatura

1. Smíšková D. Infekční mononukleóza a další onemocnění vyvolaná virem Epstein-Barr. *Dermatol. praxi* 2012; 6(1): 23–25.
2. Johnson M, Cooperberg P, Boisvert J, et al. Spontaneous Splenic Rupture in Infectious mononucleosis: Sonographic Diagnosis and Follow-up. *AJR*. 136. January 1981: 111–114.
3. Ambrožová H. Infekční mononukleóza. *Pediatr. praxi* 2005; 5: 244–246.
4. Asgari M, Begos D, et al. Spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis: a review. *Yale J Biol Med*. 1997; 70(2): 175–182.
5. Suffin M, Jayasingam R, Melillo N, et al. Spontaneous Splenic Rupture in Infectious Mononucleosis. *Hospital Physician* 2009; 11–12: 29–32.
6. Looseley A, Hotouras A, et al. Atraumatic splenic rupture secondary to infectious mononucleosis: a case report and literature review. *Grand Rounds* 2009: 6–8.
7. Stephenson JT, DuBois JJ. Nonoperative management of spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 2007; 120(2): e432–435.
8. Purkiss SF. Splenic rupture and infectious mononucleosis – splenectomy, splenorrhaphy or nonoperative management? *Journal of the Royal Society of Medicine* 1992; 85: 458–459.
9. Kleinerová J. Infekční mononukleóza. *Med. praxi* 2008; 5(10): 372–374.
10. Su IJ, Lin KH, Chen CH, et al. Epstein-Barr Virus-Associated Peripheral T-cell Lymphoma of Activated CD8 Phenotype. *Cancer* 1990; 66(12): 2557–2562.
11. Vose J. Peripheral T-cell Lymphoma Facts. The Leukemia and Lymphoma Society.org.
12. Kandakumar V, Ganesan P, Bajpai P, et al. A rare case of peripheral T-cell lymphoma in 1-year-old child. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2011; 32(4): 227–229.

Článek doručen redakci: 28. 6. 2013

Článek přijat k publikaci: 9. 9. 2013

MUDr. Linda Křížáková

Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1 790, 608 00 Ostrava
lindakrizakova@seznam.cz
