

Pancytopenie jako hlavní projev nákazy lidským virem imunodeficiency ve stadiu AIDS

Pavel Polák^{1,2,3,4}, Leoš Křen^{2,4,5}, Jana Lindušková⁶, Andrea Pavlíková⁷, Michael Doubek^{3,4}, Markéta Šejnohová³, Miroslav Penka^{1,2,3,4}

¹Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno

²Katedra laboratorních metod, Fakultní nemocnice Brno

³Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

⁴Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

⁵Ústav patologie, Fakultní nemocnice Brno

⁶Oddělení klinické mikrobiologie a imunologie, Fakultní nemocnice Brno

⁷Národní referenční laboratoř pro HIV/AIDS, Státní zdravotní ústav, Praha

Autoři předkládají kazuistiku 59leté ženy došetřované pro recentně zjištěnou pancytopenii během hospitalizace pro oboustrannou intersticiální pneumonii bez zjištěného vyvolávajícího agens. Současně byly přítomny systémové symptomy nechutenství a váhový úbytek. Primární hematologické onemocnění bylo vyloučeno. Poměrně překvapivý byl pozitivní sérologický screening na HIV-1,2. Absolutní počet CD4+ lymfocytů byl 8/μl. Prokázaná nákaza lidským virem imunodeficiency (HIV) byla tedy již ve stadiu AIDS a prodělanou intersticiální pneumonii nutno zpětně hodnotit jako onemocnění indikativní pro AIDS.

Klíčová slova: pancytopenie, HIV, intersticiální pneumonie.

Pancytopenia as the main manifestation of human immunodeficiency virus infection in the AIDS stage

The authors present a case report of 59-years-old woman examined for pancytopenia recently diagnosed during hospitalization for bilateral interstitial pneumonia without any confirmed etiological agents. Concomitantly, some systemic symptoms like lack of appetite and weight loss were present. Primary hematological disease was ruled out. Positivity of serological screening for HIV-1,2 was rather surprising. Absolute count of CD4+ lymphocytes was 8/μl. Thus, HIV infection was already in stage of AIDS and retrospectively, the interstitial pneumonia has to be judged as AIDS-indicative illness.

Key words: pancytopenia, HIV, interstitial pneumonia.

Úvod

Onemocnění způsobené lidským virem imunodeficiency (Human Immunodeficiency Virus, HIV) má velice pestré klinické i laboratorní projevy, jejichž hlavním společným jmenovatelem je postupný úbytek až absolutní deplece T-lymfocytů nesoucích povrchový znak CD4. V pokročilé fázi onemocnění se rozvíjí syndrom získané imunitní nedostatečnosti – AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), pro nějž jsou typické infekce způsobené oportunními patogeny a jež se mohou projevit jako orofaryngeální kandidóza, pneumonie způsobené

Pneumocystis jiroveci, encefalitida způsobená *Toxoplasma gondii* či recidivující herpetické a cytomegalovirové infekce a infekce způsobené mykobakteriemi (i atypickými). Mezi tzv. onemocnění indikativní pro AIDS dále patří mj. recidivující salmonelová sepe, Kaposiho sarkom, recidivující pneumonie během jednoho roku, karcinom děložního čípku a některá lymfoproliferativní onemocnění, jako je např. Burkittův lymfom a anaplastický velkobuněčný lymfom. Ve stadiu AIDS je pravidelně zaznamenán i tzv. syndrom chátrání (wasting syndrom) s pokročilou kachexií, jež bývá doprovázen i zvýšenou tělesnou teplotou a nočním

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Pavel Polák, Ph.D., polak.pavel@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e4): e26–e28

Článek přijat redakcí: 21. 12. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 8. 6. 2021

Tab. 1. Vybrané laboratorní parametry v době těsně před stanovením diagnózy HIV

	Duben 2020	3. 6. 2020	Referenční rozmezí
Hemoglobin (g/l)	108,0	99,0	120,0–160,0
Hematokrit	0,323	0,28	0,35–0,46
Erytrocyty ($\times 10^{12}/l$)	3,71	3,27	3,8–5,2
Retikulyocyty (%)	--	1,38	0,5–2,5
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	3,3	2,75	4,0–10,0
Neutrofily ($\times 10^9/l$)	4,69	1,32	2,0–7,0
Lymfocyty ($\times 10^9/l$)	0,99	0,91	0,8–4,0
CD4+ lymfocyty ($\times 10^9/l$)	--	0,08	0,6–2,2
CD4+/CD8+	--	0,1	1,5–2,5
Trombocyty ($\times 10^9/l$)	148	125	150,0–400,0
ALT ($\mu\text{kat}/l$)	0,72	0,47	0,1–0,6
AST ($\mu\text{kat}/l$)	0,73	0,69	0,1–0,6
Ferritin ($\mu\text{mol}/l$)	--	600,0	13,0–150,0
Vitamin B12 (pmol/l)	--	656,0	145,0–569,0
Folát (nmol/l)	--	15,9	8,8–60,8
IgM (g/l)	--	2,9	0,4–2,3
IgA (g/l)	--	11,3	0,7–0,4
β_2 -mikroglobulin (mg/l)	--	5,4	0,61–2,37

pocením (1). Laboratorně mohou být přítomny četné abnormality, především v periferním krevním obraze – typicky bývá anémie, leukopenie s absolutní lymfocytopenií, případně i trombocytopenie (2). V následující kazuistice autoři prezentují nově diagnostikovanou nákazu HIV na základě široké diferenciální diagnostiky pancytopenie.

Popis případu

Žena ve věku 59 let, původem z Ukrajiny, v posledních třech letech žijící a řádně zaměstnaná v ČR, byla akutně vyšetřena na hematologické ambulanci Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Brno dne začátkem června 2020 pro progredující dušnost, únavu a pancytopenii v periferním krevním obraze (Tabulka 1). Počátkem dubna téhož roku, čili před necelými dvěma měsíci, byla 11 dnů hospitalizována pro oboustrannou intersticiální pneumonii bez zjištěného vyvolávajícího agens. Za této hospitalizace bylo provedeno vyšetření hrudníku CT angiografií s nálezem oboustranných plicních opacit charakteru mléčného skla. Empiricky, ale s efektem, byla léčena kombinací azithromycinu a hydroxychlorochinu. Od propuštění z nemocnice pociťovala pacientka nechutenství, které bylo doprovázeno nevýznamným váhovým úbytkem. Na cílený dotaz negovala pacientka zvýšenou tělesnou teplotu, noční pocení i krvácivé projevy. S výjimkou benigního polohového vertiga neměla pacientka žádné interní komorbidit. V minulosti podstoupila appendektomii a hysterektomii pro leiomyom (na Ukrajině), nikdy nedostala transfuzní přípravky ani krevní deriváty, veškerý abúzus negovala, měla 2 zdravé děti, sama byla rozvedená, poslední pohlavní styk udávala před více než 6 lety a nepovažovala jej za rizikový. Dlouhodobě užívala kyselinu acetylsalicylovou v dávce 100 mg/den a betahistin v dávce 16 mg dvakrát denně. Z dostupných starších laboratorních nálezů byla před dvěma lety nápadná snížená koncentrace vitaminu B12 v séru (158,0 pmol/l) a mírná normocytární normochromní anémie s hemoglobinem 113,0 g/l. Objektivně byla astenického habitu (tělesná hmotnost 56 kg, výška 156 cm, body mass index BMI 23,0 kg/m²), afebrilní, bledého koloritu kůže bez patologických eflorescencí

a bez krvácivých projevů, bez hmatné periferní lymfadenopatie, bez hepato- či splenomegalie, bez klinických známek ascitu, bez přesvědčivých klinických známek chronické sideropenie. Vyšetřené koagulační parametry byly v normě (protrombinový test, PT-R, aktivovaný parciální tromboplastinový test, APTT-R, fibrinogenemie a aktivita antitrombinu). Vyšetření imunofixace séra prokázalo stopu monoklonálního imunoglobulinu ve třídě IgM kappa na polyklonálním pozadí, výrazně zvýšena byla koncentrace IgA. Hodnoty tyreostimulačního hormonu a fT4 byly v normě. Screening protilátek proti parietálním buňkám žaludeční sliznice a proti tkáňové transglutamináze byl negativní. V mikroskopickém diferenciálním rozpočtu byla izolovaně zachycena jen mírná relativní monocytóza 14,8 %. V průtokové cytometrii periferní krve byl výrazně snížený poměr CD4+/CD8+ lymfocytů (0,1; norma 1,5–2,5), což odpovídalo absolutnímu počtu CD4 lymfocytů 8/ μl – výsledek byl však dostupný až s několikadenní časovou prodlevou. Vybrané laboratorní parametry uvádí Tabulka č. 1. Pro pancytopenii nejasné etiologie bylo indikováno vyšetření kostní dřeně. Při cytomorfoloickém hodnocení myelogramu byla normálně zastoupena granulopoéza, mírně redukována normoblastická erytropoéza a výrazně redukována megakaryopoéza – ve všech řadách bez dysplastických rysů; zastoupení lymfocytů bylo početné v normě s ojedinělou přítomností morfologicky abnormálních mladších forem, plazmocytů nebyly zmnoženy a byly ojediněle mírně abnormální; mírně zmnoženo bylo zásobní železo tak, jak to bývá u anémie chronických onemocnění. Histopatologicky byla zachycena normocelulární kostní dřev s fyziologickým poměrem myelopoéza: erytropoéza, bez atypií lymforetikula, bez známek akumulace retikulinových vláken či stromálního železa. Cytogenetické vyšetření aspirátu kostní dřeně neprokázalo patologii. Sérologický screening virových hepatitid A, B, C byl negativní. Naopak sérologické vyšetření HIV-1,2 vykazovalo silnou reaktivitu – nález byl potvrzen Národní referenční laboratoří pro HIV/AIDS Státního zdravotního ústavu v Praze, čímž byla definitivně potvrzena nákaza HIV. Krátce po předání do další specializované infektologické péče došlo k rozvoji těžké bilaterální pneumocystové pneumonie s nutností prolongované hospitalizace na Klinice infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno.

Diskuze

Dle zprávy Státního zdravotního ústavu (SZÚ) bylo za rok 2019 v ČR diagnostikováno 222 nových případů HIV/AIDS, z toho jen 29 případů tvořily ženy, přibližně třetinu všech případů však tvořili cizinci, nejčastěji byla nákaza diagnostikována v asymptomatickém stadiu (3). Nejhorší epidemiologická situace je dle údajů Evropského centra pro kontrolu nemocí (European Center for Disease Control, ECDC) za rok 2018 v Rusku (59 nově diagnostikovaných případů HIV na 100 000 obyvatel) a na Ukrajině (37,3/100 000), byť se i v těchto zemích povedlo v posledních letech situaci relativně stabilizovat (4).

Stanovení diagnózy HIV/AIDS bylo v tomto případě zčásti náhodné, a navzdory jistým anamnestickým indiciím i překvapivé. Vzhledem k původu pacientky a mírně zvýšené aktivitě aminotransferáz v séru bylo pomýšleno především na možnost dosud nepoznané chronické virové hepatitidy B či C. Pro možnost chronické jaterní léze rovněž nepřímo svědčila i hyperferritinemie a současně mírně zvýšená koncentrace

vitaminu B12 v séru (5). V době prvního kontaktu s pacientkou však nebyl k dispozici žádný výsledek zobrazovacího vyšetření dutiny břišní a klinicky nebyly známky jaterní cirhózy. V rámci sérologického vyšetření k vyloučení chronických hepatitid a rozšířené diferenciální diagnostiky byla pacientce nabídnuta i možnost testů na HIV, s čímž byl vyjádřen písemný informovaný souhlas. V této souvislosti je zapotřebí zdůraznit, že dle §71 Zákona č. 258 Sbírky O ochraně veřejného zdraví z roku 2000 je možno testy na HIV provést bez souhlasu fyzické osoby pouze „u těhotných žen, u fyzické osoby, která má poruchu vědomí a u níž je vyšetření na virus lidského imunodeficitu významné z hlediska diferenciální diagnostiky a léčení bez provedení tohoto vyšetření může vést k poškození jejího zdraví, dále u fyzické osoby, které bylo sděleno obvinění z trestného činu ohrožování pohlavní nemocí včetně nemoci vyvolané virem lidského imunodeficitu nebo z trestného činu, při kterém mohlo dojít k přenosu této nákazy na jiné fyzické osoby, a u fyzické osoby, která je nuceně léčena pro pohlavní nemoc“. V ostatních případech lze vyšetření na virus lidského imunodeficiency provést jen se souhlasem fyzické osoby (6, 7). Pravděpodobnost pozitivního výsledku sérologie HIV však byla v tomto případě a priori vnímána jako nízká, mimo jiné i vzhledem k věku a sociální anamnéze probandky, a diagnostické úsilí bylo směřováno spíše k vyloučení základního hematologického onemocnění, jež nakonec nebylo prokázáno.

Prezentovaná kazuistika dokládá známou skutečnost, že nákaza HIV má velice pestrou paletu klinických i laboratorních příznaků, které je nutno hodnotit v individuálním kontextu, přesto může být diagnóza

HIV i překvapením. V tomto konkrétním případě je velmi pravděpodobné, že komunitní oboustranná intersticiální pneumonie empiricky léčená dva měsíce před stanovením diagnózy HIV/AIDS byla již jasnou klinickou známkou pokročilého imunodeficitu. Nákaza HIV může vést k různým a různě vyjádřeným periferním cytopeniím, ať již přítomným izolovaně, či v kombinaci (1, 2). Oproti tomu může u chronické virové hepatitidy kolísat aktivita aminotransferáz v séru mezi normálními a mírně nadhraničními hodnotami (1, 5). Epidemiologicky je potvrzeno a všeobecně známo, že chronické virové hepatitidy se často vyskytují v koincidenci s HIV, a z toho důvodu je jisté v indikovaných případech sérologický screening HIV opodstatněn (1, 5, 7).

Monoklonální gamapatie nejasného významu je u osob infikovaných HIV relativně častým jevem, údaje o riziku progresu do plazmocelulární neoplazie se v jednotlivých studiích liší (8–10).

Závěry pro praxi

Lidský virus imunodeficiency (HIV) je znám pro svou schopnost klinické i laboratorní mimikry. Při posuzování rizika nákazy na podkladě anamnestických údajů je třeba nezapomínat i na obtížně postihnutelná rizika plynoucí ze strany sexuálního partnera, partnerky či partnerů vyšetřovaného jedince. V prezentovaném případě byla diagnóza HIV/AIDS stanovena především na základě osobní anamnézy (země původu) a pátrání po příčině zvýšené aktivity aminotransferáz a pancytopenie. Dvě ataky intersticiální pneumonie v krátkém časovém sledu lze zpětně interpretovat jako onemocnění indikativní pro AIDS.

LITERATURA

1. Beneš J et al. Infekční nemoci. 1st Ed. Praha, Galén, 2009: 651s. ISBN 978–80–7262–644–1.
2. Penka M et al. Neonkologická hematologie. 2. vydání. Praha, Grada, 2009: 240s. ISBN 978–80–247–2299–3.
3. http://szu.cz/uploads/documents/CeM/HIV_AIDS/rocni_zpravy/2019/Grafy_k_tiskove_zprave_NRL_pro_HIV_AIDS_Trendy_vyvoje_a_vyskyt_HIV_AIDS_v_CRoce_2019.pdf.
4. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2019 – 2018 data. Stockholm: ECDC; 2019. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2019-2018-data>.
5. Maier KP. Hepatitis-Hepatitisfolgen. 6. Aufl., Bern, Verlag Hans Huber, 2010: 457 s., pages 135–211. ISBN 978–3–456–84674–3.
6. Zákon O ochraně veřejného zdraví č. 258 Sb. 2000.
7. Chrdle A, Skurák M, Fránová D. Kdy, koho a jak testovat na infekci HIV? Jednoduchý postup při testování v primární péči a odborných ambulancích. Practicus 2019; 18(9): 14–22.
8. Genet P, Sutton L, Chaoui D et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in HIV patients in 2014. J Int AIDS Soc 2014; 17(4 Suppl 3): 19649. doi: 10.7448/IAS.17.4.19649. eCollection 2014.
9. Jou E, Gligich O, Chan AC et al. Retrospective study of the prevalence and progression of monoclonal gammopathy in HIV positive versus HIV negative patients. Hematol Oncol 2017; 35(1): 64–68. doi: 10.1002/hon.2247. Epub 2015 Jul 24.
10. Jou E, Gligich O, Chan ACY et al. Viral co-infections and paraproteins in HIV: effect on development of hematological malignancies. Ann Hematol 2016; 95(4): 575–580. doi: 10.1007/s00277-016-2588-z.