

Histiocytózy

MUDr. Radka Jarkovská, MUDr. Pavel Timr

Dětské oddělení – hematologická stanice, Nemocnice České Budějovice

Histiocytózy jsou hematologická onemocnění, která mohou mít jak zcela benigní, tak život ohrožující průběh. Je proto nutné na ně myslet, ačkoliv jejich výskyt je vzácný. Současná klasifikace histiocytóz vychází z patogeneze onemocnění, a umožňuje tak odhadnout prognózu pacienta a rozhodnout o terapii. Intenzita terapie se pohybuje od pouhého sledování pacienta až po chemoterapii a transplantaci hematopoetických buněk. Článek je zaměřen na nejčastější formy histiocytóz, a to histiocytózu z Langerhansových buněk (LCH – Langerhans cell histiocytosis) a hemofagocytující lymfohistiocytózu (HLH). Závěrečná tabulka srovnává tyto dvě jednotky.

Klíčová slova: histiocytózy, makrofágy, dendritické buňky, histiocytóza z Langerhansových buněk, hemofagocytující lymfohistiocytóza.

Histiocytoses

Histiocytoses are hematologic diseases that can be benign as well as life-threatening disorder. It is necessary to consider these diseases despite of their rare incidence. Present classification considers pathogenesis of these disorders that is useful to predict prognosis and planning therapy. This article is concerned on the most common clinical histiocytic disorders which is Langerhans cell histiocytosis and hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Key words: histiocytoses, macrophages, dendritic cells, Langerhans cell histiocytosis, hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Pediatr. praxi 2013; 14(5): 303–306

Histiocytózy jsou souborem vzácných hematologických onemocnění, které není snadné klasifikovat. Tato onemocnění mají velmi variabilní klinický obraz – mohou se projevit infiltrací kostí, kůže, sekundárních lymfatických orgánů nebo jater s možností dalšího poškození viscerálních orgánů. Patologické buňky, které jsou podstatou onemocnění, vycházejí z různých podtypů monocytů, makrofágů a dendritických buněk (1). Prognóza a léčba jednotlivých druhů histiocytóz jsou závislé na podtypu buněk, z kterých nemoc vychází. Proto současná klasifikace zohledňuje původ patologického klonu buněk (2).

Základní rozdělení histiocytóz

Upraveno podle Společnosti pro histiocytózu (Histiocyte Society, 2012) (1):

Histiocytózy odvozené z dendritických buněk

I. Histiocytóza z Langerhansových buněk

- Postihující jeden orgán
- Postihující dva a více orgánů (multisystémové onemocnění)
 - bez poškození rizikových orgánů
 - s poškozením rizikových orgánů

II. Xantogranulom

Histiocytózy odvozené z makrofágů

I. Hemofagocytující lymfohistiocytóza –

- primární (vrozená)
- sekundární (získaná)

II. Sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií (Rosaiova-Dorfmanova choroba)

Maligní formy

- Odvozená z monocytů, monocytická leukémie
- Odvozená z dendritických buněk
- Lokalizovaná nebo odvozená z makrofágů
- Diseminovaná (maligní histiocytóza)

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH)

Definice

Hlavní známkou LCH je monoklonální proliferace a nahromadění patologických Langerhansových buněk (LB) z kostní dřeni ve tkáních nebo orgánech. Výsledkem jsou velmi různorodé klinické projevy. Může se jednat o přímý lokální vliv v místě nahromadění patologických LB, nebo nepřímý druhotný efekt těchto aktivovaných buněk na ostatní normální tkáň, a to hlavně na imunitní systém. Nejčastěji postižené tkáň jsou kosti a kůže, ale postižen může být kterýkoliv orgán či orgánový systém bez ohledu na normální vzorce migrace dendritických a Langerhansových buněk.

Patologické buňky u LCH jsou odvozeny z normálních kožních LB, které jsou primárními antigen prezentujícími buňkami kůže. LB jsou podskupinou dendritických buněk, patří k tzv. konvenčním migrujícím dendritickým buň-

kám, jejichž úkolem je sbírat cizorodé antigeny v periferních tkáních (v tomto případě z kůže) a poté migrovat do regionálních lymfatických uzlin, kde prezentují antigen T lymfocytům (2). Morfologickou známkou LB jsou cytoplasmatické organely, tzv. Birbeckova granula ve tvaru tenisové rakety, pro diagnostiku jsou ale důležité specifické povrchové antigeny – CD1a a CD 207 (langerin) (2).

V infiltrátech LCH se dále nacházejí i další zánětlivé buňky jako T-lymfocyty, eozinofily, makrofágy, v kostních ložiscích jsou také obrovské mnohojaderné buňky podobné osteoklastům, které produkují cytokiny způsobující osteolýzu (3).

Incidence

Incidence LCH je jen obtížně zjistitelná pro relativní vzácnost tohoto onemocnění a různorodost jeho projevů. Odhady se pohybují mezi 2,6–8,9 případů na milion dětí ročně do 15 let věku (2). Vyskytuje se u všech ras a ve všech věkových kategoriích, nejčastěji se diagnostikuje ve věku 2 let. Některé výzkumy prokázaly mírnou převahu postižených chlapců (2, 4).

Etiologie a patogeneze

I když patologické LB mají klonální původ a jsou vysoce chemosenzitivní a radiosenzitivní, LCH je více patologickou zánětlivou odpovědí než neoplazií, pro což svědčí benigní histologický obraz (např. chybí aneuploidie) a vysoká pravděpodobnost spontánní remise (2, 4). LCH

pravděpodobně vzniká jako důsledek genetické poruchy, vliv virové infekce (na rozdíl od HLH) a jiné vlivy prostředí zatím nebyly spolehlivě potvrzeny. V patogenезi hraje roli proliferace patologických buněk (normální LB se nedělí) a migrace těchto buněk do neobvyklých lokalit, kde produkují různé druhy cytokinů.

Děti s anamnézou maligního onemocnění mají větší pravděpodobnost rozvoje LCH a naopak děti s anamnézou LCH mají větší pravděpodobnost vzniku malignity. To by mohlo znamenat, že podkladem onemocnění je skutečně genetická porucha, ale také to, že na vzniku LCH se může podílet předchozí protinádorová terapie (radioterapie či chemoterapie). Častá je asociace LCH s hematologickými malignitami, obzvláště s akutní lymfoblastickou leukémií z T buněk, typicky v situaci, kdy je leukémie v remisi a pacient je ještě na terapii či těsně po terapii. V několika případech byla potvrzena klonická příbuznost leukemických a patologických LB, což by popíralo vliv protinádorové léčby na vznik LCH (2).

Klinické projevy

Klinická manifestace LCH je pestrá, záleží na míře orgánového poškození. Lokalizované onemocnění se nejčastěji projevuje jako kostní bolest, zduření přilehlých měkkých tkání nebo vyrážka. Rozšířenější nemoc se může projevit jako diabetes insipidus (DI), dechová nedostatečnost nebo systémové onemocnění s horečkou, žloutenkou, lymfadenopatií a organomegalií.

V minulosti se rozlišovaly tři klinické syndromy: eozinofilní granulom, Hand-Schüller-Christianova choroba a Abt-Letterer-Siweova choroba.

Eozinofilní granulom označuje přítomnost jedné nebo více lytických kostních lézí. Hand-Schüller-Christianova choroba označovala triádu kostních lézí, exoftalmu a DI. Abt-Letterer-Siweova choroba označovala fulminantní poruchu retikuloendoteliálního systému, klinicky se projevující hepatosplenomegalií, lymfadenopatií, kožní vyrážkou, kostními lézemi, anémií a hemoragickou diatézou. Tato klasifikace má důležitý historický význam, ale jen omezenou použitelnost pro klinické rozhodování.

Od průkazu histopatologické podstaty těchto onemocnění bylo pro tuto skupinu onemocnění používáno jednotné označení histiocytóza X (1953) a později histiocytóza z Langerhansových buněk (1987). To postupně vedlo k zavedení stagingu onemocnění, kdy stratifikace pacientů podle přítomnosti jednotlivého nebo vícečetného poškození a přítomnosti či nepřítomnosti posti-

žení rizikových orgánů umožnila určit prognózu a rozhodnout tak o terapii pacienta.

Onemocnění postihující jeden orgán (obvykle kost, méně často kůže a vzácně lymfatické uzliny) představuje přibližně dvě třetiny dětských případů LCH. Multisystémová forma onemocnění postihuje zbylou třetinu převážně mladších dětí. Z těch přibližně polovina má vysoce rizikové poškození kostní dřevě nebo jater (2).

Kosti

Kost je místem nejčastějšího poškození pacientů s LCH, vyskytuje se přibližně u 75 % nemocných pacientů. Může být poškozena kterákoliv kost s výjimkou krátkých kostí ruky a nohy. Nejčastěji se jedná o femur, kosti lebky a páneve. Bolest zhoršující se v noci, otok a kulhání jsou typickými symptomy. Radiologickým obrazem je projasnění v kosti s hladkými okraji. Poškozena může být jedna kost (častěji) nebo více kostí a může se také pojit s poškozením jiných orgánů. Nejpresnější diagnostickou metodou vhodnou i ke dlouhodobému sledování kostních lézí se zdá být pozitronová emisní tomografie (PET) (2).

Kůže

Poškození kůže je druhé nejčastější místo infiltrace LCH, vyskytuje se asi u třetiny pacientů, obvykle v asociaci s dalšími místy poškození, může se však jednat i o jediný projev onemocnění. U malých dětí je u kožního poškození až 50 % riziko přechodu do multisystémového onemocnění (3). Benigní variantou samostatného poškození kůže, která odeznívá bez terapie, je Hashimotova-Pritzkerova choroba.

Vzhled vyrážky je velmi variabilní, může mít vzhled nodulů, puchýřů nebo šupinatých makul či větších ložisek připomínajících seborrhoe. Vyrážka se nejčastěji objevuje na flexorových částech těla – krk, podpaží, třísla, typické je poškození vlasové části hlavy a oblasti za ušními boltci, poškození zevního zvukovodu může vést k chronickému, někdy páchnoucímu výtoku.

Centrální nervový systém

Zde existuje několik forem – rozšíření kostního poškození, infiltrace stopky hypofýzy způsobující hypofyzární dysfunkci a intraparenchymatózní infiltrace. Vzácnou a ne úplně objasněnou komplikací LCH je neurodegenerativní syndrom, který může vzniknout i několik let po léčbě.

Nejčastější klinický projev poškození CNS je centrální diabetes insipidus, až 15 % dětí s nově diagnostikovaným DI má LCH (2). V naprosté většině případů se jedná o celoživotní deficit. Dále

se může v rámci poškození hypofýzy vyvinout deficit růstového hormonu nebo panhypopituitarismus. Symptomy intraparenchymatózní infiltrace jsou nejčastěji bolesti hlavy, křeče a fokální neurologické symptomy.

Rizikové orgány

Nemoc zasahující kostní dřevě, játra nebo slezinu bývá spojena s vážným průběhem onemocnění s ohrožením života pacienta (5). Tyto orgány jsou téměř vždy poškozeny v rámci diseminované podoby onemocnění, což se projevuje celkovými příznaky jako přetrvávající horečka a neprospívání. Tuto formu onemocnění mají typicky malé děti – více než polovina dětí s LCH mladší dvou let má poškození rizikového orgánu (2).

Ke klinickým symptomům patří: příznaky cytopenie, splenomegalie, hepatomegalie, ascites, hyperbilirubinémie, zvýšení sérových transamináz (hlavně GGT), hypoalbuminémie, hypoproteinémie, jaterní cirhóza.

Ostatní

Méně obvyklými projevy onemocnění jsou lymfadenopatie a poškození gastrointestinálního traktu, které se může projevit jako průjem, krvavé stolice, neprospívání a hypoalbuminémie. Poškození plic v podobě intersticiálních plicních změn se může vzácně vyskytnout samostatně, častěji ale v rámci multisystémového průběhu onemocnění (3). Projevuje se tachypnoí, chronickým kašlem nebo dušností. Histologická přestavba až do obrazu voštinovité plicce nebo větších bul je podkladem rtg změn – cysty a může způsobit pneumotorax (6).

Diagnóza

K definitivní diagnóze je nutná biopsie, která obvykle jednoznačně potvrdí LCH. U projevů poškození CNS, např. DI, je potřeba pečlivě pátrat po přístupnějších ložiscích vhodných k biopsii (kost).

Pro diagnostiku je zásadní průkaz markerů CD1a a langerinu, které exprimují LB. Elektronová mikroskopie, kterou se v minulosti potvrzovala přítomnost Birbeckových granúl, ani cytogenetické metody se v diagnostice onemocnění neuplatní, stejně tak neexistuje laboratorní metoda k jednoznačnému rozlišení závažných forem onemocnění. Protože onemocnění je vzácné, klinické projevy jsou velmi variabilní a diferenciální diagnostika šlaková, je časté pozdní stanovení diagnózy. LCH je třeba vyloučit u každého pacienta s kostní lézí, přetrvávající vyrážkou, chronickým výto-

kem z uší, DI, nevysvětlitelnou lymfadenopatií, dechovou nedostatečností s retikulonodulárním obrazem na rtg plic, cytopenií nebo hepatosplenomegalii.

Léčba

Léčba LCH musí být odvozena od povahy konkrétního onemocnění, protože ta může být různá: od zcela benigní se spontánní remisí až k velmi agresivní s fatálním průběhem. Rizika terapie by neměla překročit rizika samotného onemocnění.

Přístup k onemocnění jednoho orgánu

Děti s lokalizovanou kostní formou LCH mají výbornou prognózu. U většiny postačí observace bez dalších zásahů kromě úvodní biopsie. Lokální léčba může urychlit odeznění symptomů (bolesti). U kostního postižení se používá kyretáž, excize, exkochleace, lokální aplikace steroidů, lokální radioterapie.

V některých případech je nevyhnutelná celková léčba kortikosteroidy, případně i vinblastinem ke kontrole symptomů (silné bolesti) a jako prevence dlouhodobých následků (především ortopedických a neuroendokrinních). Systémová léčba by se měla zvážit u všech dětí s vícečetným postižením kostí, protože kromě bolestí a ortopedických komplikací jsou ve větším riziku reaktivace onemocnění (2).

Kožní forma onemocnění obvykle dobře reaguje na lokální použití kortikosteroidů, s dobrým efektem byly použity psoraleny a UV A světlo nebo interferon, vzácně je potřeba použít systémovou terapii (2).

Přístup k multisystémovému onemocnění s nízkým rizikem

Děti s diseminovanou LCH (to znamená postižení dvou a více orgánů nebo multifokální postižení kostí) jsou indikovány k celkové léčbě. Děti, které nemají postižení rizikových orgánů, mají výbornou prognózu (95% pravděpodobnost přežití při standardní léčbě) (5). Hlavním cílem léčby je proto maximalizovat účinek při minimální toxicitě. Standardem léčby je kombinace vinblastinu a prednisonu, délka léčby je 6–12 měsíců.

Přístup k multisystémovému onemocnění s vysokým rizikem

Děti s diseminovanou LCH a postižením rizikových orgánů mají vysoké riziko morbidity i mortality. Zatím intenzifikace terapie nezlepšila výsledky léčby. Děti s nepříznivými prognostickými známkami, které dobře odpovídají na standardní chemoterapii (vinblastin a prednison), mají dobrou prognózu. Ti, kteří neodpovídají včas na iniciační terapii, mají vysoké riziko úmrtí z progresu onemocnění, jejich míra přežití se pohybuje mezi 10 % a 34 % (2). Pro tuto skupinu pacientů je třeba zvážit intenzivní chemoterapii (jako záchranná léčba se používá kombinace kladribin – cytarabin) (3) a alogenní transplantaci hematopoetických buněk.

Trvalé následky

Zhruba polovina vyléčených pacientů má trvalé následky. Obvykle se jedná o pacienty s diseminovaným onemocněním nebo recidivami. Nejčastější jsou ortopedické komplikace (deformity páteře, ztráta zubů, asymetrie obličeje), dále

Obrázek 1. MR mozku 3,5letého chlapce s diseminovanou LCH, prvním příznakem u něj byl centrální DI. T1W sagitální snímek postkontrastně. Je přítomná infiltrace stopky hypofýzy s absencí obvyklého signálu neurohypofýzy a s drobnou adenohypofýzou, je patrné i jedno ze dvou osteolytických ložisek na kalvě frontálně



senzorická sluchová porucha, DI, deficit růstového hormonu, panhypopituitarismus, vzácněji jaterní cirhóza a selhání jater, plicní fibróza a spontánní pneumotorax. Nejobávanejším pozdním následkem je neurodegenerace charakterizovaná symptomy zadní jámy lební nebo zhoršením kognitivních funkcí. Touto komplikací jsou více ohroženi pacienti s postižením lebky.

Hemofagocytyjící lymfohistiocytóza (HLH)

Definice, incidence, etiologie, patogeneze

HLH je syndrom, který se vyznačuje klinickými příznaky a laboratorními odchylkami

Tabulka 1. Charakteristika, laboratorní známky, terapie a prognóza LCH a HLH (upraveno podle 2)

	LCH		HLH	
	Jeden systém	Více systémů	Primární	Sekundární
Patologická buňka	dendritická buňka		makrofág	
Histologie	klonální proliferace Langerhansových buněk, CD1a+, langerin+, smíšený buněčný infiltrát		reaktované makrofágy CD 68+, hemofagocytóza	
Typický věk manifestace	kdykoliv	nejčastěji do 2 let	nejčastěji do 1 roku	kdykoliv
Dědičnost	sporadický výskyt	sporadický výskyt	FHL 2 – Perforin (PRF1) AR FHL 3 – UNC 13D AR FLH 4 – STX 11 AR	sporadický výskyt
Klinické známky	kostní bolest, zduření, vyrážka	kostní bolest, zduření, vyrážka, neprosívání, DI	horečka, hepatosplenomegalie, neprosívání, dráždivost, žloutenka, vyrážka	
Laboratorní a zobrazovací metody	laboratoř obvykle normální, lytické kostní léze	cytopenie, ↑↑ FW, ↑↑ bili, abnormální rtg hrudníku, kostní léze	cytopenie, ↑↑ feritin, ↓↓ fibrinogen, ↑↑ triglyceridy, ↓↓ funkce NK buněk, ↑↑ solubilní CD25, abnormální MMM, ↑↑ jaterní enzymy, hyponatremie, hypoproteinemie	
Terapie	observace, lokální, vinblastin a kortikoidy	vinblastin, kortikoidy	etoposid, kortikoidy, cyklosporin A, TKD	etoposid, kortikoidy, cyklosporin A
Prognóza	výborná	různá, fatální ≈ 25 %	fatální bez TKD, přežití ≈ 50 % s TKD	různá, fatální ≈ 20 %

AR – autosomálně recesivně, FHL – familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, DI – diabetes insipidus; bili – bilirubin; MMM – mozkomíšni mok; TKD – transplantace kostní dřeně, NK – natural killer

způsobenými nekontrolovanou a neefektivní proliferací a aktivizací buněk monocyto-makrofágového systému. Za normálních okolností jsou monocyty a makrofágy odpovědné za fagocytózu antigenu a aktivaci dalších buněk imunitního systému (především T lymfocytů). Poté je monocyto-makrofágový systém zpětně inhibován. U HLH se tento funkční komplex vymkne kontrole, což vyvolá destruktivní zánětlivý proces. Tento defekt imunity má vrozenou a získanou formu. Důležitým faktem je, že tyto dvě jednotky jsou v době své manifestace klinicky nerozeznatelné.

U familiární HLH (FHL) vyvolá běžný imunologický stimul (např. virus) v terénu vrozené poruchy imunity nekontrolovatelnou zánětlivou odpověď. Incidence je 1:50 000 porodů (2, 4). Příčinou jsou mutace genů – nejčastěji se jedná o gen pro perforin (PRF1), savčí analog proteinu *C. elegans* (UNC13D) nebo syntaxin 11 (STX11), které mají autosomálně recesivní typ dědičnosti (2). Familiární HLH je smrtelné onemocnění, jedinou možností vyléčení je transplantace kmenových buněk.

Sekundární forma HLH se vyskytuje u pacientů s normálním imunitním systémem nebo se získanou poruchou imunity (malignita, autoimunitní proces). Vyvolávajícím momentem je nejčastěji virová infekce (především EBV virus nebo jiné herpesviry), může se ale jednat i o infekci vyvolanou bakteriemi, houbami či prvoky (leishmanie). Incidence v ČR není přesně známá, onemocnění se může často vzhledem k nespecifickým příznakům skrývat pod jinou diagnózou (3). U získané formy onemocnění léčíme vyvolávající příčinu, eventuálně v kombinaci s imunosupresivní terapií.

Klinika a diagnóza

Rozvoj typických klinických a laboratorních příznaků je důsledkem masivní produkce cytokinů a hemofagocytární aktivity makrofágů v lymforetikulárním systému a CNS (7).

Typickými příznaky jsou horečka, hepatosplenomegalie, příznaky cytopenie (nejčastěji trombocytopenie a anémie), dále mohou být přítomny klinické příznaky postižení CNS (křeče, po-

rucha vědomí), generalizovaná lymfadenopatie a exantém. Stav může velmi rychle progredovat do multiorgánového selhání. Diagnóza je založena na typických symptomech, laboratorním nálezu a průkazu specifických mutací v případě FHL.

Průkaz typických mutací FHL pomocí molekulární genetiky nebo přítomnost 5 z následujících 8 kritérií:

Klinická kritéria:

- horečka
- splenomegalie

Laboratorní kritéria:

- cytopenie postihující 2 ze 3 krevních řad (hemoglobin pod 9 g/l, trombocyty pod $100 \times 10^9/l$, neutrofilie pod $1 \times 10^9/l$)
- hypertriglyceridemie nad 2 mmol/l a/nebo hypofibrinogenemie pod 1,5 g/l
- hyperferritinemie nad 500 µg/l
- elevace CD25 nad 2400 U/L
- snížená nebo chybějící funkce NK

Histopatologická kritéria:

- hemofagocytóza v kostní dřeni, slezině nebo lymfatických uzlinách bez známek malignity

Dalšími laboratorními nálezy silně podporujícími diagnózu jsou pleocytóza a/nebo zvýšená bílkovina v mozkomíšním moku a histopatologický nálezn chronické hepatitidy v jaterní biopsii, dále můžou být přítomny meningismus, lymfadenopatie, žloutenka, otoky, exantém, elevace transamináz, hypoproteinemie, hyponatremie, elevace VLDL, snížení HDL (8).

Terapie

HLH je potenciálně život ohrožující onemocnění, proto je nutné rychlé rozeznání příznaků a zahájení léčby. Obě formy onemocnění nelze obvykle na začátku onemocnění rozlišit, iniciální léčba je proto stejná. Obvykle se používá kombinace etoposidu a kortikosteroidů, případně v kombinaci s cyklosporinem A (2).

Děti s pozitivní rodinnou anamnézou, pozitivním genetickým vyšetřením nebo onemocněním nereagujícím na léčbu jsou indikovány

k alogenní transplantaci hematopoetických buněk. Děti se získanou formou onemocnění, které dobře zareagovaly na úvodní terapii nebo léčbu vyvolávající příčiny, jsou dále jen sledovány.

Závěr

Histiocytózy jsou vzácná hematologická onemocnění, která potenciálně mohou ohrožovat život pacienta nebo vést k trvalým následkům. Na LCH musíme myslet především v diferenciální diagnostice kostních lézí, chronické vyrážky a diabetes insipidus. Systémová LCH a HLH patří do širší diagnostické rozvahy hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, cytopenie a stavů připomínajících sepsi či akutní leukemii. Terapie jednotlivých typů histiocytóz je velmi specifická a patří na specializované pracoviště.

Literatura

1. Tebbi C, Arceri R. T. Loew: Histiocytosis; 2012. Dostupný z: <http://emedicine.medscape.com/article/958026-overview>.
2. Orkin: Oncology of Infancy and Childhood; 1st Edition. Philadelphia. Saunders Elsevier; 2009: 963–988.
3. Lebl J, Janda J, Pohunek P, Starý J. Klinická pediatrie. Praha: Galén 2012; 579–580.
4. Muntau AC. Pediatrie. Praha: Grada, 2009: 273–274.
5. Histiocyte Society [online]. 2011. Dostupný z <http://www.histiocytesociety.org/pages/2011-hs---lch-iv#Background>.
6. Egeler R. LCH: The Symptoms, Diagnosis and Treatment. Dostupný z <http://www.histiocytesociety.org/document.doc?id=49>.
7. Lebl J, Janda J, Pohunek P. Praktická pediatrie. Praha: Galén 2008: 127–133.
8. Pediatr Blood cancer, 2007; 48(2): 124–31. Dostupný z <http://www.bloodref.com/myeloid/hlh-diagnosis>.

Článek doručen redakci: 28. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 25. 6. 2013

MUDr. Radka Jarkovská

Nemocnice České Budějovice, Dětské oddělení
B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice
prempuja@email.cz
