

Autoimunitní hemolytická anémie komplikující průběh chronické lymfatické leukemie

MUDr. Barbora Havlíčková

Interní oddělení, Nemocnice Šternberk – SMN, a. s.

Chronická lymfatická leukemie (CLL) je lymfoproliferativní onemocnění s nízkou malignitou, jehož podstatou je klonální proliferace maligně transformovaných vyzrálých B-lymfocytů, s poruchou schopnosti apoptotické destrukce a současně nekontrolovanou proliferací. Kombinací všech těchto faktorů následně dochází k postupnému nárůstu množství lymfocytů. Toto onemocnění je spojeno s mnoha infekčními a autoimunitními komplikacemi při absenci fyziologické odpovědi na antigenní podněty. Nejčastěji se vyskytuje autoimunitní hemolytická anémie (AIHA) a autoimunitní trombocytopenie. Prognóza onemocnění je různorodá, léčba onemocnění je komplexní a zahrnuje jak chemoterapii, chemoimunoterapii, tak transplantaci kostní dřeně. Efektivita léčby v posledních letech významně stoupla, především využitím nových molekul, jako jsou ireverzibilní kovalentní inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy ibrutinib, inhibitor fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K) idelalisib, inhibitor Syk, BCL-2 inhibitoru a dalších. Onemocnění má dynamický charakter a je stále předmětem řady studií, které mohou v budoucnu zlepšit prognózu postižených pacientů. Následující kazuistika prezentuje průběh onemocnění pacientky s CLL, komplikovanou vznikem autoimunitní hemolytické anémie v terénu četných komorbidit.

Klíčová slova: chronická lymfatická leukemie, autoimunitní hemolytická anémie, chemoimunoterapie, inhibitor tyrosinkinázy, inhibitor PI3K, BCL-2 inhibitor.

Autoimmune haemolytic anaemia as a complication of a Chronic Lymphocytic Leukaemia

Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) is a lymphoproliferative disorder with a low malignancy whose essence is a clonal proliferation of malignant transformed B-lymphocytes, with impaired abilities while apoptotic destruction and uncontrolled proliferation. Their combination of subsequently experiencing is a gradual increase in the quantity of lymphocytes. This disease is associated with many infectious and autoimmune complications in the absence of a physiological response to antigenic stimulus. It is most often autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) and autoimmune thrombocytopenia. The prognosis of the disease is heterogeneous, disease treatment is comprehensive and includes both chemotherapy, chemoimmunotherapy, so a bone marrow transplant. The effectiveness of treatment in the last years has increased significantly, particularly using new agents as inhibitor of tyrosine kinase ibrutinib, inhibitor of PI3K idelalisib, inhibitor of Syk, inhibitor of Bcl-2 and the other. The disease has a dynamic character and is still the subject of a series of studies, which may, in the future, improve the prognosis of affected patients. The following case report presents the progress of the disease patients with CLL, an elaborate creation of autoimmune haemolytic anaemia in the field many of co-morbidities.

Key words: B chronic lymphocytic leukemia, autoimmune hemolytic anemia, chemoimmunotherapy, tyrosine kinase inhibitor, PI3K inhibitor, Bcl-2 inhibitor.

Chronická lymfatická leukemie (CLL) se řadí se mezi nízké agresivní lymfoproliferativní onemocnění, jehož podstatou je klonální proliferace malých B-lymfocytů s typickým imunofenotypem (1). Jedná se o nejčastější leukemii v západní

populaci dospělých charakterizovanou proliferací a akumulací klonu zralých CD5+/19+/23+ B buněk v periferní krvi, kostní dřeni a lymfatických orgánech (2). Pro onemocnění je charakteristická mimořádná různorodost délky přežití, která se

pohybuje od několika měsíců po desítky let a může být shodná s přežíváním zdravé populace. Jedná se typicky o onemocnění starších osob. Průměrný věk stanovení diagnózy je 67–72 let a jeho incidence stoupá s věkem.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Barbora Havlíčková
Interní oddělení, Nemocnice Šternberk – SMN a. s.
Jívavská 20, 785 01 Šternberk

Cit. zkr: Interní Med 2018; 20(3) e9–e14
Článek přijat redakcí: 1. 6. 2017
Článek přijat k publikaci: 22. 12. 2017

Ve věku pod 40 let je výskyt vzácný a u dětí se neobjevuje vůbec. U mužů se vyskytuje častěji nežli u žen, a to v poměru 1,9 : 1 (1).

Etiopatogeneze

V současnosti je CLL považováno za one-mocnění charakterizované dynamickou rovnováhou mezi klidovými lymfocyty odolnými vůči apoptóze, cirkulujícími v periferní krvi, a proliferujícími prolymfocyty a paraimunoblasty, které tvoří proliferáční centra v mikroprostředí lymfatických orgánů. V patogenezi CLL hraje významnou úlohu porucha apoptózy, způsobená zřejmě zvýšenou expresí antiapoptotického proteinu Bcl-2, dále aktivní proliferace maligního klonu probíhající pravděpodobně v proliferáčních centrech mízních uzlin (1). Ústřední roli v patogenezi a při progresi onemocnění hraje B-buněčný receptorový (BCR) signál v mikroprostředí lymfatických uzlin. BCR je hlavní regulátor vývoje B-buněk, jejich přežití, proliferace, funkční diferenciace, migrace a hraje důležitou roli v patogenezi některých B-buněčných malignit. Přenos signálů z BCR zajišťuje síť kináz a molekul, které zprostředkují intracelulární odpovědi. Tyrosin kináza sleziny (SYK), δ izoforma fosfatidylinositol 3-kinázy (PI3K) a Brutonova tyrosin kináza (BTK) jsou nezbytné pro přenos signálu z BCR a inaktivace příslušných genů vede k narušení antigen-dependentního zrání a expanzi B buněk (3). Solubilní, strukturální a buněčné složky tkáňového mikroprostředí spolupracují s BCR na ovlivnění buněčné odpovědi. Bylo identifikováno mnoho cest a faktorů, které zlepšují přežití CLL buněk a podporují jejich proliferaci, včetně BCR, Toll-like receptorů, CD40, CD49d, cytokinů, chemokinů a složek extracelulární matrix. Mnohé z těchto signálů jsou přenášeny přes SYK nebo PI3K δ či BTK a aktivují podobné intracelulární cesty, nejvýrazněji pak PI3K/Akt / mTOR, NF- κ B a MAPK (3).

Diagnóza a staging onemocnění

Diagnózu CLL stanovujeme na základě vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem a průtokovou cytometrií periferní krve (4).

Mezi další pomocná vyšetření patří elektroforéza bílkovin (ELFO), vyšetření Beta-2 mikroglobulinu, stanovení hladiny laktátdehydrogenázy (LD), provedení sternální punkce a trepanobiopsie. V rámci stagingu před léčbou a při hodnocení léčebné odpovědi dále ultrasonografie břicha a uzlin, RTG

Tab. 1 Royal Marsden score. (Upraveno podle Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, et.al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). Am J Clin Pathol. 1997; 108: 378–382

Ukazatel	Body	
	1	0
CD5	pozitivní	negativní
CD23	pozitivní	negativní
slg	slabě	silně
CD79b	slabě	silně
FMC7	negativní	pozitivní

CLL má vysoké skóre (4–5 bodů), ostatní B-lymfoproliferace nízké skóre (0–2 body)

Tab. 2. Staging dle Bineta. Upraveno podle: Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et.al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981; 48: 198–206

Stadium	Definice
A přežití \geq 10 let	Méně než 3 postižené lymfatické oblasti
B 5–10let	3 a více postižených lymfatických oblastí
C < 5let	Anémie Hb < 100g/l a nebo trombocytopenie < 100 x 10 ⁹ /l
Jedna oblast odpovídá uzlinám krčním, axilárním, mediastinálním, retroperitoneálním, inguinálním, hepato- a splenomegalie	
Bilaterální postižení je považováno za jednu oblast	

Tab. 3. Staging dle Raie. Upraveno podle: Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975; 46: 219–234

Stadium	Definice
0	Lymfocytóza
I	Lymfocytóza + Lymfadenopatie
II	Lymfocytóza + Hepato/splenomegalie
III	Lymfocytóza + Anémie Hb < 110g/l
IV	Lymfocytóza + Trombocytopenie < 100 x 10 ⁹ /l

Dle modifikace z r. 1987 nízké riziko = st. 0, střední riziko = st. I/II, vysoké riziko = st. III/IV

srdce a plic. Cytogenetickým vyšetřením můžeme zjistit přítomnost typických mutací (del 13q/ RB1/del 11q/ATM/del 17p/p53), dále pak metodou sekvenční analýzy mutační status IGHV (variabilní část těžkého řetězce Ig) genu v periferní krvi (18). Přítomnost nebo nepřítomnost somatických mutací v klonálním IGHV genu (známka antigenní selekce) odlišuje dva hlavní podtypy CLL; IGHV mutovaný (M-CLL) a IGHV nemutovaný (U-CLL). Druhý typ má více než 98% sekvenční homologii zárodečné linie klonálního IGHV genu (3). Jedním z významných molekulárních prognostických markerů je exprese genu pro ZAP70, který není exprimován u normálních B lymfocytů a jeho exprese vysoce koreluje s nemutovanou formou onemocnění spojenou s rychlejší progresí onemocnění a kratší dobou přežívání.

Mezi diagnostická kritéria patří, dle IWCLL-WG (International Workshop Of Chronic Lymphocytic Leukemia-sponsored Working Group z r. 2008), absolutní lymfocytóza periferní krve s morfologicky zralými B lymfocyty > 5x 10⁹/l, morfologicky

\leq 55 % atypických buněk (např. prolymfocyty) v periferní krvi, typický imunofenotyp (CD5, CD23, CD79a+, slg) s průkazem monoklonality kappa a lambda v periferní krvi nebo kostní dřeně (5).

Vyšetření kostní dřeně se provádí většinou k objasnění etiologie anémie či trombocytopenie, ale není nezbytně nutné pro stanovení diagnózy. Histologické vyšetření lymfatických uzlin provádíme při nejasné diagnóze (4). Maligní klon je jednoznačně možné stanovit imunofenotypizací periferní krve. Toto vyšetření dokáže odlišit B-CLL od reaktivní B a T lymfoproliferace (systémové a infekční choroby), ale i od jiných chronických lymfocytárních leukemií a leukemizovaných nízcí maligních non-Hodgkinských lymfomů. Další pomocná zobrazovací metodika zaujímá v diagnostice CLL pouze doplňkovou úlohu.

Cytometrickou diagnózu CLL můžeme stanovit pomocí skórovacího systému Royal Marsden (Tab. 1) (6).

V rámci diferenciální diagnostiky musíme odlišit leukemizovaný lymfom z plášťových buněk a B

prolymfocytární leukemii (7). V případě záchytu typického klonu lymfocytů CD5+/19+/23+ v menším množství než $5 \times 10^9/l$ a při nepřítomnosti cytopenie, lymfadenomegalie a splenomegalie se jedná o tzv. monoklonální lymfocytózu z B lymfocytů (MBL), odpovídající premalignímu stavu. Z nich progreduje ročně do CLL asi 1–2 % případů (8). Zcela identický imunofenotyp má jednotka označovaná jako lymfom z malých lymfocytů (SLL), který nespĺňuje pouze kritérium lymfocytózy. Jedná se tedy o různé tkáňové projevy stejného onemocnění, které klasifikace WHO z 2008 označuje společnou jednotkou CLL/SLL. Hlavním projevem je generalizovaná lymfadenomegalie a histologické vyšetření uzliny bývá častým primárním diagnostickým prvkem (4). Charakteristickým (ale nespecifickým) nálezem u CLL je přítomnost velkého množství rozpadajících se buněk, označovaných jako „Gumprechtovy stíny“. Prognostické faktory pacientů s CLL můžeme hodnotit pomocí skórovacích systému dle Bineta (Tab. 2) a Raie (Tab. 3), které umožňují klinické posouzení rizika nemocných s nově diagnostikovanou CLL (2).

K určení prognózy onemocnění je možné provést genetické vyšetření pomocí FISH (fluorescenční in situ hybridizace), vyšetření mutace TP53 genu a stanovení mutačního stavu genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IGHV), jak již bylo výše uvedeno. Tyto faktory ovlivňují celkové přežití, délku období bez léčby a délku období do progresu onemocnění (7). Znalost chromozomálních aberací ovlivňuje také rozhodování o léčbě a umožňuje předpovídat odpověď na léčbu u skupiny pacientů s delecí 17p chromozomu a TP53 mutací. Pacienti s těmito mutacemi jsou vysoce riziková a často špatně reagují na základní léčbu FCR (9).

Terapie

Standardní strategie u asymptomatických pacientů Rai 0/Binet A s CLL je „watch and wait“. Léčba je vyhrazena pro pacienty symptomatické nebo s poruchou funkce kostní dřeně. Tento přístup je založen na klinických studiích, u kterých nebyl nalezen žádný přínos včasné léčby u asymptomatických pacientů (3). Většina nemocných je diagnostikována náhodně, bez přítomnosti závažných klinických projevů, v rámci vyšetření krevního obrazu, eventuálně při vyšetření lymfadenomegalie. Střední stadia Rai I-II/Binet B jsou indikována k terapii při splnění kritérií aktivity CLL. V pokročilém stadiu Rai III-IV/Binet C bez odkladu

zahajujeme léčbu (4, 10). Indikace k zahájení léčby shrnuje Tab. 4. Autoimunitní hemolytická anémie a trombocytopenie nejsou indikací k zahájení cytoredukční léčby, pokud nejsou současně splněna kritéria aktivity choroby. V jejich léčbě se využívá imunosupresivní léčba (kortikoterapie) (3, 10).

Základní léčebný režim u pacientů v dobrém klinickém stavu, bez přidružených onemocnění a s normální funkcí ledvin je FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) (7, 11). U pacientů s delecí 17p, mutací TP53 a při nevhodnosti chemoimunoterapie se doporučuje ibrutinib. U pacientů ≥ 65 let je možnou léčebnou alternativou bendamustin + rituximab (BR). Mezi další léčebné možnosti patří alemtuzumab (pro léčbu CLL není registrován) a kombinace rituximab + cyklofosfamid + dexametazon (RCD). U pacientů s významnými komorbiditami a poruchou funkce ledvin využíváme kombinace obinutuzumab + chlorambucil, rituximab + bendamustin, rituximab + chlorambucil, vzácněji také ofatumumab + chlorambucil. Pacienty s těžkými komorbiditami, kde předpokládáme pouze krátkou dobu přežití, léčíme terapií ovlivňující symptomy onemocnění a s minimem nežádoucích účinků – chlorambucil, nízkodávkovaný cyklofosfamid nebo kortikoterapie (7, 10).

Mezi novější terapeutické možnosti v rámci léčby CLL řadíme ibrutinib, idelalisib a venetoclax. Ibrutinib je kovalentní inhibitor Brutonovy tyrosin kinázy (BTK) a idelalisib je selektivní inhibitor PI3K δ , oba byly schváleny k terapii CLL. Inhibitory kináz snižují migraci zprostředkovanou chemokiny a na integrinu závislou adhezi CLL buněk, což snižuje schopnost nádorových buněk usadit se v jejich mikroprostředí.

U pacientů s vysokým rizikem vedou k dosažení vyšší míry kontroly nad onemocněním nežli předchozí nejlepší léčba, což z nich dělá preferovanou léčiva u chronické lymfocytární leukémie s TP53 aberací a u pacientů rezistentních k chemoimunoterapii. Ibrutinib a idelalisib jsou celkově dobře snášeny, nežádoucí účinky zahrnují zvýšenou tvorbu hematomů a výskyt fibrilace síní u ibrutinibu a kolitidy, záněty plic a zvýšení transamináz u idelalisibu. Ibrutinib nevratně inaktivuje BTK přes kovalentní vazbu cysteinového zbytku v blízkosti aktivního místa. BTK je cytoplazmatická tyrosinkináza rodiny TEC, která je nezbytná pro BCR signalizaci, aktivaci NF- κ B a buněčnou proliferaci. Vzhledem k jeho kovalentní vazbě na BTK, může být ibrutinib podáván jednou denně, a to i přes krátký poločas. Až do 12,5 mg/kg nebyly zaznamenány žádné toxické účinky limitující dávku. Idelalisib je selektivní a reverzibilní inhibitor PI3K δ izoformy. PI3K dráhy regulují buněčný růst, proliferaci a přežití v reakci na různé stimuly. PI3K δ isoforma je primárně exprimována v leukocytech a je nezbytná pro antigenem indukovanou BCR signalizaci. PI3K δ a PI3K α se podílejí na zesílené BCR signalizaci potřebné pro přežívání B buněk (3). Ve vývoji jsou také molekuly namířené proti BCL-2 antiapoptotickému proteinu, který se rovněž podílí na patologii CLL a je nezbytný pro přežití buněk CLL. Venetoclax je malá molekula, která se specificky váže na BCL-2 a rychle indukuje apoptózu buněk, které exprimují vysoké hladiny BCL-2 (9). Rodina BCL-2 proteinů zahrnuje jak proapoptotické, tak antiapoptotické bílkoviny a souhra mezi těmito skupinami proteinů reguluje vnitřní

Tab. 4. Indikace zahájení terapie

Dle stagingu	Časné stadium = Rai 0/Binet A	„Watch and wait“
	Střední stadia = Rai I-II/Binet B	B příznaky, rychlý nárůst lymfocytózy se zdvojnásobím časem lymfocytů (DT) do 6 měsíců, elevace hladiny lymfocytů o 50 % během 2 měsíců, masivní progredující lymfadenomegalie či hepatosplenomegalie nad 6 cm pod levý žeberní oblouk, přítomnost autoimunitní anémie či trombocytopenie špatně odpovídající na kortikosteroidy nebo jinou standardní léčbu
	Pokročilé stadium = Rai III-IV/Binet C	zahájení léčby bez odkladu
Dle systémových příznaků	nechtěný úbytek hmotnosti ≥ 10 % v průběhu předchozích 6 měsíců významná únava (nemožnost pracovat nebo provádět obvyklé činnosti) horečky nad 38,0 °C po dobu 2 nebo více týdnů bez průkazu infekce noční pocení po dobu delší než 1 měsíc bez průkazu infekce	

apoptotickou dráhu. Antiapoptotické proteiny inhibují aktivaci proapoptotických rodinných příslušníků. Nadměrná exprese BCL-2 je řízena různými mechanismy. V případě CLL je nadměrná exprese v důsledku nedostatku mikro-RNA, což negativně reguluje expresi BCL-2 (12).

U nemocných s vysoce rizikovou CLL a nepříznivým klinickým průběhem by měla být zvážena alogenní transplantace krvetvorných buněk. V současné době se při transplantaci používají nemyeloablativní přípravné režimy, které umožní transplantovat nemocné do 65 let (7).

Komplikace CLL

Komplikace vychází z nerovnováhy imunitního systému, která provází CLL. Mohou být přítomny autoimunitní projevy, jako je autoimunitní hemolytická anémie (AIHA) asi v 10 % případů nebo imunitní trombocytopenická purpura (ITP), případně čistá aplázie červené krevní řady. S postupující progresí CLL je spjat buněčný a humorální imunitní deficit, který se projevuje zejména rekurentními infekty a sekundárními malignitami. Defekty jak buněčné, tak humorální imunity jsou přítomny již při zahájení terapie. Bakteriální infekty léčíme standardně, často s nutností použití intravenózních imunoglobulinů (IVIG), virová onemocnění s nutností systémové terapie acyklovirem a opět s častým použitím IVIG. Při terapii purinovými analogy podáváme preventivně acyklovir, dále pak cotrimoxazol jako prevenci oportunních infekcí (zejména pneumocystových), a dále flukonazol při léčbě infekcí mykotických (19). Preventivní podání IVIG nepřineslo pacientům vyšší profit.

Výskyt duplicitního onkologického onemocnění při kumulaci genových mutací v rámci CLL bývá přítomno až ve 30 % případů (2, 5). Nejčastější histologickou formou transformace do vyššího stupně malignity ne Hodgkinského lymfomu je difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL). Transformace se obvykle projevuje rychlou progresí lymfadenopatie v jedné nebo více lokalitách, případně je takto postižena i slezina (5, 7).

Autoimunitní hemolytická anémie (AIHA)

Autoimunitní cytopenie může vzniknout kdykoliv v průběhu CLL a v některých případech dokonce předchází diagnózu onemocnění CLL. AIHA se samostatně, nebo v kombinaci s jinými formami autoimunitní cytopenie, vyskytuje u znač-

Tab. 5. Přehled chemoterapie + chemoimunoterapie

Kortikosteroidy + kombinované režimy	v pulsní terapii při léčbě sekundárních cytopenií v pokročilých stádiích vedou k regresi splenomegalie a lymfadenomegalie
Chlorambucil (Leukeran) Cyklofosamid Bendamustin	alkylační cytostatika s afinitou k lymfoproliferativní tkáni
Fludarabin	purinová analoga
Rituximab Alemtuzumab Ofatumumab Obinutuzumab	chimerická monoklonální protilátka antiCD20 humanizovaná protilátka antiCD52 humánní monoklonální protilátka antiCD20 humanizovaná monoklonální protilátka antiCD20
Venetoclax	BH3 mimetikum – působí jako inhibitor Bcl-2

ného počtu pacientů. Příkladem kombinovaného postižení krvetvorby je Evansův syndrom, v rámci něhož dochází k autoimunitní destrukci buněk všech krevních řad s koincidencí anémie i trombocytopenie (13, 14). Podstatou vzniku AIHA je zřejmě porucha kooperace mezi pomocnými a supresorovými T-lymfocyty a B-lymfocyty, jež se uplatňují v procesu imunitního dozoru. Dysregulace tohoto procesu vede k nedostatečné supresi tvorby protilátek proti vlastním antigenům či paradoxně ke stimulaci jejich tvorby. Vazba protilátek namířených proti některému z membránových antigenů červené krvinčičky vede k intravaskulární hemolýze prostřednictvím aktivace komplementu, či k zániku erytrocytů s navázanou protilátkou v monocytomakrofágovém systému. U starších pacientů s pokročilým stádiem onemocnění se AIHA vyskytuje častěji (15, 16).

V léčbě AIHA asociované s CLL podáváme při lehčích formách hemolýzy s úvodním Hb ≥ 70 –80 g/l systémovou perorální kortikoterapii (Prednison) v dávce 1 mg/kg/den minimálně 3 týdny s následnou redukcí dávky při vzestupu Hb nad 90 g/l o 5 mg každé 3–4 dny. U těžkých forem AIHA jsou doporučovány pulzní dávky intravenózních kortikoidů (metylprednisolon) v dávce 0,5–1 g po 12 hodinách celkem 3–5 dnů. Zhruba polovina nemocných vyžaduje kombinaci Prednison + další imunosupresivum, většinou cyklofosamid v dávce 50–150 mg denně. Transfúze se podávají jen pod clonou kortikoterapie a z vitální indikace za trvalé monitorace nemocného. Výměnná plazmaferéza je indikována u nemocných s vysokým titrem volných IgG či IgM protilátek. Efekt je však většinou pouze přechodný, pokud nadále trvá masivní produkce protilátek. Splenektomie může představovat alternativní léčebnou metodu u nemocných, kteří nereagují na léčbu, či v případě, kdy se nedaří snížit kortikoterapii pod 20 mg/den. Splenektomie bývá efektivní zejména při přítomnosti IgG pro-

tilátek, kde je v popředí extravaskulární charakter hemolýzy. Nověji se používají v kombinované terapii vysoké dávky intravenózních imunoglobulinů (IVIG). Ve studiích zkrátila kombinovaná terapie IVIG + prednison + cyklofosamid dobu potřebnou k redukcí kortikoterapie, snížila riziko infekčních komplikací a dokonce zkrátila dobu potřebnou do dosažení stabilního Hb nad 100 g/l (5). Z dalších terapeutických možností využíváme cyklosporin A, azathioprin (Azamun) a monoklonální protilátku antiCD-20 (rituximab) (16, 17).

Kazuistika

Anamnéza

68letá pacientka s metabolickým syndromem, hypertoničkou, diabetičkou 2. typu na terapii intenzifikovaným inzulínovým režimem v kombinaci s perorálním antidiabetikem od roku 2010, s mnohočetnými makro- i mikrovaskulárními komplikacemi diabetu, s defekty dolních končetin (DKK) kombinované etiologie, v terénu ischemické choroby dolních končetin (ICHDKK) a diabetické nohy. Dlouholetá kuřačka s primárním trombofilním stavem (heterozygotní polymorfismus 4G v genu pro PAI-I), přechodně warfarinizována pro rozsáhlou superficiální flebitidu v. saphena magna. Po strumektomii s následnou terapií radiojodem pro diferencovaný karcinom. Pacientka byla dispenzarizována v hematologické ambulanci okresní nemocnice pro CLL od 11/2013.

Průběh onemocnění

Již v úvodu dispenzarizace byla u pacientky přítomna hraniční splenomegalie, bez periferní lymfadenomegalie. Provedenými vyšetřeními stanovena diagnóza CLL, staging Binet B. Vzhledem ke stabilizovanému klinickému i laboratornímu nálezu byl indikován konzervativní terapeutický

postup (strategie watch and wait). V laboratorním vyšetření přítomna hladina leukocytů $17 \times 10^9/l$, Hb 130 g/l . V 8/2014 dochází k progresi leukocytózy k $33 \times 10^9/l$, Hb 133 g/l , hladina trombocytů v normě. Nadále byl preferován konzervativní postup, bez indikace specifické léčby. V rámci komorbidit byla 4/2015 řešena flegmóna II. prstu pravé nohy s incipientní osteomyelitidou. Následovala amputace II. prstu a resekce metatarsu. 1/2016 při dispenzární kontrole v hematologické ambulanci zjištěna progresie leukocytózy na $94 \times 10^9/l$, pokles Hb 84 g/l , bez přítomnosti trombocytopenie, ale s přítomností uzlinového syndromu, zdvojevací čas (LDT na 90 dní). Bylo indikováno zahájení terapie chlorambucilem (Leukeran), iniciálně 10 mg po dobu 14 dní s postupnou akcelerací dávky na 14 mg .

Pacientka byla přechodně bez klinických potíží, bez progresie defektů DKK. V krevním obraze oscilují hodnoty leukocytů kolem $60 \times 10^9/l$, Hb 91 g/l , trombocyty $205 \times 10^9/l$. Provedeno kontrolní sonografické vyšetření, kde přítomna progredující splenomegalie $160 \times 55 \text{ mm}$, břišní a generalizovaná periferní lymfadenomegalie, játra hraniční velikosti. V laboratorním vyšetření je přítomen nadále trvající pokles Hb 77 g/l , dochází ale i k poklesu leukocytů na $21 \times 10^9/l$, trombocyty zůstávají v normě a pacientka je bez hemoragických projevů. Již tehdy v laboratorní přítomna hraniční retikulocytóza, elevace LDH, která však jistě ovlivněna primární hematologickou diagnózou. 2/2016 byla pacientka hospitalizována na interním oddělení okresní nemocnice pro celkovou slabost. Při hospitalizaci diagnostikována AIHA dle průkazu antierytrocytárních protilátek. Další známky hemolýzy však již nebyly přítomny (absence elevace volného Hb, bez poklesu haptoglobinu, přítomna však makrocytóza a hyperchromie, byla po úvodní elevaci již dále stacionární retikulocytóza i hodnota LDH, která byla jistě ovlivněna primární hematologickou diagnózou). Vývoj retikulocytózy byl od úvodní hladiny $147 \times 10^9/l$ postupně až na $87 \times 10^9/l$.

K maximalizaci a optimalizaci terapie, při riziku komplikované hemosubstituce v našem zařízení při detekovaném specifickém transfuzním fenotypu (AB-, cc, dd, ee, KK) a případné nutnosti podání IVIG v případě potřeby, pacientka přeložena na vyšší pracoviště hematoonkologického oddělení krajské nemocnice. V rámci paralelně probíhajícího respiračního infektu dochází k opětovné progresi laboratorních hodnot – leukocytóza $31 \times 10^9/l$,

Tab. 6. Přehled chemoterapie + chemoimunoterapie

Čas	Laboratorní parametry	Terapie + klinické projevy
11/2013	Leu $17 \times 10^9/l$ Hb 130 g/l PLT norma	bez léčby – bez potíží
8/2014	Leu $33 \times 10^9/l$ Hb 133 g/l PLT norma	flegmóna nohy v terenu
4/2015	Progredující leukocytóza při flegmoně nohy	ICHDKK a diabetické nohy
1/2016	Leu $94 \times 10^9/l$ Hb 84 g/l PLT norma *nově uzlinový syndrom	chlorambucil – bez potíží
1/2016	Leu $21 \times 10^9/l$ Hb 73 g/l PLT $169 \times 10^9/l$ *hladina neutrofilů $3,26 \times 10^9/l$	
2/2016	Leu $31 \times 10^9/l$ Hb 73 g/l PLT $169 \times 10^9/l$ *hladina neutrofilů $3,26 \times 10^9/l$	RCD + 5 mg Prednison/den + flukonazol - respirační infekce
4/2016	Leu $0,93 \times 10^9/l$ Hb 108 g/l PLT norma *neutropenie $0,215 \times 10^9/l$ *respirační infekce	širokospektrá ATB + G-CSF – septický stav při flegmoně bérce a neutropenii
7/2016	Leu $5,5 \times 10^9/l$ Hb 120 g/l PLT 158 * hladina neutrofilů $4,04 \times 10^9/l$	Prednison 5 mg tbl 5x týdně – bez subjektivních obtíží

Hb 73 g/l , trombocyty $169 \times 10^9/l$. Během hospitalizace na vyšším pracovišti bylo pokračováno v kombinované antibiotické terapii (ATB) nasazené dle výsledku kultivace sputa, pulzní kortikoterapii zahájené již ve spádové okresní nemocnici. Pacientce byla podána první dávka chemoterapie v terapeutickém cyklu RCD (rituximab + cyklofosfamid + dexamethason) bez časných komplikací, poté byla v celkově zlepšeném stavu dimitována do domácí péče. Postupně pacientce ponechána minimální dávka kortikoidů – 5 mg Prednisonu denně se současným profylaktickým zajištěním antimykotikem (flukonazol). Následně absolvovala ještě další 2 nekomplikované cykly RCD s dosažením stabilizace nemoci, regrese hemolýzy, bez retikulocytózy.

V průběhu 4/2016 nutná rehospitalizace na interním oddělení pro rozvíjející se septický stav v rámci těžké neutropenie. Laboratorní parametry odpovídají sekundární bicytopenii při cytostatické terapii (pacientka po 3. cyklu chemoterapie) – přítomna leukopenie $0,93 \times 10^9/l$, makrocytární hyperchromní anémie s hladinou Hb 108 g/l , hodnoty odpovídající těžké neutropenii $0,215 \times 10^9/l$, normální hladina trombocytů. Vzhledem ke zhoršujícímu se klinickému stavu a progredujícím hodnotám zánětlivých parametrů při alteraci imunitního systému v terénu neutropenie, i přes veškerou námi podanou terapii, pacientka opět přeložena na specializované hematologické oddělení krajské nemocnice. Pro rozvoj febrilní neutropenie v terénu defektů DKK při diabetické noze a flegmoně levého bérce bylo nadále nutné zajištění pacientky komplexní parenterální širokospektrou ATB léčbou (postupně aminoglykosidy gentamicin a amikacin, piperacilin + tazobactam, klindamycin) a perorálními antimykotiky (flukonazol). Lokální péče o de-

fekty DKK byla zajištěna ve spolupráci s cévním chirurgem. Zdravotní stav vyžadoval také podání G-CSF (granulocyty-colony stimulating factor) do restituce hodnot krevního obrazu a stabilizace stavu pacientky. Laboratorní výsledky pacientky shrnuje Tab. 6.

Shrnutí

Přes veškeré komplikace, které provázely zdravotní stav pacientky v průběhu jednotlivých hospitalizací i mezi nimi, byla léčba v konečném důsledku úspěšná a došlo ke zlepšení klinického stavu pacientky a stabilizaci laboratorních parametrů. K minimalizaci rizika recidivy kožní infekce byla plánována pendeponizace. V současnosti je pacientka ve stabilizovaném stavu, bez subjektivních obtíží, bez infekčních komplikací a s prakticky normálními hodnotami v krevním obraze. Nadále je dispenzarizována v hematologické ambulanci krajské nemocnice a ponechána na minimální dávce systémové kortikoterapie – 5 mg Prednisonu 5x týdně. Je otázkou, zda byla AIHA přítomna již dříve a zda by dřívější diagnostika AIHA vedla ke změně podané terapie. I přes obrovský pokrok v léčbě CLL a jejích komplikací je léčba dostupná v okresních podmínkách výrazně limitována, a tedy vyžaduje těsnou spolupráci s centry a vždy by měla být přizpůsobena aktuálnímu individuálnímu stavu a potřebám každého pacienta.

Závěr

Chronická lymfatická leukémie je lymfoproliferativní onemocnění primárně s nízkým maligním potenciálem, avšak s kvalitativním i kvantitativním postižením krvetvorby a z toho vyplývajícími komplikacemi. Autoimunitní komplikace, mezi něž spadá i AIHA, patří mezi

ty nejčastější. Mohou se objevit kdykoliv v průběhu onemocnění, mohou také předcházet samotnou diagnózu CLL a vyžadují komplexní

přístup a terapii. Výše uvedená kazuistika byla snahou nastínit nutnost fungující spolupráce na úrovni periferie a centrálních pracovišť

a současně spolupráce napříč specializovanými obory k zajištění co nejlepší komplexní péče o tyto pacienty.

LITERATURA

1. Panovská A, Brychtová Y, Mayer J, Doubek M. Chronická B-lymfocytární leukemie. Postgraduální medicína. 2011; 3: 294
2. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. Research Progress of Novel Small Molecule Drugs in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia -Review. 2017 Feb; 25(1): 244–248. doi: 10.7534/j.issn.1009–2137.2017.01.044.
3. Wiestner A. The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2015; 100(12):1 495–1507. doi: 10.3324/haematol.2014.119123.
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008; 111(12): 5446–5456.
5. Papajík T, Vondráková J, Indrák K. Chronická lymfatická leukemie. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ČL JEP. Reg.č. o/016/201
6. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, et.al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). Am J Clin Pathol. 1997;108:378–82.
7. Smolej L, Špaček M, Obrtlíková P, et. al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie. Odborná společnost hematologická.
8. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. Blood. 2015; 126:454–62.
9. Robak T, Stilgenbauer S, Tedeschi A. Front-line treatment of CLL in the era of novel agents. Cancer treatment reviews. 2017; 53: 70–78.
10. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5: v78–v84.
11. Faber E, Urbanová R. Chronická myeloidní a chronická lymfatická leukémie. Interní Med. 2010; 12(6): 321–324.
12. Huber H, Edenhofer S, Estenfelder S, Stilgenbauer S. Profile of venetoclax and its potential in the context of treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. OncoTargets and therapy. 2017; 10: 645–656.
13. Zent CS, Kay NE. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Best Pract Res Clin Haematol. 2010; 23(1): 47–59.
14. Špaček M, Obrtlíková P, Trněný M. Chronická lymfocytární leukémie. Postgraduální medicína. 2013; 5.
15. Čermák J. Autoimunitní hemolytické anémie. Vnitřní lékařství. 2005; 91(7 a 8): 881–885.
16. Čermák J. Doporučení postupy pro praktické lékaře. Autoimunní hemolytická anémie. Odborná společnost hematologická. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně.
17. Čermák J. Léčba autoimunitní hemolytické anémie. Postgraduální medicína. 2012; 8.
18. Mádrová H. Význam somatických hypermutací v imunoglobulinových genech pro prognózu chronické lymfocytární leukemie, Masarykova Univerzita, Přírodovědecká fakulta, Ústav experimentální biologie, Brno 2009
19. Sedláček P. Terapie invazivních mykotických infekcí u imunosuprimovaných pacientů, Onkologie, 2008, 2(3): 186–190