

PACIENTI S CLL KAZUISTIKY

Mikuláš Hrubíško

Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU
a UNB, Nemocnica sv. Cyrila & Metoda
Petržalka, Bratislava.

KAZUISTIKA č.1

(Prekvapenie)

- ❑ V súčasnosti 66-ročný pacient so základnou diagnózou B-CLL. Diagnóza bola stanovená pred 13 rokmi, t.j. vo veku 53 rokov (r. 2001).
- ❑ Pridružené choroby: **hepatitída C – tá priviedla pacienta k hepatológovi** a pri komplexnom vyšetrení zistená **lymfocytóza**, preto bol odoslaný k hematológovi.
- ❑ Hematologické vyšetrenia: leukocytóza 12,7 G/l, 65% lymfocytov (Ly), abs. hodnota Ly = 8,0 G/l.
- ❑ Trepanobiopsia ako aj imunofenotyp potvrdzujú dg. B-CLL.
- ❑ **Záver: B-CLL, štádium A (Binet), 0 (Rai). Stratégia: Watch & Wait.**

KAZUISTIKA č.1 - hepatitída

- ❑ Odpoveď hepatológovi: Nie je kontraindikácia liečby interferónom-alfa (IFN).
- ❑ **Hepatologická liečba: IFN 3 mil.j. 3x/týždeň + ribavirín 1000 mg/deň celkovo 12 mesiacov v rokoch 2001-2002.** Bola dosiahnutá stabilizácia ochorenia, ktoré ďalej neprogredovalo.
- ❑ **Hematologická kontrola v apríli 2002: Le v norme, hraničná relatívna (62%) i absolútna (4,4 G/l) lymfocytóza.**
- ❑ **Postupne však dochádza k progresii B-CLL, v r. 2003 pred ďalšou liečbou IFN sú hodnoty Le 18 G/l; Ly 67%, abs. Ly 12,2 G/l.**

KAZUISTIKA č.1 – interferón II

- ❑ V r.2003-2004 opäť začatá **hepatologická liečba kombináciou Pegintron 120 μ g à 7 dní + ribavirin 1000 mg/deň**. Dosiadnutá hematol. remisia ochorenia: Le 6,1 G/l; Ly 37%, abs. Ly 2,3 G/l.
- ❑ V ďalších rokoch sa pohybovali Le v rozmedzí 14,9-6,7 G/l s lymfocytózou 69-23%, po krátkodobom vzostupe Le i Ly v r. 2006 **naďalej už len s klesajúcou tendenciou**, napriek tomu, že pacient bol bez akejkoľvek hematologickej alebo virostatickej liečby.

KAZUISTIKA č.1 – hematologicky zdravý pacient?

- **r. 2008: kontrolné vyšetrenie kostnej drene:**
Ly 21,2% (v norme), bez prítomnosti buniek s koexpresiou CD5/19/23. Našli sa len bb. s koexpresiou CD19/23 (5%); CD5/19 (6%) a CD5/23 (5%). Molekulové vyšetrenie nepreukázalo žiadnu mutáciu.
- **r. 2008-2013 – 5 rokov – sú hodnoty KO pri všetkých vyšetreniach v norme.**

KAZUISTIKA č.1 – interferón III

- Hodnoty KO v júni 2013 (pred začatím ďalšej liečby Pegintronom): Le 6,67 G/l; Hb 130 g/l; Tr 97 G/l; Ly 23%, abs. Ly 1,5 G/l. Nasleduje 20 týždňov kombinovanej liečby **Pegintron + ribavirin + boceprevir**, ktorá musela byť ukončená pre neznášanlivosť.
- **KO po liečbe:** Le 3,5 G/l; Hb 128 g/l; Tr 154 G/l; Ly 39,6%, abs. Ly 1,4 G/l.

KAZUISTIKA č.1 – ZÁVER

- Napriek tomu, že interferón nie je bežným liekom pre dg. CLL, v našej kazuistike sme chceli poukázať na zaujímavý prípad, keď je liečba IFN schopná navodiť dlhodobú, 10 rokov pretrvávajúcu kompletnú hematologickú remisiu lymfoproliferatívnej neoplázie typu B-CLL

Kazuistika č.1 – Otázky

- **Čo spôsobilo remisiu B-CLL?**
 1. Interferón v jeho rôznych podobách
 2. Spontánny ústup choroby
 3. Zázrak
 4. Bola to vôbec CLL?

KAZUISTIKA č.2

(a čo ďalej...?)

- ❑ V súčasnosti 74-ročný pacient so základnou diagnózou B-CLL. Diagnóza bola stanovená pred 9 rokmi, t.j. vo veku 65 rokov (r. 2006).
- ❑ **Bez významných komorbidít**
- ❑ Hematologické vyšetrenia (2006): leukocytóza 13,2 G/l, hraničná abs. hodnota Ly; Tr ešte 10.10.2007 132 G/l
- ❑ Vyš. 22.11.2007 (prvé vyš. Na KHaT): Le 19,2 G/l; Hb 158 g/l; Tr 97 G/l; 69,5% Ly; abs. Ly 13,3 G/l; hraničná splenomegália
- ❑ Záver: B-CLL, **štádium A (Binet), II(Rai) – pri dg.**, ale v nov.2007 už C/IV. Stratégia: Watch & Wait, keďže nebola leukocytóza a ani útlak hemopoézy.

Kazuistika č.2 – autoimunita

- Bez liečby necelé 2 roky
- KO 28.5.2009: Le 38,6 G/l; Hb 121 g/l; Tr 54 G/l
- Predpokladaná progresia choroby s AITP
- **Prekvapenie v júli 2009 Le 63,8 G/l; Hb 57,2 g/l; Tr 30,2 G/l** (*žiadosť na RXM už podaná*)
- Liečba: kortikoidy, substitúcia
- KO 14.8.2009: Le 93,4 G/l; Hb 96 g/l; Tr 38 G/l – kombinácia AIHA, AITP ale i súčasnej progresie
- Liečba základného ochorenia?

Kazuistika č.2 – Otázka č. 1

- **Akú liečbu by ste zvolili (Bendamustín ešte bežne nebol k dispozícii)?**
 1. FCR 5 dní
 2. FCR lite 3 dni
 3. Chlorambucil – pre AIHA môže pacient dostať len paliáciu
 4. Niečo iné – ale čo?

Kazuistika č.2 – liečba

- **Imunochemoterapia od 2.9.2009 - pre autoimunitný proces len CyR bez Fludary v prvých 2 cykloch**
- **Autoprotilátky vymizli ⇒ v 3. – 6. cykle podané FCR-lite; posledná dávka 27.3.2010**
- **KO 1.7.2010: Le 4,01 G/l; Hb 140 g/l; Tr 107 G/l; MRD v KD CD5/19/23 = 0,3 % (remisia?); Ly (KD) 10,8% - remisia? – asi áno, lebo aj**
- **Molekulové vyšetrenie bolo negat. na všetky mutácie (aj 13q14, ktoré bolo 80%+ pri dg.)**

Kazuistika č.2 – 1. hematol. remisia

- Hematologická remisia (CRi) trvala do zač. 2014 (temer 4 roky); posledné normálne KO:
- KO 10.4.2013: Le 9,58 G/l; Hb 153 g/l; Tr 98 G/l;
- KO 9.8.2013: Le 12,4 G/l; Hb 155 g/l; Tr 108 G/l; 31% Ly = 3,8 G/l – ešte nespĺňa kritériá počtu Ly
- Incipientný relaps: KO 19.2.2014: Le 13,2 G/l; Hb 150 g/l; Tr 73 G/l; 53% Ly = 7,0 G/l – Ly > 5,0 G/l
- Čo ďalej?

Kazuistika č.2 – Otázka č. 2

- **Čo teraz, keď tu máme incipientný relaps?**
 1. **Nadálej W & W**
 2. **Liečba je nutná, keďže sa to zle vyvíja – CLB**
 3. **Liečba je nutná, keďže sa to zle vyvíja – zopakovať FCR-lite, keď to predtým zabralo**
 4. **Liečba je nutná, keďže sa to zle vyvíja – BR**
 5. **Liečba je nutná, keďže sa to zle vyvíja – Ofatumumab**

Kazuistika č.2 – a zasa je tu AIHA!

- Pokles Hb à 3 mesiace: 150 – 128 – 107 g/l
- Prvý pokles Hb < 100: KO 8.12.2014: Le 46,4 G/l; Hb 96 g/l; Tr 49 G/l
- KO 7.1.2015: Le 55,5 G/l; Hb 73 g/l; Tr 35 G/l; 80% Ly = 44,4 G/l; WAIHA – protilátka anti-e
- Imunofenotyp: Patologická populácia CD5/19/23 = 91%
- Genetika: 70% 13q14 (= pôvodný klonus); IgVH 3-53 nemutovaný (98,6%)

Kazuistika č.2 – Otázka č. 3

- **Akú stratégiu zvolíme teraz?**
 1. **Len kortikoidy na AIHA a AITP**
 2. **Kortikoidy a potom paliácia CLB na zníženie leukocytózy**
 3. **Kortikoidy a potom paliácia Fludara sólo na zníženie leukocytózy**
 4. **Kortikoidy a potom skúsiť ešte znesiteľnú kombináciu s MAb – BR**
 5. **Ofatumumab, keďže alemtuzumab nie je registrovaný**

Kazuistika č.2 – REALITA – I

- Pacient dostal kortikoidy 2 mg/kg a 4x transfúzie; „vytiahli“ sme ho až na 131 g/l Hb
- KO 4.2.2015: Le **170,5 G/l**; Hb 131 g/l; Tr 62 G/l
- 1. cyklus BR 5. & 6.2.2015
- KO 17.2.2015: Le 4,28 G/l; Hb 113 g/l; Tr 94 G/l
(incipientná remisia?)
- Vytešovali sme sa márne:
- KO 4.3.2015: Le 4,71 G/l; Hb **57 g/l**; Tr 67 G/l;
27% Ly = 1,27 G/l

Kazuistika č.2 – hospitalizácia

- Pacient bol urgentne prijatý na lôžko, dostal pulz Solumedrolu 500 mg a 6 transfúzií
- **Otázka č.4:**
- **Pokračovať v BR?**
 1. **Áno**
 2. **Nie**

Kazuistika č.2 – REALITA – II

- Pacient dostal 2. cyklus BR, ktorý zniesol bez problémov, vysadili sa kortikoidy a pokračovalo sa v substitúciách Ery (zatiaľ 6x)
- KO 11.3.2015: Le 2,37 G/l; Hb 95 g/l; Tr 132 G/l; 12% Ly = 0,28 G/l absolútny počet Ly
- Je to remisia?
- Je to záhada, lebo okrem okultného krvácania 1x (opakovane negat.) **pac. NEKRVÁCA ani inde nestráca; nemá ikterus, bilirubín len hraničný a haptoglobín v norme**

Kazuistika č.2 – Otázky mimo súťaž

1. Kam sa stráca krv???
 2. Ako pokračovať???
 3. Je pacient v remisii???
 4. Perspektíva???
 5. Čo spôsobuje autoimunitný proces aj teraz, keď pacient temer nemá lymfocyty???
(Abs. Ly = 0,28 G/l; teda 280 v μ l)
- **Pomôžte, poradte...**