

Chłoniak rozlany z dużych komórek B wątroby u pacjenta z towarzyszącym WZW typu C

WPROWADZENIE

DLBCL jest najczęściej diagnozowanym chłoniakiem NHL wśród dorosłych na świecie – w Polsce stanowi ok. 20% wszystkich rozpoznawanych chłoniaków. Średnia wieku chorych to około 70 lat, występuje jednak w każdej grupie wiekowej – w tym również u dzieci. Jest to wyraźnie heterogenna grupa chłoniaków, obejmująca różne podtypy kliniczne. Dominującym jest DLBCL – NOS (nieokreślone – blisko 90%)¹. Najczęściej chłoniak DLBCL występuje w postaci węzłowej – ponad połowa przypadków. Pozostałe lokalizacje obejmują – przewód pokarmowy, OUN, wątrobę, śledzionę. Czynniki etiologicznymi są zakażenia wirusowe, bakteryjne, choroby autoimmunologiczne, pierwotne i wtórne niedobory odpornościowe, związki chemiczne oraz promieniowanie jonizujące. Ryzyko rozwoju chłoniaka niezarniczego u pacjentów HCV (+) jest 2 – 4 razy wyższe niż w populacji ogólnej. Odsetek osób chorych na chłoniaki NHL z towarzyszącym zakażeniem HCV może sięgać do 15%, a Giordano T.P. i wsp. wykazali, że infekcja HCV poprzedza rozwój chłoniaka o 7 lat².

OPIS PRZYPADKU

Pacjent lat 37 przeniesiony do Kliniki Hematologii z rozpoznaniem chłoniaka DLBCL, postawionym w Klinice Gastroenterologii w październiku 2011.

Rozpoznanie ustalono na podstawie wyniku badania histopatologicznego fragmentu wątroby, pochodzącego z biopsji gruboigłowej. W badaniu histopatologicznym stwierdzono nacieki chłoniaka DLBCL – NOS, immunohistochemicznie: CD 45+, CD 20+, BCL 6+, wimentyna słabo dodatnia w części komórek, MIB1 dodatni w ponad 80% komórek npl, pozostałe odczyny: CD3, BCL2, Tdt, CD34, CD117, MPO, cytokeratyna, cykлина D1, CD10 – ujemne.

W obrazie klinicznym w momencie przyjęcia do szpitala dominowały: ciężka niewydolność wątroby z obciążeniem zaburzeń krzepnięcia, zaburzeń świadomości i hipoproteinemii z towarzyszącymi wysiękami w jamach ciała; retencja wody w płucach oraz masywny obrzęk kończyn dolnych. W badaniach laboratoryjnych – HGB 12,5 g/dl, RBC – 3,93 m/ul, WBC 11,68 k/ul, PLT 165 k/ul, LYM 0,99 k/ul, Neu 9,23 k/ul, Białko całkowite – 5,19 g/dl, Kreatynina 1,27 mg/dl, mocznik 62 mg/dl, ALAT 40 U/l, ASPAT 124 IU/l, LDH 923 IU/l, PT – 13,73 s, INR – 1,25, APTT 32,37 s, D – Dimery – 17768,13 mg FEU/ ml.

Wykonano MRI jamy brzusznej, w którym stwierdzono: nieznacznie powiększoną wątrobę z obecnością owalnych, różnej wielkości obszarów. Śledziona powiększona. W okolicy wnęki obecne dwie dodatkowe śledziony o wielkości do 1,5 cm. Żyłą główną dolną na wysokości spływu żył wątrobowych drożna, znacznie uciśnięta, z widocznym szczelinowatym światłem. Na wysokości spływu żył nerkowych w żyłę główną dolną uwidoczono skrzeplinę.

która całkowicie zamykała światło i poszerzała je do 22 mm. W okolicy wnęki wątroby i pnia trzewnego widoczne były powiększone węzły chłonne maksymalnie do 2 cm. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy IPI oceniono na 4.

Po wykonaniu niezbędnych badań laboratoryjnych i ocenie stanu chorego natychmiast podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia – podano Rytuksymab 600 mg z następową chemioterapią w układzie CHOP wg McKelvey'a w dawkach należnych. W okresie pierwszych trzech dni leczenia, zabezpieczono pacjenta preparatem Fasturtec w dawce 0,12 mg/kg masy ciała. Mimo tego w trzeciej dobie leczenia stwierdzono cechy ostrej niewydolności nerek (w badaniach laboratoryjnych mocznik 252,8 mg/dl, kreatynina 6,083 mg/dl, białko całkowite – 5,11 g/dl). Z uwagi na hipoplazję szpiku po zastosowanej chemioterapii, podawano G-CSF w dawce 48 IU/dobę oraz KKCZ. W rezultacie uzyskano normalizację obrazu białorwinkowego z prawidłową liczą płytek i poprawą szeregu czerwonych krwinek.

Chory otrzymał w sumie 7 cykli w układzie R-CHOP wg McKelvey'a na przestrzeni 10 miesięcy. Po 6 cyklu (czerwiec 2012) wykonano badanie PET, w którym stwierdzono remisję. Odstąpiono od podania 8 cyklu ze względu na nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: ASPAT 219 u/l, ALAT 223 u/l, GGTP 151 u/l. Pacjent pozostaje pod kontrolą Poradni Hematoonkologicznej. Kolejne badania PET (wrzesień 2012, styczeń 2013) potwierdziły utrzymywanie się remisji u chorego. Pacjent przebywa pod Kontrolą Kliniki Chorób Zakaźnych, gdzie jest kwalifikowany do ewentualnego leczenia WZW C.

DYSKUSJA

Przyczyną rozwoju transformacji nowotworowej jest długotrwała stymulacja antygenowa limfocytów B. Konsekwencją tego jest proliferacja w/w komórek

wraz z wytworzeniem zmian genetycznych, mogących prowadzić do rozwoju chłoniaka. Zmiany te obejmują: zaburzenie regulacji stopnia ekspresji onkogenów poprzez translokację protoonkogenów w miejsca aktywne transkrypcyjnie w okolicy genowych loci łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin w limfocytach B, rzadziej dochodzi do translokacji z wytworzeniem genu fuzyjnego i białka o wewnętrznej aktywności transformacyjnej oraz utratą prawidłowej funkcji genów supresorowych poprzez ich mutację i delecję³.

Wg „Journal of the American Medical Association” infekcja HCV podnosi średnio o 20-30 proc. ryzyko zachorowania na NHL, w tym – najczęściej: Chłoniaki MALT, DLBCL, Chłoniak limfocytarny. Współistnienie zakażenia wirusem HCV (zwłaszcza podtypem 1) z chłoniakiem DLBCL znacząco pogarsza rokowanie oraz powoduje bardziej agresywny przebieg choroby. Odstępek dwuletnich przeżyć u chorych na DLBCL w populacji ogólnej wynosi 80% w porównaniu do 50% u chorych ze współistniejącym zakażeniem HCV. Wykazano również, że osoby HCV (+) u których postawiono rozpoznanie NHL, są zazwyczaj starsze i mają wyższy Międzynarodowy Wskaźnik Rokowniczy IPI niż pacjenci HCV (-)⁵.

Leczenie osób z rozpoznaniem DLBCL i zakażeniem HCV nie powinno odbiegać od standardowego postępowania w przypadku DLBCL⁶. Ze względu na charakter przebiegu zakażenia HCV tylko w nielicznych przypadkach w tym SMZL leczenie powinno rozpoczynać się od próby eradykacji wirusa (podawanie interferonu i rybowiryny)³. Chemioterapia rytuksymabem może powodować wzrost wirerii oraz niewydolność wątroby w tym wzrost stężenia transaminaz i zaburzenia krzepnięcia, dlatego wymagają one ścisłego monitorowania jej funkcji w czasie leczenia przeciwcłoniakowego. Jednak bardziej agresywne leczenie z zastosowaniem rytuksymabu może przynieść większe korzyści dla pacjenta mimo ryzyka wystąpienia w/w działań niepożądanych, częstszych u chorych z towarzyszącą infekcją HCV¹³.

W przypadku naszego chorego po 7 cyklu leczenia wg układu R-CHOP wg McKelvey'a zaobserwowano cechy zaostrzenia procesu zapalnego ze wzrostem transaminaz, co było powodem zakończenia leczenia. Trudno jednoznacznie stwierdzić czy te powikłania były spowodowane chemioterapią czy na stopień ich nasilenia miała wpływ infekcja HCV.

U opisanego chorego ze względu na ciężki stan ogólny (ciężka niewydolność wątroby z obrazem zaburzeń krzepnięcia, przewlekłą niewydolność nerek, zaburzeń świadomości i hipoproteinemii z towarzyszącymi wysiękami w jamach ciała; retencja wody w płucach oraz masywny obrzęk kończyn dolnych) mimo współistnienia zakażenia HCV zdecydowano o wdrożeniu chemioterapii w układzie R-CHOP wg McKelvey'a w ramach procedury ratującej życie. Ze względu na wzrost stężenia prób wątrobowych odstąpiono od podawania ósmego cyklu chemioterapii. Po zastosowanym leczeniu uzyskano remisję choroby, potwierdzoną w trzech kolejno wykonanych badaniach PET. Pacjent wymaga dalszego postępowania terapeutycznego w zakresie chorób zakaźnych i monitorowania hematologicznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Wróbel T. Chłoniaki niezłośliwe. *Hematologia, Wielka Interna* 2011; 510 – 521.
2. Kalinka – Warzocha E. Leczenie chorych z chłoniakami i współistniejącymi zakażeniami HCV, HBV lub HIV. *Hematologia* 2010; 296 – 305.
3. Capello D., Martin M., Ghoghini A. I wsp. Molecular analysis of immunoglobulin variable genes in human immunodeficiency virus – related non – Hodgkin's lymphoma reveals implication a for disease pathogenesis and histogenesis. *Haematologica* 2008; 96 : 1178 – 1185.
4. Krzakowski M., Jędrzejczak W.W., Kowalczyk J.R., Zalecenia postępowania diagnostycznego – terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2011; 7: supl. B.
5. Ennishi D., Maeda Y., Niitsu N. i wsp. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus – infected patients with diffuse large lymphoma treated with rituximab – containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood* 2010; 116: 5119 – 5125.
6. Wrotkowska M., Stalke P., Smiatcz T., Zaucha J.M., Powikłania hematologiczne u chorych na wirusowe zapalenie wątroby. *Hematologia* 2011; 2: 162 – 171.
7. Giordano T.P., Henderson L., Landgren O., Chiao E.Y., Kramer J.R., El – Serag H., Engels E.A. Risk of non – Hodgkin Lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA*. 2007; 297: 2010 – 2017.
8. Fields P.A., Linch D.C. Treatment of the elderly patient with diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2012 Apr; 157(2): 159 – 170.
9. Machida K., Chen K. T., Sung V. M., Shimodaira S., Lindsay K. L., Levine A. M., Lay M. Y., Lay M. M. Hepatitis C virus induces mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes. *Proc National Academy USA*. 2004; 10:4262 – 4267.
10. Swerdlow S.H., Campo E., Harris L. H., i wsp. WHO Classification of Tumor of Hemopoietic and Lymphoid tissues. IARC, Lyon 2008.
11. Besson C., Canioni D., Lepage E. i wsp. Characteristic and outcome of diffused large B cell lymphoma in hepatitis C virus positive patients in LHN 93 and LHN 98.
12. Groupe d'Etudes des lymphomas de l'Adulte programmes. *J. Clinical Oncology* 2006; 24:3828 – 3836.
13. Marignani M., Mangone M., Cristiana Cox M. i wsp. HCV – positive status and Hepatitis flares in patients with B- cell non- Hodgkins lymphoma treated with Rituximab – containing regimens. *Digestive and Liver Diseases* 2011; 43: 139 – 142.