



CHŁONIAK DLBCL KOŚCI

dr n. med. Karolina Radomska

CHŁONIAK DLBCL KOŚCI

- Pacjentka lat 20 (waga 135 kg wzrost 165 cm)
- Przyjęta do Kliniki Hematoonkologii w 01.2015r.
- W wywiadzie dolegliwości bólowe kręgosłupa L-S od października 2014r.
- W badaniach laboratoryjnych: niedokrwistość (Hgb 10,2 g/dl), leukopenia(WBC 3,75 K/uL), neutropenia (1,63 K/uL), LDH 521 IU/l, ALP 130 IU/l;

WYNIK BADANIA MR KRĘGOSŁUPA L-S

02.01.2015R.

- Badanie w zakresie od Th10 do kości krzyżowej. Spłycona lordoza odcinka lędźwiowego.
- Rozlane obniżenie intensywności sygnału w obrazach T1-zależnych widocznych struktur kostnych (kręgów, kości krzyżowej i kk.biodrowych oraz widocznych fragmentów dolnych żeber) z niejednorodną intensywnością sygnału w obrazach T2-zależnych – **rozmyte strefy podwyższonego sygnału w trzonach kręgów Th12, L2, L4, L5; obrączkowata strefa hiperintensywna w trzonie kręgu S1 i obustronnie w częściach bocznych kości krzyżowej.**
- Po dożylnym podaniu paramagnetycznego środka kontrastowego widoczne są liczne, różnej wielkości ogniska girlandowatego wzmocnienia w **kości krzyżowej, kościach biodrowych (trzony i talerze) oraz w trzonach kręgów Th12 i L2-S1 oraz w nasadzie łuku kręgu Th11 po stronie lewej.**
- W prawej kości biodrowej widoczne jest pasmo hipointensywne przechodzące przez trzon i tylną część talerza – szczelina złamania? Pasma zagęszczenia struktury kostnej? Obraz MR przemawia za chorobą układu krwiotwórczego z ogniskami zawałów szpiku?; w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zapalenie kości (mniej prawdopodobne). Wskazana pilna diagnostyka hematologiczna.
- W obrazach w płaszczyźnie czołowej widoczne powiększenie wątroby.
- Krążki m-kręgowe prawidłowej wysokości i morfologii, bez cech dokanalowego przemieszczenia. Kanał kręgowy i otwory m-kręgowe niezwązione. Wysokości trzonów zachowane. Stożek końcowy rdzenia i cauda equina niezmiennione.

TREPANOBIOPSJA 29.01.2016

- W badanym trepanobiopunktacie (fragmenty dł. 1,6 i 1,0 cm) szpik o znacznie zmniejszonej w stosunku do wieku komórkowości, nierównomiernie rozmieszczony w jamkach, zajmuje 10-40% ich powierzchni. Układy czerwonokrwinkowy i granulocytarny w zaniku. Układ czerwonokrwinkowy (glikoforyna +) reprezentowany przez nieliczne, małe wyspy erytroblastyczne. Komórki układu granulocytarnego (MPO+, CD34-) pojedyncze. Znalezione 3 megakariocyty. **Obecne natomiast obfite nacieki z małych limfocytów (CD 45+, Tdt-) z przewagą B (CD20>CD3) i nielicznych rozproszonych większych komórek (CD20+, CD30-). Stanowią one ok. 80% wszystkich komórek szpiku.** Pojedyncze komórki tuczne. Układ włókien siateczki podkreślony (++) . Ogniskowo cechy kościotworzenia.
- Wynik przesłany do Centrum Onkologii w Warszawie

WYNIK KONSULTACJI W CENTRUM ONKOLOGII W WARSZAWIE

- Dodatkowe dane patomorfologiczne:
- Szpik o nierównomiernej komórkowości, miejscami o zwiększonej komórkowości, miejscami zubożony z obrzękiem, zmianami zwyrodnieniowymi i niewielkim włóknieniem retikuliny (Gomori+) w podścielisku. **W polach zawierających utkanie krwiotwórcze widoczne są śródmiąższowe i okołobełeczkowe nacieki z małych limfocytów B o fenotypie: CD20+, CD10-, bcl2+, bcl6-/+, TDT-, CD34-, CD23+ (w części komórek), CD5/6 (odczyn trudny do interpretacji ze względu na dość liczne towarzyszące limfocyty T). Wśród nich znajdują się nieliczne duże komórki B o fenotypie: CD 20+, bcl6+, LMO2+, CD30+.** Resztkowo zachowane układy hematopoetyczne obejmujące głównie linię czerwonokrwinkową (glikoforyna+), nieliczne komórki linii granulocytowej (MPO+), i pojedyncze megakariocyty.
- Obraz nacieków chłoniaka z komórek B „low grade” morfologicznie i immunofenotypowo najbliższe chłoniakowi grudkowemu.

CHŁONIAK DLBCL KOŚCI

- od 01.2015 do 05.2015 chora w obserwacji Poradni Hematologicznej
- bez istotnych różnic w morfologii krwi
- bez istotnych różnic w obrazie klinicznym - okresowo bóle kręgosłupa – otyłość patologiczna

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA KLATKI PIERSIOWEJ I JAMY BRZUSZNEJ 07.05.2015

- Badaniem TK wykazano w płucu prawym obecność dodatkowego płata żyły nieparzystej. Zmian naciekowych w płucach nie uwidoczniono. Przedkręgosłupowo po lewej, poniżej naczyń nerkowych widoczny jest pojedynczy, powiększony węzeł chłonny ok. 1,1 cm. Pozostałe widoczne w badanym zakresie węzły chłonne niepowiększone. Śledziona niepowiększona. Narządy mięsiste bez zmian ogniskowych. **Struktury kostne o cechach wzmożonej sklerotyzacji, niejednorodne- do oceny w scyntygrafii ze względu na podejrzenie przebudowy blastycznej.** Poza tym widoczne w badaniu TK struktury kłp i jamy brzusznej w granicach normy.

WYNIK BADANIA IZOTOPOWEGO 17.06.2015

- Scyntyografię wykonano w trzech fazach:
- W I i II fazie badania ukrwienie tętnicze oraz żyłne w okolicy odcinka L-S kręgosłupa i miednicy jest prawidłowe.
- W III fazie badania podwyższone gromadzenie radioizotopu o rozlanym charakterze widoczne jest w kościach pokrywy czaszki.
- W obrazie całego ciała obszary o podwyższonym gromadzeniu radioizotopu uwidoczniły się w: bliższej części trzonu lewej kości piszczelowej; szczęce i żuchwie – miejscowy stan zapalny? Ponadto uwidoczniły się obszary o zmniejszonej koncentracji MDP zlokalizowane w okolicy bliższych przynasad obu kości udowych.
- **WNIOSEK: Zaburzenia metabolizmu kostnego widoczne w kościach pokrywy czaszki, lewej kości piszczelowej oraz w bliższych przynasadach obu kości udowych**, wymagają dalszej diagnostyki-w różnicowaniu należy wziąć pod uwagę proces rozrostowy/zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej.

CHŁONIAK DLBCL KOŚCI – OPIS PRZYPADKU

- 09.2015 chora przyjęta do Kliniki Hematoonkologii z powodu silnych dolegliwości bólowych ze strony układu mięśniowo-stawowego z obserwowanymi podwyższonymi wartościami CRP(139-365,5 mg/l)
- Wykonano TB, immunofenotyp szpiku, badania cytogenetyczne oraz badanie PET CT.
- Zastosowano leczenie przeciwbólowe, antybiotykoterapię empiryczną oraz leczenie przeciwgrzybicze.

TREPANOBIOPSJA 10.09.2016R.

- W badanym trepanobiopunktacie dł. 1,0 cm szpik wybitnie bogatokomórkowy, wypełnia w całości jamki szpikowe. Prawidłowe układy hematopoetyczne w skrajnym zaniku. Dominują rozlane nacieki z komórek limfoidalnych dużych, część z obfitą jasną cytoplazmą i owalnymi, nieco „kanciastymi” jądrami z wyraźnymi, małymi 1-3 jąderkami. Duże grupy komórek miejscami oddzielone przez wąskie pasma tkanki łącznej. Liczne apoptozy.
- Odczyny immunohistochemiczne w komórkach limfoidalnych: CD45+, CD20+, CD5-, CD3-, CD30-, tdt-, MPO-, CD117-, CD34-. Komórki limfoidalne stanowią ok. 95% komórek szpiku. Obecne także nieliczne rozproszone małe limfocyty T (CD3+, CD5+) i pojedyncze komórki tuczne CD117+.
- Obraz morfologiczny i wyniki odczynów immunohistochemicznych przemawiają za naciekaniem szpiku przez chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL NOS).

TRPANOBIOPSJA 10.09.2015

- Pełne rozpoznanie patomorfologiczne:
- Szpik bogatokomórkowy z rozlanymi naciekami z dużych komórek o fenotypie **CD45+, CD20+, CD10 +/-, bcl6+, bcl2+/-, c-myc-, MUM1-, CD5-, CD30-, TDT-, MPO-, CD117-, CD34-, CD3-**. Nacieki stanowią ok. 95% wszystkich komórek. Resztkowo zachowane utkanie krwiotwórcze.
- Obraz mikroskopowy szpiku łącznie z cytometrycznie oznaczonym fenotypem odpowiada rozpoznaniu nacieków chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, NOS, GCB-like). Jest to najprawdopodobniej transformacja z chłoniaka „low grade” obserwowanego w poprzedniej trepanobiopsji szpiku.

BADANIE IMMUNOFENOTYPOWE

10.09.2016

- Materiał badany: szpik
- Limfocyty: 93,54%, Granulocyty:5,34%, Monocyty:1,07%, CD45+: 99,95%;

Antygeny oceniane na limfocytach/na wszystkich komórkach

CD19: 96,80/75,92

CD38: 97,08/71,55 w tym CD38+/19+: 95,25/70,20

CD20: 96,54/71,16 w tym CD20+/19+: 95,52/70,40

CD22: 95,92/72,31 w tym CD22+/19+: 95,87/72,28

CD10: 94,51/90,13 w tym CD10+/19+: 94,76/71,44

CD71: 71,34/49,29 w tym CD71+/19+: 67,58/46,69

W badanym materiale stwierdzono obecność ok. 75% komórek o fenotypie:

CD19+, CD20+, CD22+, CD38+, CD10+, CD71+/-, CD34-, Tdt-, DR-, CD5-,
CD23-.

MIELOGRAM 10.09.2015

- Układ czerwonokrwinkowy:
 - normoblasty zasadochłonne 1%
 - normoblasty kwasochłonne 1%
 - W preparacie obecne pojedyncze erytroblasty
- Układ granulocytarny:
 - mieloblasty 4%
 - mielocyty 1%
 - granulocyty segmentowane obojętnochłonne
 - Nieznacznie zwiększony odsetek komórek blastycznych. Zahamowane dojrzewanie.
- Utkanie chłonne:
 - limfocyty 11%
- Układ płytkotwórczy:
 - W preparacie obecne megakariocyty płytkotwórcze. Obecne pojedyncze hemofagocyty.
 - Komórki trudne do identyfikacji 76%
 - Obraz szpiku zdominowany przez komórki blastyczne/chłoniakowe? Duże o nieregularnym, pozakładanym jądrze z luźną strukturą chromatyny, widoczne 1-2 jąderka, cytoplazma nieregularna uwodniczowana.
- Komórkowość preparatu: szpik bogatokomórkowy

WYNIK BADANIA PET/CT 21.09.2015

- Narządy referencyjne: pęcha krwi w śródpiersiu (SUV max 1,8); wątroba (SUV max 2,7).
- Głowa i szyja: Podwyższone gromadzenie znacznika w migdałkach podniebiennych (SUV max 3,6 prawy; 4,6 lewy) – fizjologiczne. Węzeł chłonny o podwyższonym gromadzeniu znacznika:
 - grupy IIB po stronie prawej stykający się z mięśniem MOS o wym. 6mm
 - grupy V prawej o wym. 7x9 mm
- Klatka piersiowa: Fizjologiczne gromadzenie znacznika
- Jama brzuszna: Wątroba powiększona. Śledziona niepowiększona (SUV max 3,3). Trzustka, nadnercza i nerki niepowiększone.
- Miednica: Węzły chłonne niepowiększone. Podwyższone gromadzenie znacznika w odbytnicy (SUV max 10,7)-do oceny miejscowej.
- Układ kostny: W układzie kostnym (czaszka, kręgosłup, mostek, żebra, łopatki obustronnie, kości miednicy, bliższe części kości ramiennych i udowych, dystalne części kości udowych, kości piszczelowe) liczne obszary podwyższonego gromadzenia znacznika (SUV max 31,5) – w CT mieszana przebudowa struktur kostnych. W CT kości łonowej i kulszowej lewej oraz kręgu L3 nie można wykluczyć drobnych pęknięć. Kości te wykazują nieostre obrysy.
- **WNIOSKI:** Aktywne metabolicznie zmiany w układzie kostnym, pojedyncze węzły chłonne oraz podwyższona aktywność metaboliczna w śledzionie wskazują raczej na chorobę układową (białaczka szpikowa, chłoniak). Charakter zmian w kościach nie jest typowy dla meta.

BADANIE CYTOGENETYCZNE 01.10.2015

- Obecność fuzji genowej IGH/BCL2, świadczącej o t(14;18)(q32;q21) stwierdzono w 89% analizowanych jąder interfazowych.
- Nie stwierdzono fuzji genów MYC/IGH, a tym samym translokacji t(8;14)(q24;q32)
- Nie stwierdzono rearanżacji z udziałem genu BCL6

DLBCL-NOS GCB-like, st. Ann Arbor IVB, IGH/BCL2

t(14;18)(q32;q21) IPI3, ECOG 1;

CHŁONIAK DLBCL KOŚCI –OPIS PRZYPADKU

- 10.10.2015r.rozpoczęto leczenie wg schematu RCHOP 21(Mabthera 800 mg, CPX 1500 mg, Doxolem 100 mg, VCR 2 mg, Encorton 100 mg)
- o pierwszym cyklu ustąpienie dolegliwości bólowych
- Po 4 cyklu leczenia wystąpiły drętwienia rąk i stóp oraz bóle k.d.(polineuropatia) ze względu na wyżej wymienione objawy zredukowano dawkę VCR do 1 mg.
- Chorą skierowano do Poradni Neurologicznej oraz wykonano MRI głowy (18.01.16r):
 - Torbiel szyszynki wielkości ok. 5mm
 - Kości sklepienia czaszki o niejednorodnej, plamistej strukturze ze słabo wyodrębniającymi się licznymi obszarami hipointensywnymi w obrazach T1-zależnych, o niejednorodnej intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych. Po dożylnym podaniu środka kontrastowego, widoczne są różnej wielkości rozmyte ogniska wzmocnienia. Obraz MRI może odpowiadać zmianom w przebiegu choroby zasadniczej.

CHŁONIAK DLBCL KOŚCI-OPIS PRZYPADKU

- 6 cykli wg schematu R-CHOP(10.10.15-21.02.16r)

RCHOP	1 cykl	2 cykl	3 cykl	4 cykl	5 cykl	6 cykl
WBC K/uL	5,99	4,24	3,43	3,7	3,4	4,6
Neu K/uL	3,52	2,32	2,22	2,2	2,2	2,6
RBC M/uL	3,08	3,02	3,37	3,43	3,11	3,15
HGB g/dl	8,3	8,1	9,8	10,0	9,6	10,4
PLT K/uL	380	165	241	185	195	252
CRP mg/l	221,3	8,3	5,5	3,77	4,73	12,37
LDH IU/l	2092	584	385	213	-	209

CHŁONIAK DLBCL KOŚCI-OPIS PRZYPADKU

- W trakcie leczenia immuno-chemioterapeutycznego, ze względu na ryzyko gorączki neutropenicznej >20%, stosowano G-CSF 48 mln.j.m. po każdym cyklu leczenia;
- Badanie PET/CT wykonane po 6 cyklach R-CHOP (30.03.2016r.): obecne aktywne metabolicznie zmiany w układzie kostnym o charakterze rozrostowym. Opisywane w badaniu poprzednim aktywne metabolicznie węzły chłonne i zmiany w części osiowej układu kostnego uległy znacznej regresji, z częściową progresją zmian w dystalnych częściach obu kości udowych i kościach piszczelowych.
- Pacjentkę zakwalifikowano do auto-HSCT.
- 1xR-DHAP w mobilizacji;
- W wyniku dwóch aferez sporządzono 3 preparaty komórek CD34+: 2,63, 2,55 i 5×10^6 /kg.
- 2x R-DHAP w lipcu br

CHŁONIAK DLBCL KOŚCI – OPIS PRZYPADKU

- Kondycjonowanie wg schematu BEAM
- autoHSCT 16.09.2016r przeszczepiono $5,0 \times 10^6$ /kg komórek CD34+
- Okres aplazji powikłany zakażeniem rotawirusem z intensywną biegunką i wymiotami
- G-CSF przez 10 dni
- Gran $>0,5$ G/l w +8 dobie, PLT >20 K/uL w +13 dobie
- 40 dni po auto SCT w bardzo dobrym stanie, bez istotnych dolegliwości
- Ocena w +100 po transplantacji styczeń 2017r.

Dziękuję za uwagę