

Leucemie limfatică cronică B apărută la un pacient cu policitemia vera. Prezentare de caz

Chronic lymphocytic leukemia developing in a patient with polycythemia vera. Case report

Bogdana Dorcioman^{1*}, Anca Bacârea², Galafteon Oltean³, Smaranda Demian³,
Marcela Cîndea³

1. Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg. Mureș – Laborator Analize Medicale, Departament Hematologie

2. U.M.F. Tg. Mureș, Disciplina Laborator-Biochimie Clinică

3. Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg. Mureș, Clinica Medicală I, Compartimentul de Hematologie, U.M.F. Tg. Mureș

Rezumat

Articolul prezintă cazul unui pacient, care după 11 ani de evoluție cu policitemia vera, a dezvoltat o a doua boală hematologică malignă: leucemie limfatică cronică-B. Pacientul prezenta și un proces expansiv intracranian însoțit de complicații neurologice. Prognosticul a fost nefavorabil, datorită complexității patologiei prezente.

Cuvinte cheie: policitemia vera, leucemie limfatică cronică, complicații

Abstract

The paper presents a patient with eleven-years history of polycythemia vera, who developed a second malignant disorder: B-cell chronic lymphocytic leukemia. Patient had also an intracranial tumor with secondary neurological complications. Because of the complex pathology, the patient prognostic was unfavorable.

Key words: polycythemia vera, chronic lymphocytic leukemia, complications

*Adresa pentru corespondență: Bogdana Dorcioman, Tg. Mureș, str. Preot Ștefan Rusu, nr.16.
Tel. 0722527024, E-mail: bogdanadorcioman@yahoo.com

Adresa instituției: Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș, Laborator Analize Medicale, Departamentul de Hematologie, str. Gheorghe Marinescu nr. 50, Tg. Mureș

Introducere

Policitemia vera (PV) este o afecțiune a celulelor stem caracterizată prin creșterea masei eritrocitare totale, datorită producției necontrolate de hematii, însoțită de creșterea producției de leucocite și trombocite. Proliferarea este determinată de prezența unei clone anormale de celule stem hematopoietice, cu o sensibilitate crescută la factorii de creștere și maturare. La acești pacienți, progenitorii celulelor sanguine prezintă răspunsuri anormale la diferiți factori de creștere, sugerând prezența unui defect în calea de transmitere a semnalelor¹. Boala evoluează lent, durata de supraviețuire putând depăși 10-20 de ani, datorită noilor metode terapeutice.

Leucemia limfatică cronică (LLC-B) este o boală caracterizată prin proliferarea monoclonală și acumularea progresivă de limfocite imunologic incompetente. În majoritatea cazurilor, evoluția inițială a bolii este relativ benignă, durata medie de supraviețuire fiind de peste 12 ani de la diagnostic. În unele cazuri, însă, decesul survine rapid, la 2-3 ani de la diagnostic datorită complicațiilor bolii³.

Prezentăm în continuare cazul unui pacient, la care, după 11 ani de la diagnosticul bolii mieloproliferative, a apărut o a doua boală malignă hematologică limfoproliferativă: leucemia limfatică cronică.

Prezentarea cazului

Pacientul D.V., născut în anul 1931, este diagnosticat în anul 1995 cu policitemia vera.

Debut clinic: astenie, fatigabilitate

Examen obiectiv: tegumente și mucoase violacee, conjunctive injectate, desen venos sublingual accentuat, splenomegalie (3 cm sub rebordul costal).

Examen de laborator: hemoglobina - 17.7 g/dl, hematocrit - 64%, nr. Leucocite - 10.200/μl, nr. Trombocite - 180.000/μl, formula leucocitară - segmentate 79%, eozinofile 4%,

bazofile 0%, monocite 5%, limfocite 12%; VSH 1/2, saturația în O₂ a sângelui arterial - 95%.

În antecedente, pacientul a prezentat 3 episoade de tromboflebită profundă a membrului inferior stâng, în decursul ultimilor 3 ani.

Tratament: hidroxiuree.

Între anii 1995-2001, pacientul s-a prezentat periodic la control pentru urmărirea evoluției clinice și a hemogramei și ajustarea tratamentului. În anul 1998 prezintă un episod de tromboză venoasă profundă a gambei stângi însoțită de spasm arterial. De asemenea, în această perioadă au apărut ulcere gambiere bilaterale. Tratamentul administrat a fost: hidroxiuree, heparină, trombostop, aspirină, doxiciclină, fluocinolon (local), emisii de sânge, uricozurice.

În martie 2002, se prezintă cu: fenomene de insuficiență venoasă periferică, dermatită de stază, ulcere gambiere bilaterale, hepatomegalie moderată, splenomegalie (12 cm sub rebordul costal), pareză de nerv oculomotor comun drept, semne polineuropatice (reflexe osteotendinoase diminuate, abolite).

Examen de laborator: hemoglobina - 13g/dl, hematocrit - 38%, nr. Leucocite - 30.700/μl, nr. trombocite - 485.000/μl, formula leucocitară - segmentate 85%, eozinofile 2%, bazofile 0%, monocite 3%, limfocite 10%; scor FAL 100, fibrinogen 360mg%; LDH - 591 U/L; ASAT - 15,2 U/L; ALAT - 15,5 U/L; bilirubina - 0,50 mg/dl; fier - 20,9 μmol/l; IP - 12,8; activitate - 130%; INR - 0,84; examenul bacteriologic din ulcerul gambiere evidențiază *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes* grup G.

Examenul CT cranian evidențiază o formațiune tumorală cerebrală la nivelul sinusului cavernos, cu extensie supra- și paraselară. Se recomandă intervenția chirurgicală în cadrul serviciului de neurochirurgie. Pacientul refuză această intervenție.

Tratament: hidroxiuree, antiagregante, antibiotice, uricozurice, vitamine

În decembrie 2006, în cadrul unui con-

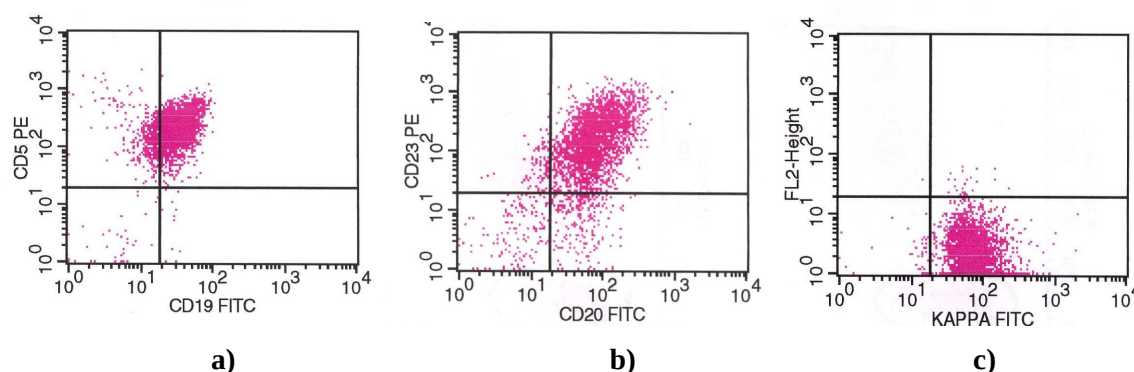


Figura 1. Expresia markerilor leucocitari: a) CD19 și CD5; b) CD20 și CD23; c) expresia monoclonală a lanțurilor kappa.

trol periodic, hemograma evidențiază un număr de leucocite de 71.500/μl, cu formula leucocitară: segmentate 19%, eozinofile 1%, bazofile 0%, monocite 6%, limfocite 74%; Hb: 11,4g/l; HTC: 32,7%; Tr: 155.000/μl. Pe frotiul periferic se descriu limfocite mici, cu aspect morfologic de limfocite mature, numeroase umbre nucleare (42/100 leucocite).

Imunofenotiparea limfocitelor din sângele periferic a evidențiat un fenotip caracteristic pentru leucemia limfatică cronică cu celule B: CD19 - 96,0%, CD20 - 92,6%, CD5 - 91,4%, CD23 - 88%, CD19/CD5 - 81,4%, CD10 - negativ, FMC7 - negativ, CD79b - 15%, CD3 - 3%, Kappa - 98% (Figura 1).

Examenul biopsiei osteomedulare descrie un țesut hematopoietic hiper celular, cu hipoplazia seriei eritroide evidențiată cu Glicophorin A, înmulțirea megacariocitelor prezente în grupuri sau izolate, unele cu fenomene de displazie, hiperplazia seriei mieloide cu prezența de elemente imature paratrabecular și intertrabecular. Se descriu elemente tumorale ale seriei limfoide care infiltrează măduva sub aspect nodular cu dispoziție intertrabeculară, fără delimitare precisă. La examenul imunohistochimic, elementele limfoide sunt CD20 pozitive.

Imunograma: IgA - 0,3g/l; IgM - 0,35g/l; IgG - 5,69g/l.

Examenul clinic evidențiază prezența de adenopatii laterocervicale, supraclaviculare,

axilare și inghinale bilaterale, de 15-20 mm, splenomegalie (15cm sub rebord), hepatomegalie (8-9cm sub rebord).

Pacientul prezintă simptome de tip B (transpirații, scădere ponderală).

Pe baza examenului clinic, al examenelor de laborator și biopsiei osteomedulare, pacientul este diagnosticat cu leucemie limfatică cronică B, stadializare Binet: B.

Tratament: CVP, Milurit, Detralex, Zofran, Solumedrol.

Pacientul este externat cu următoarele diagnostice: policitemia vera în fază de echilibru, leucemie limfatică cronică B, ulcer varicos gambier bilateral, cardiopatie ischemică cronică, insuficiență ventriculară stângă, fibrilație atrială.

În următoarele luni, starea pacientului se deteriorează treptat. Decedează în aprilie 2007, în urma unei complicații infecțioase pulmonare.

Discuții

Particularitatea cazului constă în complexitatea patologiei pe care acesta o prezintă, și anume, asocierea a două boli hematologice maligne: policitemia vera și leucemia limfatică cronică-B, precum și a unei tumori cerebrale.

Debutul policitemiei vera a fost insidios, cu simptome datorate hipervâscozității san-

guine. În cursul evoluției bolii, pacientul a prezentat episoade de tromboză venoasă profundă la nivelul gambelor.

Trombozele reprezintă una din cauzele majore de morbiditate și mortalitate în această boală, fiind prezente la 15-60% din pacienți. Acestea apar ca urmare a tulburărilor mecanismelor hemostatice datorate creșterii masei eritrocitare și a numărului de trombocite. Un rol adițional în coagulare îl au factorii tisulari, leucocitele polimorfonucleare și suprafața plachetară, aceasta din urmă având rol în reacțiile de coagulare fosfolipid dependente. Factorul tisular este sintetizat de leucocite, al căror număr este crescut la pacienții cu policitemia vera, contribuind astfel la apariția trombozelor¹.

Fenomenele de insuficiență circulatorie de la nivelul membrelor inferioare au dus la apariția de ulcere gambiere bilaterale, care s-au suprainfectat frecvent. Germenii evidențiați la examenul bacteriologic efectuat din secreția plăgilor gambiere (stafilococ auriu, streptococ piogen, *Candida albicans*), au fost rezistenți la tratamentele generale și locale administrate. A fost necesare tratamente efectuate în cadrul serviciului de chirurgie plastică și reparatorie.

Tumoarea cerebrală însoțită de complicații neurologice a contribuit mult la deteriorarea calității vieții a pacientului. Tipul histologic al formațiunii tumorale nu a putut fi determinat.

Leucemia limfatică cronică a debutat după 11 ani de evoluție a bolii mieloproliferative. Deși boala are în general o evoluție lentă, decesul pacientului a survenit rapid, la mai puțin de 1 an de la diagnostic.

Pacienții cu LLC-B au o imunodeficiență dobândită, ceea ce determină o susceptibilitate crescută la infecții. Scăderea imunoglobulinelor încă de la diagnostic și mai ales a IgG<0.7 g/l reprezintă un factor de prognostic nefavorabil⁵. Complicațiile infecțioase sunt principala cauză de morbiditate și mortalitate în această boală.

Infecția pulmonară suprapusă peste patologia preexistentă precum și afectarea cardia-

că(însuficiența ventriculară stângă, fibrilația atrială) au dus la decesul bolnavului.

Cazuri similare, în care LLC-B a apărut pe fondul unui sindrom mieloproliferativ cronic au fost descrise în literatură din 1980. O serie de teorii au încercat să explice patogeniza apariției celor două malignități. Unele teorii implică afectarea celulei stem pluripotente, capabilă să se diferențieze atât către celulele mieloides cât și către cele limfoide B⁶. Altele susțin implicarea unor mecanisme umorale și imune cauzate de prima afecțiune și care ar duce la a doua expansiune clonală. Unii autori au considerat că dezvoltarea LLC-B la pacienții cu PV a fost doar o coincidență^{4,6}. Au fost descrise cazuri la care, investigațiile citogenetice efectuate după apariția LLC-B au evidențiat prezența unor anomalii cromozomiale neobișnuite (18p+) în limfocitele din măduva osoasă și în cele circulante².

În cazul pacientului nostru, există și posibilitatea ca LLC-B să fi apărut ca a doua malignitate, în urma tratamentului citostatic pentru PV.

Concluzii

Apariția sindromului limfoproliferativ, după o evoluție lentă, de lungă durată a policitemiei vera cu complicațiile aferente, la un pacient cu vârstă înaintată (75 de ani), precum și procesul expansiv intracranian însoțit de complicații neurologice au afectat mult calitatea vieții pacientului și au înrăutățit prognosticul acestuia.

În astfel de cazuri, se impune o investigație completă a pacienților din punct de vedere citogenetic.

Bibliografie

1. Besa C. Emmanuel, Woerman Ulrich – Polycythemia Vera, emedicine, may 17, 2006, pg.1-11
2. Carulli G, Marini A, Biacchi U et al – Chronic lymphocytic leukemia(B-cell) in the course of poly-

cythemia vera. Description of a case with an unusual chromosomic anomaly – Tumori, 1987, 73(6), pg 639-643

3. Cheson D. Bruce – Chronic Lymphoid Leukemias, Sec.Edition, National Cancer Institute, 2001, pg.240-253

4. Koza I., Babusikova O. – Sequential development of chronic lymphocytic leukemia in a patient with polycythemia vera, Neoplasma, 1988, 35(1), pg 70-88

5. Perry Michael, Rasool Haleen – Chronic Lym-

phocytic Leukemia, emedicine, July 11, 2005, pg.1-11

6. Raskind H. Wendy, Jacobson Robert, Murphy Scott et al – Evidence for the Involvement of B Lymphoid Cells in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia, J.Clin.Invest, 1985, vol.75, pg.1388-1390

7. Saba N.F., Warth J.A., Ross D.G. – simultaneous occurrence of polycythemia vera and Waldenstrom macroglobulinemia: a case report and review of the literature, Hematologia,2002; 32(1), pg 17-23