

PERZISTENTNÍ POLYKLONÁLNÍ B LYMFOCYTÓZA

*ÚVOD DO PROBLEMATIKY
A 2 KAZUISTIKY*

D. Jílek^{1,2}, A. Vinciková²

¹Oddělení klinické imunologie a alergologie, Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem o.z.

²Centrum imunologie a mikrobiologie, Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem

Seminář AscoMED s.r.o., Sychrov 26.-27. 4 . 2018

PERZISTENTNÍ POLYKLONÁLNÍ B LYMFOCYTÓZA (PPBL)

ÚVOD

vzácné benigní onemocnění popsané 1982 Gordonem

CHARAKTERISTIKA

lymfocytóza $>4 \times 10^9/l$

dvoujaderné lymfocyty

perzistentní expanze CD27+IgM+IgD+ B lymfocytů

zůstává vyvážený poměr κ/λ volných lehkých řetězců

převažují ženy (80%)

nikotinismus (95% případů)

polyklonální zvýšení sérového IgM

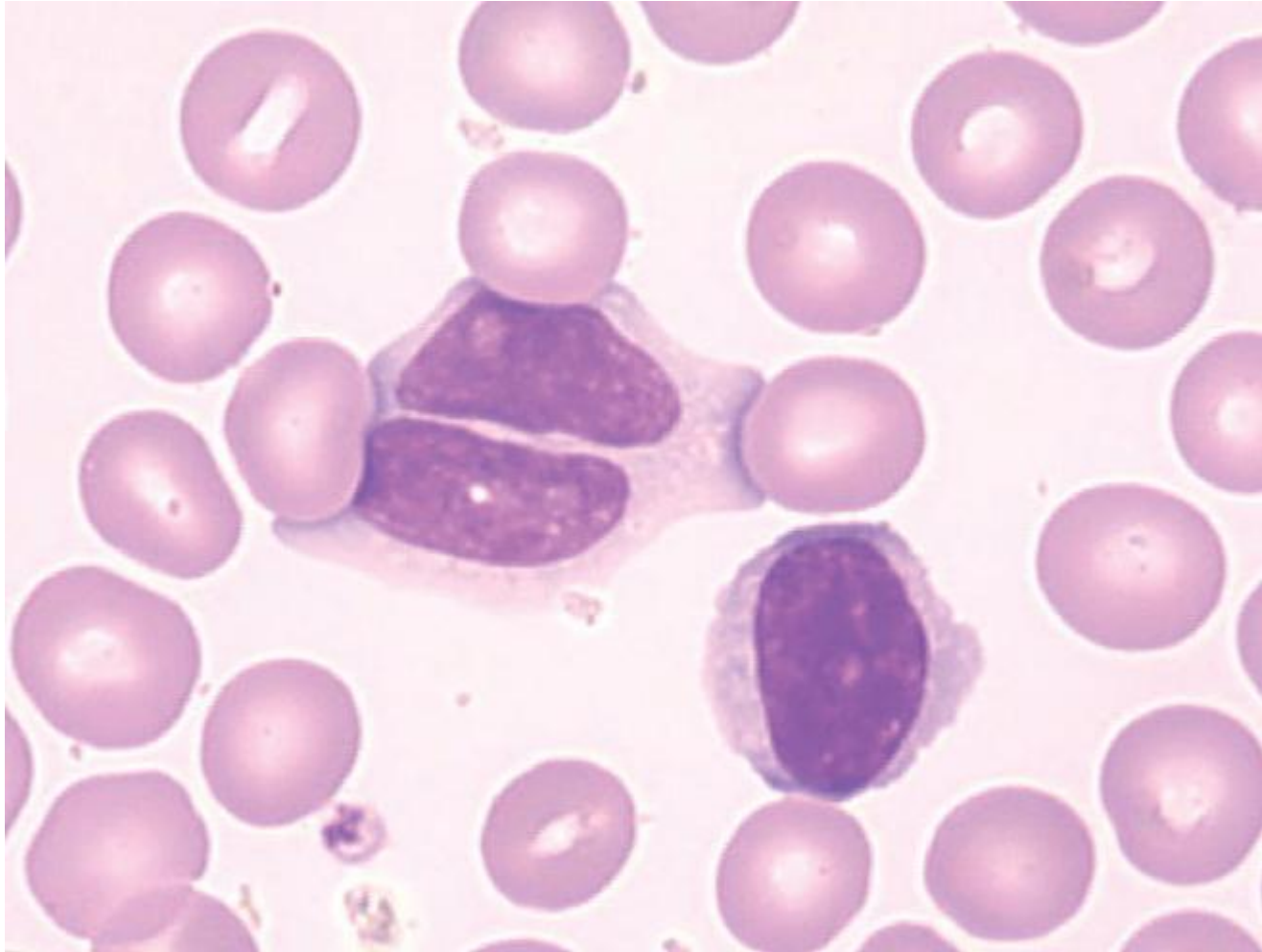
HLA-DR7 pozitivita

chromosomová aberace chromosomu 3 (+i(3q))

Troussard (1994)



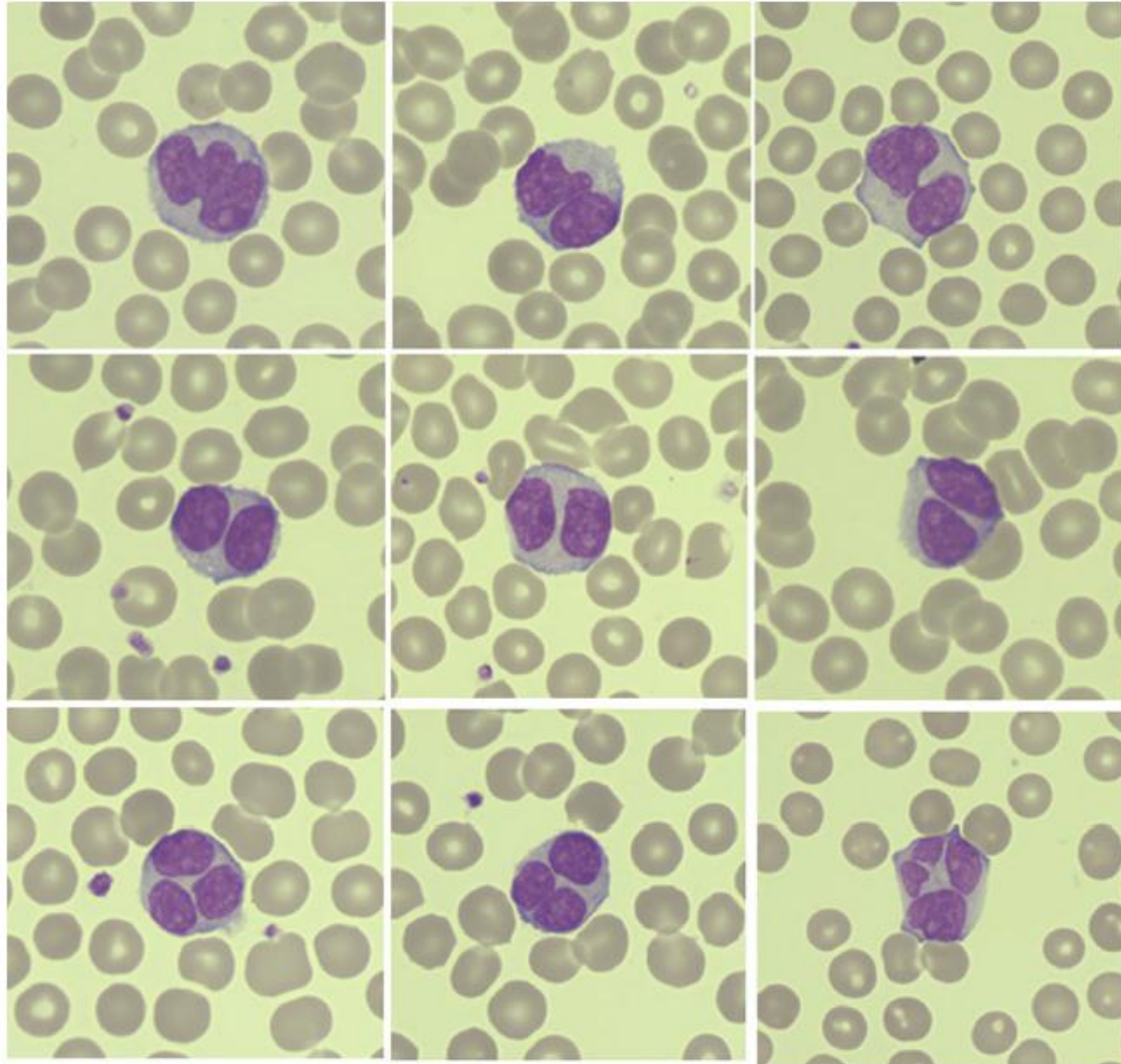
PERZISTENTNÍ POLYKLONÁLNÍ B LYMFOCYTÓZA (PPBL)



Lesesve JF, Troussard X: Blood 118(2011):6485



PERZISTENTNÍ POLYKLONÁLNÍ B LYMFOCYTÓZA (PPBL)



Derrieux C, Klein E: Brit J Haematol 181(2018): 159



PERZISTENTNÍ POLYKLONÁLNÍ B LYMFOCYTÓZA (PPBL)

OPRAVDU BENIGNÍ?

KLINICKÉ ÚDAJE

často bezpříznakoví pacienti

chronická únava

10% pac. má mírnou splenomegalii

NICMĚNĚ

dlouhodobé sledování 111 pacientů s PPBL

82% žen, 98% nikotinismus, sledování 0,5 až 29 let
(median 4,4 roky)

3 osoby s non-Hodgkinským lymfomem

- 2x difúzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL)
- 1x splenický lymfom marginální zóny (SMZL)

4 osoby s IgM MGUS

Cornet E et al. Leukemia 23(2009): 419-422



PERZISTENTNÍ POLYKLONÁLNÍ B LYMFOCYTÓZA (PPBL)

DŮLEŽITÉ:

VYLOUČENÍ CHRONICKÝCH LYMFOPROLIFERATIVNÍCH ONEMOCNĚNÍ

B lymfocytární chronická lymfatická leukemie (B-CLL)

B lymfocytární chronická prolymfocytární leukemie (B-PLL)

vlasatá leukemie (HCL)

Waldenströмова makrogalaglobulinemie

folikulární lymfom v leukemické fázi

splenický lymfom s vilózními lymfocyty (SLVL)

DLOUHODOBÉ SLEDOVÁNÍ je nutností

PPBL není benigní patologie

vývoj ke klonální proliferaci i sekundárním solidním
tumorům nelze zcela vyloučit (nikotinismus..)



PŘÍPAD Č. 1

ŽENA NAROZENÁ 8.1. 1964

TÉMĚŘ ČTVRT STOLETÍ SLEDOVÁNÍ..

ANAMNÉZA:

RA: otec zemřel na DM ve 35 letech, měl astma, bratr též DM na dietě, děti zdravé.

OA: V mládí recidivující bronchitidy, asi od 10/1994 astma bronchiale - alergologicky sledována. Pozit. kožní prick testy - plísně a bakterie.

Hluboký zánět žil neměla.

Od r. 1996 chronická tubulointersticiální nefritida, mikroskopická hematurie, hraniční funkce ledvin. Nefrologické kontroly 1x ročně.

Ab: nekouří od r. 95.

GA: porody 3, **samovolný potrat 2x ve 4. měsíci**



PŘÍPAD Č. 1

ŽENA NAROZENÁ 8.1. 1964

POČÁTEK SLEDOVÁNÍ

Na naše pracoviště přijata 10/1994 pro nově zjištěné astma bronchiale a recidivujícími infekty HCD. Neprokázána atopická predispozice.

V séru 10/1994: hypergamaglobulinemie IgM **10,8 g/L**;

ACLA-IgG norm.; ACLA-IgM **6,26(>)**

Imunofenotypizační vyšetření 5/1995 včetně vyšetření kostní dřeně s překvapivým výsledkem:

B lymfocyty: **CD19+: 60.1%**; **CD20+: 51.9%**;

Subpopulace B ly.: CD20+CD5+: 11.3 % CD5+ v CD20+: 34.1%

Kappa+ v CD19+: 50.0 % Lambda+ v CD19+: 43.0 %

NK lymfocyty: CD3-CD16+CD56+: 5.7 %

ZÁVĚR: Benigní B lymfocytóza nejasného původu se splenomegalií, průvodní polyklonální hypergamaglobulinémií IgM a pozitivitou antikardiolipinových protilátek IgM.

Odeslána k hematologickému vyšetření / sledování.



PŘÍPAD Č. 1

ŽENA NAROZENÁ 8.1. 1964

1998-2002

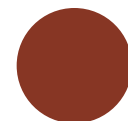
- sledována na hematologii ve spádu (Děčín)
- zařazena do grantové studie IGA MZ ČR NI/5357-4 „Sledování a charakteristika souboru pacientů s hypergamaglobulinémií IgM a nespecifickým příznakovým souborem“.

2009-2013

postupné zhoršování astmatu. Od 3/2013 sledována v centru pro léčbu těžkého astmatu FN Motol.

11/2014

IgG 5,39(<); IgM 14,5(>>). Velmi časté infekty, Zahájena nízkodávková substituční léčba Ig (Hizentra 10ml 1x týdně) s pozitivním efektem.



PŘÍPAD Č. 1

ŽENA NAROZENÁ 8.1. 1964

DNEŠNÍ POHLED - 1/2018:

1/2018 Laboratorní nález:

HLA DRB1*07 pozitivní, HLA DRB1*11 pozitivní

Humorální imunita: IgG 5.69(<<), IgA 1.49, **IgM 18.20(>>)**

Komplement: C3-komplement 0.87, C4-komplement **0.07(<<)**,
CH50 36.70. Reaktanty zánětu: C-reaktivní protein 4.72.

Autoimunita: ANA IF Hep-2 negativní

Antifosfolipidové protilátky: ACLA IgG <2.6, ACLA IgM 16.6, Beta-2-GPI IgG <6.4, **Beta-2-GPI IgM 26.5(>>)**, Anti-β2-GP1 Doména 1 IgG <3.6; Anti PHS IgG 3.9, **Anti PHS IgM 13.8(>>)**, Anti PHI IgG 5.6, **Anti PHI IgM 31.2(>>)**, Prothrombin IgG 6.1, Prothrombin IgM 7.0, Annexin V IgG 3.2, **Annexin V IgM 10.4(>)**

Sérologie revm. artritidy: RF-latex <9.1.



PŘÍPAD Č. 1

ŽENA NAROZENÁ 8.1. 1964

DNEŠNÍ POHLED - 1/2018:

- **B lymfocytóza nemaligního charakteru (PPBL)** s imunologickými abnormalitami (význačná hypergamaglobulinémie IgM oligoklonální /9/2013/, zvýšení antifosfolipidových protilátek, hypogamaglobulinémie IgG). V kontrolním vyšetření je nález stacionární. Mírná splenomegalie dle sono.
- chronická cefalela, MR mozku s **difúzním nálezem mnohočetných gliosních změn oboustranně** (kontrolní MR 7/2017 - stacionární nález), pravděpodobná je antifosfolipidová etiologie tohoto procesu.
- **kolísavá trombocytopenie** rovněž v.s. antifosfolipidové etiologie.
- **astma bronchiale neatopického typu** (atopickou predispozici opakovaně neprokazujeme), typ obtíženě léčitelného astmatu (**OLA**).
- chronická tubulointersticiální nefritida, dobré renální funkce.
- stav po hysterectomii pro myomatosu a záněty.



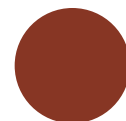
PŘÍPAD Č. 1

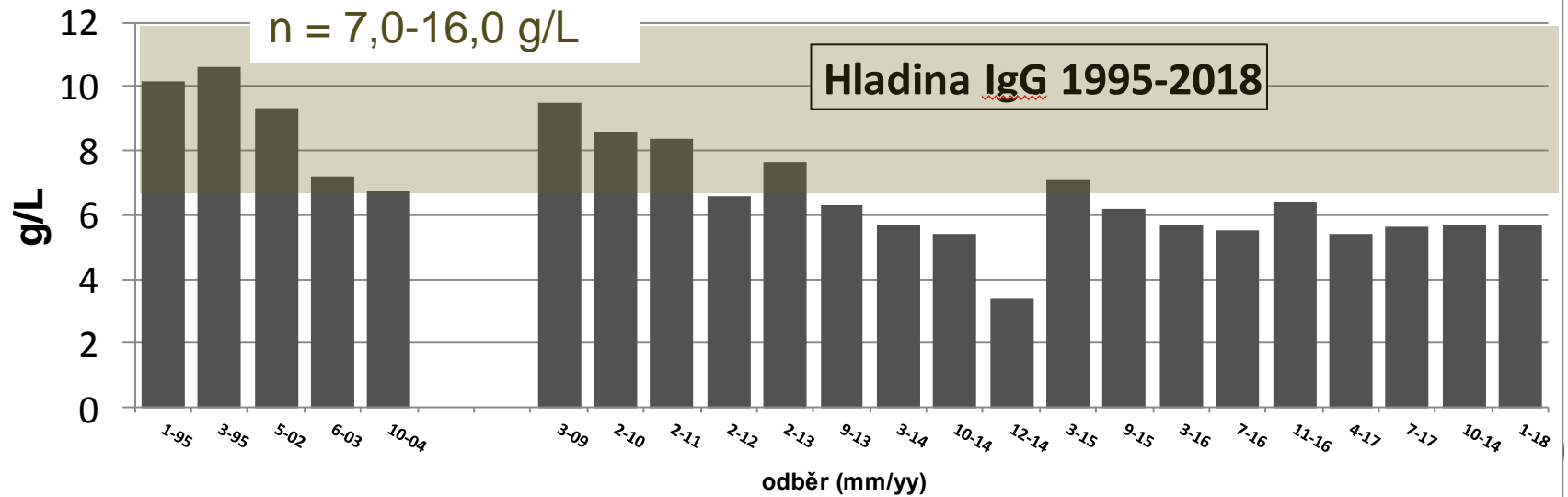
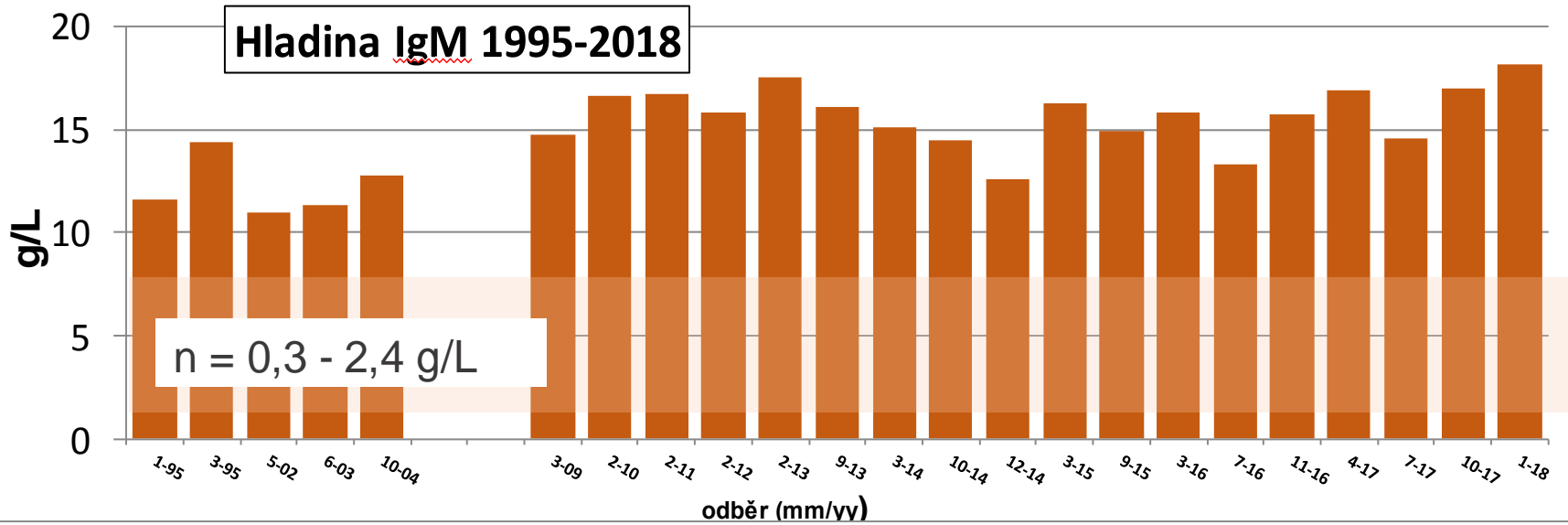
ŽENA NAROZENÁ 8.1. 1964

	30.5.1995	16.6.2003	23.2.2010	23.10.2014	26.10.2017
Leuko abs.	9,3	15,4	12,3	9,3	9,5
Lymfo %	0,814	0,72	0,58	0,51	0,43
Lymfo abs.	7.570	11.088	7.134	4.743	4.085
CD3+	44,3	20,6	20,6	38,2	36,0
CD19+	48,4	76,1	71,2	58,1	58,0
CD19 abs.	3.240	8.980	5.079	2.756	2.369
κ v CD19+	50,0	54,0	60,9	55,2	52,2
λ v CD19+	43,0	43,1	40,8	43,5	47,1

B lymfocyty jsou dlouhodobě charakterizovány fyziologickou expresí sledovaných CD znaků a proporčním zastoupením kappa, lambda.

Jedná se o zmnožení populace B lymfocytů maturovaného fenotypu opakovaně bez prokazované monoklonality. Výsledky vyš. se dlouhodobě významněji nemění.





PŘÍPAD Č. 2

ŽENA NAROZENÁ 20.11. 1970

ANAMNÉZA:

- od 1998 se léčí se strumou
- trpí na migrény, nikde se neléčí
- lupénka od 10 let, nyní v klidu
- neměla trombózy, krvácivý stav (trombo vždy norm.), Raynaudovské projevy neguje
- permanentní kuřačka

GA: **2x potratila: 1998 v 6.týdnu, 1999 ve 12.týdnu**

POČÁTEK SLEDOVÁNÍ

9/2000: gravidita 16. týden.

Imunol. vyšetření 4. 9. 2000: **snížení IgG (6,77), anti-beta-2-GPI.-IgM (10,5j.)**, ACLA negativní i další antifosfolipidové An však negativní. Ověřeno opakovaně.

APTT není prodlouženo, LA negativní, trombo v normě.

Závěr: Suspektní antifosfolipidový syndrom (APS).

Léčba v těhotenství LMWH v profylaktické dávce s.c. + ASA 100 mg/den. Do konce těhotenství bez komplikací. Porod 5.3. 2001 zdravých dvouvaječných dvojčat.



PŘÍPAD Č. 2

ŽENA NAROZENÁ 20.11. 1970

ROK 2007

2000-2007 neměla trombózy ani jiné známky imunopatologií

5/2007 hospitalizována na neurologickém odd. pro **otok oka a tváře, parestézie p.tváře**. MR-angio neprokázalo trombózu žilních splavů.

7/2007 pacientka přijata na oční odd. pro významně probíhající snižování zraku. Na MRI prokázán **psedotumor pravé očnice**.

Imunol. lab. 17. 7. 2007: *IgG* 5,79(<), ***IgM* 3,20(>) g/l**, *IgG4* 0,17 v normě; *CRP* negativní <3,17.

Autoimunita: negativní ANA, ANCA včetně aPR3 aMPO, AMA, ASMA.

Antifosfolipidové protilátky (APLA): ACLA *IgG* a *IgM* negativní, z dalších APLA je podobně jako v minulosti **slabě pozitivní kofaktor a-beta-2GP1 *IgM* 6,27j.**, tzn. ostatní APLA jsou negativní včetně anti-annexinu V. a anti-protrombinu.

B lymfocyty: **CD19+ 50.0(>>)**, **CD19+ abs. 2375(>>)**; *NK buňky*: *NK buňky* (CD16+56+) 4.5(<<), *NK buňky abs.* 214(<<).

PŘÍPAD Č. 2

ŽENA NAROZENÁ 20.11. 1970

ROK 2007

Závěr: Nelze vyloučit imunopatologický důvod poruchy zraku - nejspíše na podkladě nezařazené vaskulitidy. Vyloučena byla granulomatóza s polyangiitidou, atypická temporální arteriitida a hyper-IgG4 choroba.

B lymfocytóza neurčeného charakteru.

Pac. léčena bolusovou léčbou i.v. kortikoidy s přechodem 60 mg Prednisonu p.o. Zahájeno **pravidelné** imunologické sledování.

2009 - 2018

Medrol užívala do 6/2014, od té doby bez kortikoidu.

Má se dobře, bez zdrav. problémů. 4/2017 urologická operace kvůli inkontinenci, s dobrým efektem. Oční kontrola byla 8. 2. 2017 - vše v pořádku. Kouří dále do 10 denně.



PŘÍPAD Č. 2

ŽENA NAROZENÁ 20.11. 1970

Poslední lab. vyšetření ze dne 17.4.2018

Humorální imunita: **IgG 5.53(<)**, IgA 1.01, **IgM 5.50(>>)**, IgG4 0.20. CRP 4.75

Autoimunita: ANA IF negativní

Antifosfolipidové protilátky: ACLA IgG <2.6, **ACLA IgM 50.8(>>)**, Beta-2-GPI IgG <6,4, **Beta-2-GPI IgM 42,5(>>)**, Anti PHS IgG 2.8, **Anti PHS IgM 13,8(>)**, Anti PHI IgG 2.7, **Anti PHI IgM 16.7(>>)**, Prothrombin IgG 2.4, Prothrombin IgM 4.5, Annexin V IgG 0.4, Annexin V IgM 3.4.

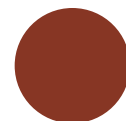
T lymfocyty: **CD3+ 36.7(<)**, CD3+ abs. 1629

B lymfocyty: **CD19+ 54.5(>>)**, **CD19+ abs. 2420(>>)**

Kappa+ v CD19+ 57.3, Lambda+ v CD19+ 42.7

Imunofenotypizační nálezn v PK: B lymfocyty (CD19+HLA-DR+) aktuálně představují 52% lymfocytů s proporcionálním zastoupením kappa, lambda. Závěr: v PK přetrvává zmnožení populace B lymfocytů, bez prokazované monoklonality.

HLA DRB1*07 negativní, HLA DRB1*11 negativní



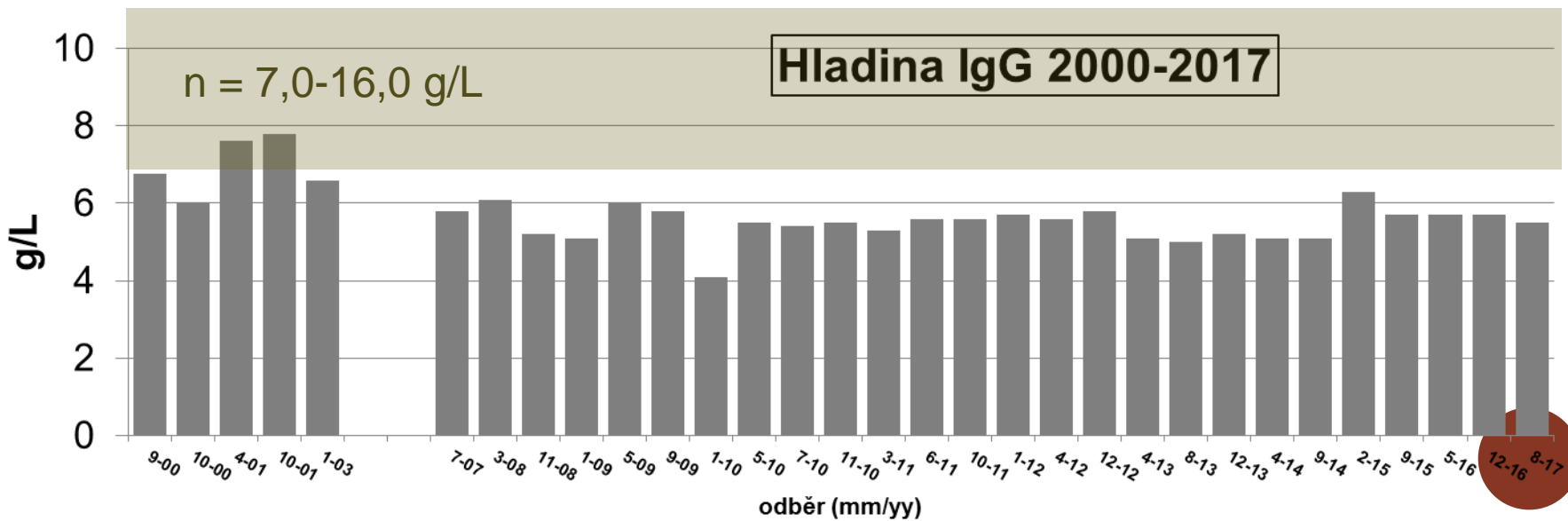
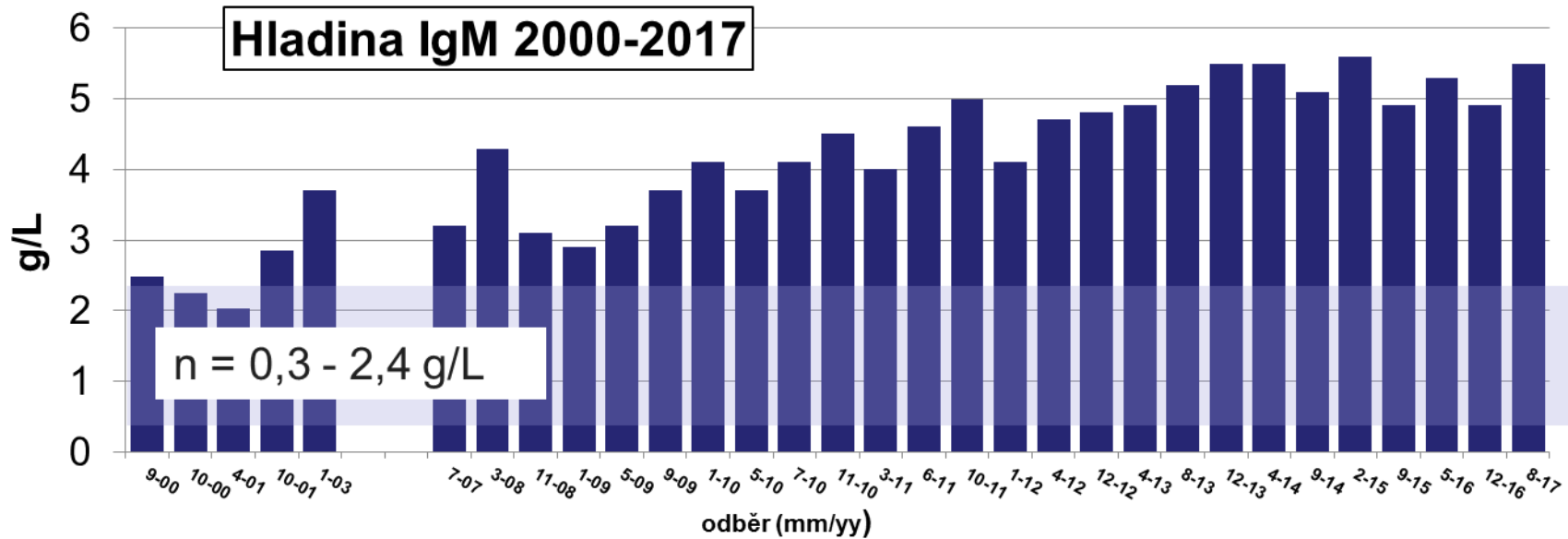
PŘÍPAD Č. 2

ŽENA NAROZENÁ 20.11. 1970

	13.11.2008	20.1.2009	11.12.2012	30.5.2016	17.4.2018
Leuko abs.	12,5	14,5	14,0	12,4	12,0
Lymfo %	0,38	0,33	0,22	0,30	0,37
Lymfo abs.	4.750	4.785	3.080	3.720	4.450
CD3+	44,3	50,4	31,7	35,3	36,7
CD19+	50	43,8	56,6	54,7	54,5
CD19 abs.	2375	2096	1743	2036	2420
κ v CD19+	-	59,6	56,5	57,0	57,3
λ v CD19+	-	40,9	41,3	42,8	42,7

V PK prokazujeme zmnožení populace B lymfocytů maturovaného fenotypu opakovaně bez prokazované monoklonality. B lymfocyty jsou dlouhodobě charakterizovány fyziologickou expresí sledovaných CD znaků a proporcionálním zastoupením kappa, lambda. Výsledky vyš. se dlouhodobě (2008 - 2018) významněji nemění.





POROVNÁNÍ OBOU PŘÍPADŮ PACIENTEK S PPBL

	případ č. 1	případ č. 2
APA	trvale vysoké (IgM)	kolísavé, vzestupný trend
příznak APS	2x potrat ve 4.m. trombocytopenie gliosy v mozku	2x potrat v 1.trimestru
další laboratorní imunopatologie	dysgamaglobulinemie IgM↑, IgG↓	dysgamaglobulinemie IgM↑, IgG↓
další klinická komplikace	těžké astma bronchiale (trvalé problémy)	pseudotumor očnice (2007)



JSME OPRAVDU PRVNÍ, KDO ZJISTIL ASOCIACI PPBL A APA?

3 případy popsány v r. 2002

- 1. žena 42 let, migrény, IgM↑, 1x potrat
- 2. žena 43 let, IgM↑, fibromyalgie, Raynaud fenomén
- 3. žena 44 let, IgM↑, trombocytopenie

ve shodě s námi konstatování, že se může jednat o nekritériové příznaky ze spektra antifosfolipidového syndromu

Granel B. et al. Brit. J. Haematol. 119(2002): 874-884



CO LÉČBA?

mimo antikoagulační, antiagregační a imunosupresivní léčby se nabízí - **rituximab**

v r. 2015 byl rituximab podán 44 leté ženě s PPBL, kuřačky s mírnou splenomegalií a Sudeckovou dystrofií

4 aplikace 375mg rituximabu

- normalizace velikosti sleziny
- normalizace hladiny IgM (3,18 .. 2,1 g/L)
- eradikace B lymfocytózy

do 2 let ale návrat k původním hodnotám B lymfocytů

Wehr C et al. Ann. Hematol. 94(2015): 1075-1076



ZÁVĚR

Seznámili jsme vás se vzácnou abnormalitou periferních lymfocytů - perzistentní polyklonální B lymfocytózou (**PPBL**)

- může být spojena s výskytem dalších imunologických abnormalit, např. se zvýšenými hodnotami antifosfolipidových protilátek (APA)
- souvislost APA s klinickými příznaky ze spektra klinické manifestace antifosfolipidového syndromu (APS) je nutné brát v úvahu

Je jisté, že **dlouhodobé imunologické sledování je nutné** ze dvou důvodů:

- vzhledem k prognostické nejistotě PPBL směrem ke vzniku zhoubného lymfoproliferativního onemocnění
- přítomnost přidružené imunopatologie se suspektními klinickými příznaky

Zároveň doporučujeme v přítomnosti APA **profylaktickou antiagregační léčbu** (nízká dávka ASA)



Konec

