

# Monoklonální gamapatie provázející aktivaci hepatitidy B u nemocné s chronickou lymfocytární leukémií

Tichý M., Smolej L., Maisnar V., Plíšková L., Kašparová P., Vávrová J., Palička V.



Lékařská fakulta Univerzity Karlovy  
Fakultní nemocnice  
Hradec Králové



# Nemocná, ročník 1950

## Osobní anamnéza

- **Arteriální hypertenze**
- **Hypercholesterolémie na dietě**
- **Chronické bolesti zad od mládí**
- **Totální endoprotéza levé kyčle po fraktuře 2004**
- **Operace cysty ovaria vlevo 2002**
- **Fraktura levého hlezna 1988**
- **Operace varixů žil levé dolní končetiny 1985**

# **Hospitalizace na interním oddělení nemocnice Havl. Brod 8-9/2006**

**= pro váhový úbytek (cca 10%) a bolesti v zádech**

- Leukocytosa s lymfocytosou, mnohočetná lymfadenopatie**
- Sternální punkce – masivní infiltrace lymfocyty, až 90% CD5/19/20/23+ bb.**

# **Diagnostický závěr 10/2006**

## **FN Hradec Králové**

- **Chronická lymfocytární leukémie stádium III dle Raie (anémie Hb pod 110g/l)**
  - **Generalizovaná lymfadenopatie**
  - **Hepatosplenomegalie**
  - **Nepříznivé prognostické faktory (CD38 pozit., del 11q a del 13q, nemutované IgVH geny)**
- **Diagnóza CLL ještě potvrzena histologicky z krční uzliny**
- **Neprokázána nádorová duplicita (PET), etiologie kompresivních fraktur obratlů: postmenopauzální osteoporosa , IgM kappa do 3g/l**

# Terapeutický postup

- **Indikována léčba CLL (anémie, tedy pokročilé stádium)**
- **11/2006-1/2007 podány 3 cykly chemoterapie fludarabin + cyklofosfamid (FC)**
- **Restaging (CT) po 3 cyklech: bez zmenšení lymfadenopatie**
  - **selhání léčby, nutná změna léčebné strategie**

# Záchranná léčba

- **Nemocná refrakterní na fludarabinový režim, proto indikována imunoterapie monoklonální protilátkou anti-CD52 (alemtuzumab)**
- **Zahájeno vyhledávání dárce pro alogenní transplantaci (důvod = vysoce nepříznivý průběh CLL)**
- **2-5/2007 podáno 12 týdnů imunoterapie alemtuzumabem (30mg s.c. 3x týdně)**
- **Dosaženo parciální odpovědi (zmenšení lymfadenopatie, normalizace sleziny, kompletní úprava anémie)**

# Předtransplantační vyšetření 6/07

- v rámci předtransplantačních odběrů zjištěna **pozitivita HBsAg**
- další vyšetření: HBsAg +, anti HBsAg -, HBeAg +, anti HBeAg -, anti HBc total +, anti HBc IgM –
- PCR HBV DNA:  $7,37 \times 10^7$  kopií / ml
- Jaterní testy: bilirubin 9, ALT 0,3, AST 0,53

**Závěr: aktivní hepatitida B bez humorální odezvy a známek hepatocelulárního poškození**

- infektology nasazen lamivudin 100 mg/den od července 07
- alogenní transplantace kontraindikována

# Kontrola 29.8.2007

**Stěžuje si na 3-4 týdny trvající celkovou slabost, závratě, bolesti hlavy, tmavou moč.**

**Obj. nález: icterus, hepatomegalie (játra +4cm)**

**KO: leuko 2,86 Hb 109 PLT 301**

**Na 124 K 5,4 CL 100 urea 4,2 krea 69 bili 90 (přímý 68)**

**ALT 8,18 AST 6,54 GMT 5,45 ALP 4,58 CRP 10**

**Celková bílkovina 137,5 g/l**

**Hospitalizována pro:**

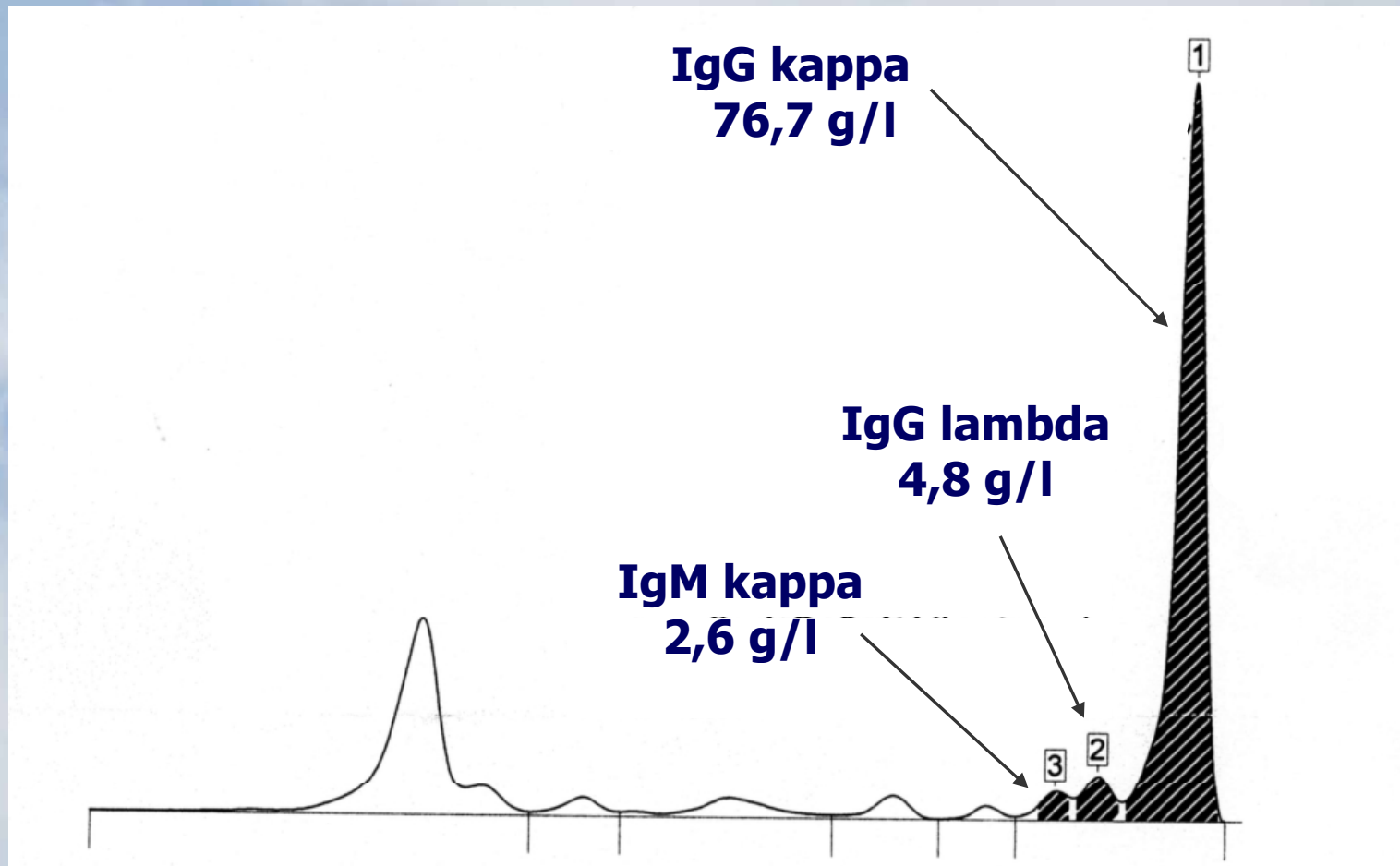
- 1) v.s. akutní reaktivaci hepatitidy B**
- 2) k objasnění etiologie zvýšené celkové bílkoviny**



# Hospitalizace 29.8.-17.9.07

**Imunofixace: 3 monoklonální imunoglobuliny!**

**IgG kappa 76,7 g/l, IgG lambda 4,8 g/l, IgM kappa 2,6 g/l**



# Hospitalizace 29.8.-17.9.07

**Bence-Jonesova bílkovina v moči negat.**

**Viskozita séra: 3,6mPa.s**

**Oční pozadí: v normě**

**K vyloučení mnohočetného myelomu jako duplicity/transformace:**

- **RTG skeletu bez ložiskových lézí**
- **v aspirátu kostní dřeně reziduální infiltrace CLL, 2 % plazmocytů (průtok.cytometrií)**
- **histologicky reziduální infiltrace CLL, výrazné reaktivní změny, bez průkazu postižení dřeně myelomem.**

**Pátráno po solitárním plazmocyтому či jiné nádorové duplicitě  
CT hrudníku a břicha: susp. TU ložisko v horním laloku L plíce**

# **Hospitalizace 29.8.-17.9.07**

**Léčba: podpůrná, masivní hydratace, pokračováno v terapii lamivudinem, zvažováno podání kortikoidů či rituximabu při progresi stavu.**

**Postupný pokles jaterních testů, souběžně pokles i monoklonálních imunoglobulinů.**

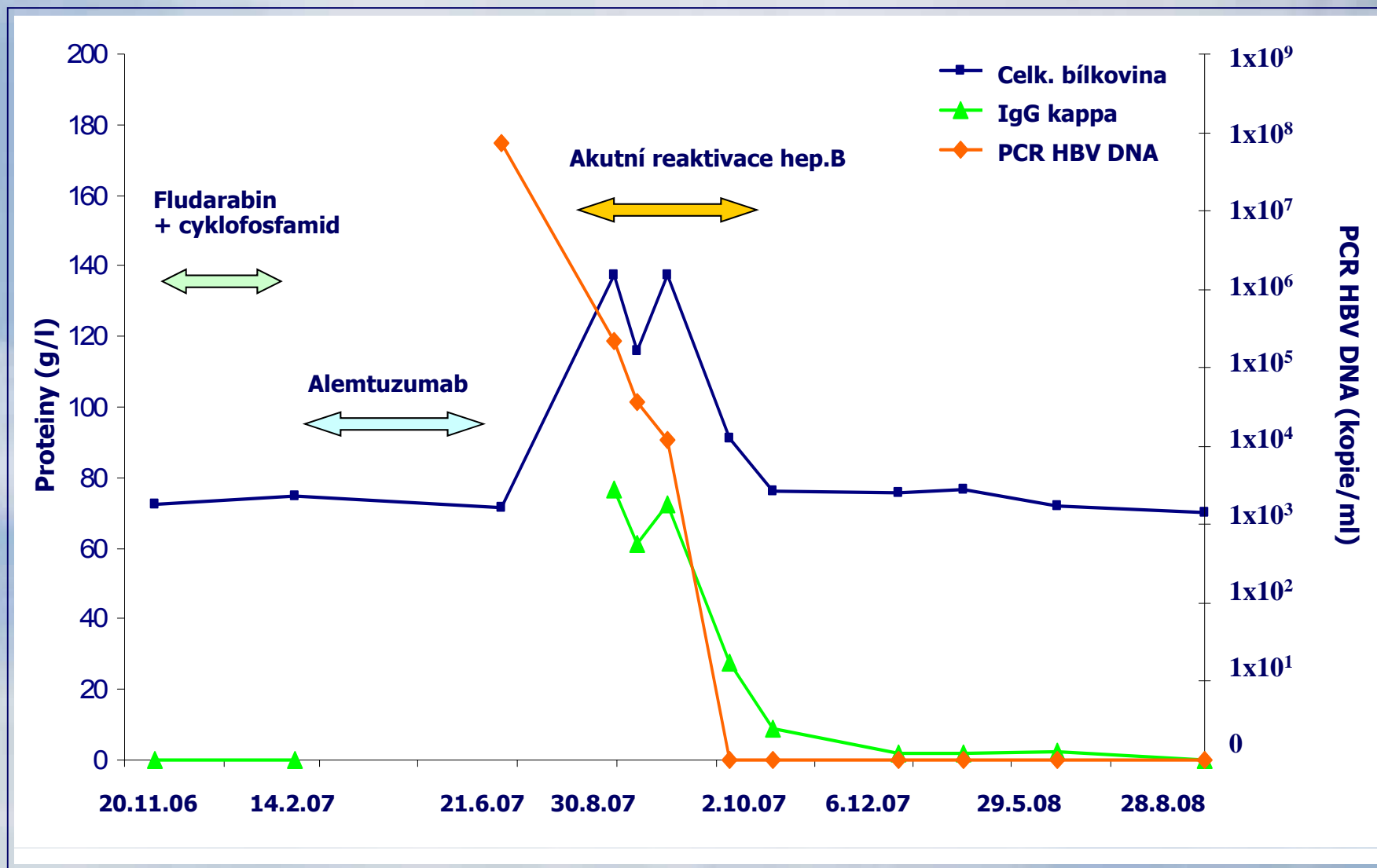
# **Ambulantní kontroly 11/07-8/08**

- postupná normalizace jaterních testů**
- pokles až negativita PCR HBV DNA**
- negativizace HBsAg a HBeAg, průkaz protilátek**
- postupný pokles monoklonálních imunoglobulinů**
- CLL v mírné progresi, ale bez léčby, od alogenní transplantace upuštěno (riziko fatální reaktivace hepatitidy B)**

# Vývoj laboratorních parametrů

	14.2.07	21.6.07	30.8.07	2.10.07	9.11.07	6.12.07	21.2.08	29.5.08	28.8.08	22.1.09
PCR HBV	x	7,37 x 10 <sup>7</sup>	2,19 x 10 <sup>5</sup>	1,18 x 10 <sup>4</sup>	-	-	-	-	-	x
HBsAg	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
anti HBs	x	-	-	-	-	+	+	+	+	-
anti HBc IgM	x	-	+	+	+	-	-	-	-	-
anti HBc total	x	+	+	x	+	x	+	x	+	+
HBeAg	x	+	-	-	-	-	-	-	-	-
anti HBe	x	-	+	+	+	+	+	+	+	+
bilirubin	15	9	90	19	11	12	13	21	21	20
ALT	0,32	0,3	8,18	0,30	0,32	0,22	0,26	0,26	0,19	0,52
AST	0,57	0,53	6,54	0,66	0,68	0,47	0,38	0,44	0,59	0,74
celk. protein	74,9	71,3	137,5	137,6	91,1	76,4	75,8	71,9	70,1	73,3
albumin	42,3	37,8	25,6	32,8	35,9	41,1	42,3	37,8	39,7	38,4
IgG kappa	0	x	76,7	72,2	27,5	8,9	2	2,4	0	0
IgG lambda	0	x	4,8	3,3	2	2,4	2,6	1,5	1,3	0
IgM kappa	2,8	x	2,6	2,3	2,1	1,8	2,3	1,5	1,2	1,6

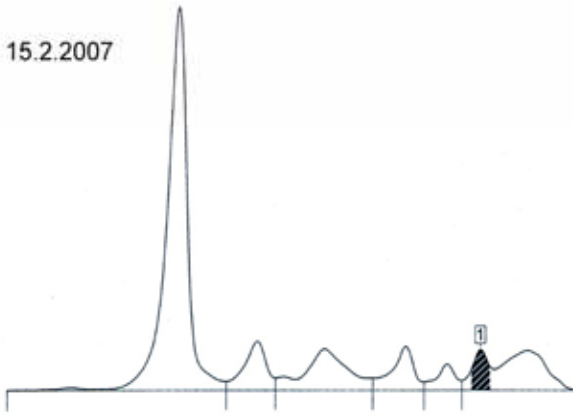
# Vývoj laboratorních parametrů



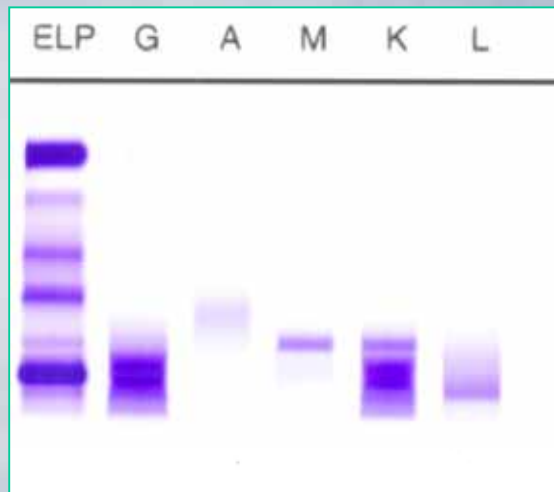
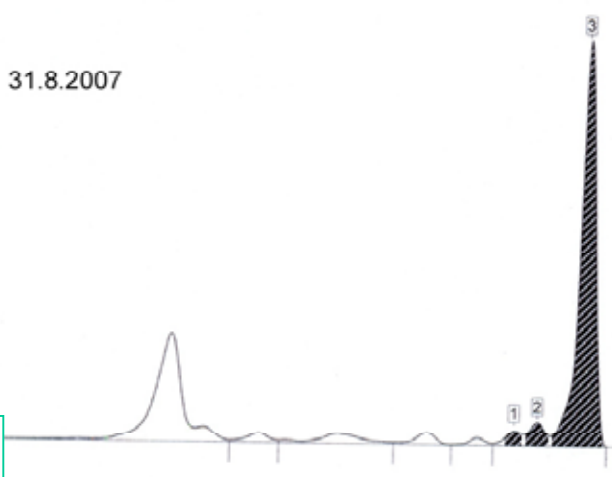
# Diskuse

- **Přítomnost malého množství monoklonálního imunoglobulinu u nemocných s CLL běžně popisováno,**
  - **není jasná incidence (od 5 % až po více než 2/3),**
  - **nejsou publikovány velké sestavy.**
- **Nejčastěji jde o IgM**
  - **v nízké koncentraci**
  - **bez klinického významu**
- **Alemtuzumab = anti-CD52 humanizovaná monoklonální Ab, léčba vede k těžké a dlouhodobé depleci maligních i zdravých B- i T- lymfocytů, reparace k normě může trvat i léta**

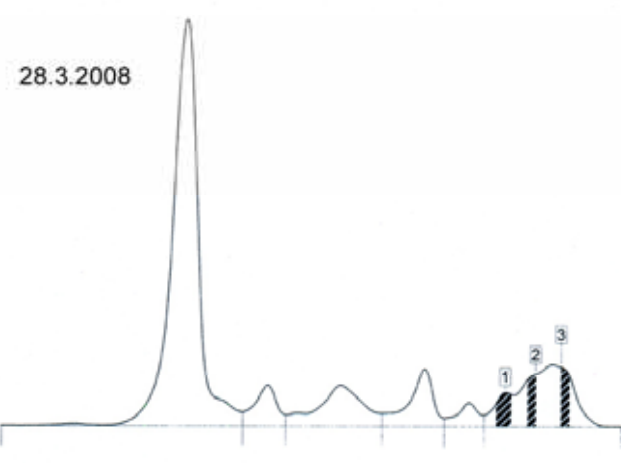
15.2.2007



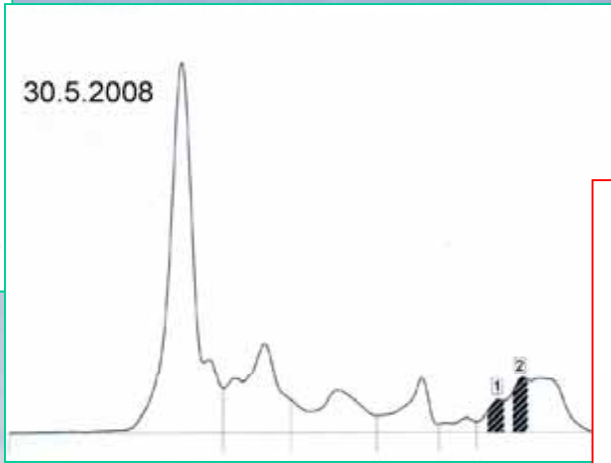
31.8.2007



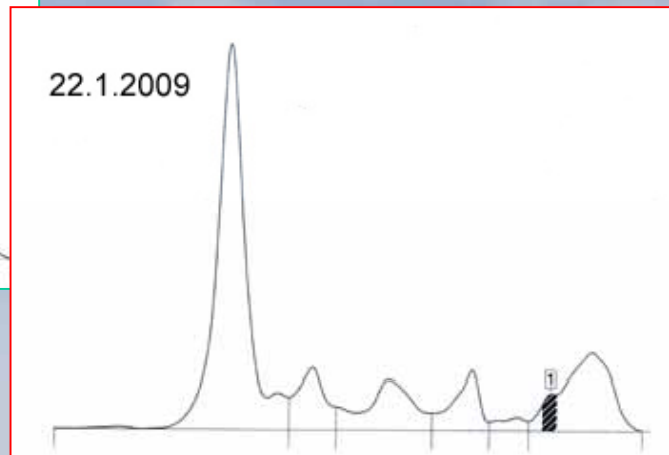
28.3.2008



30.5.2008



22.1.2009



1 = IgM kappa  
2 = IgG lambda  
3 = IgG kappa



# Souhrn

**Dosud nepublikovaný případ vzniku triklonální gamapatie s extrémní hodnotou IgG kappa komponenty při reaktivaci hepatitidy B u nemocné s CLL po předchozí léčbě monoklonální protilátkou alemtuzumabem.**

**Monoklonální imunoglobuliny byly produkovány v.s. v rámci extrémní reakce na virus hepatitidy B v situaci, kdy se imunitní systém rekonstruoval po těžké depleci B- a T-lymfocytů způsobené alemtuzumabem.**

**Úspěšná léčba hepatitidy B vyústila v postupný ústup až vymizení dvou ze 3 MIG (IgG kappa+IgG lambda).**

**V souvislosti s imunosuprimující léčbou je nutná obezřetnost s ohledem na možný atypický průběh infekcí a imunologických procesů obecně.**