



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 2 / 2015 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Фенотип на пароксизмална нощна хемоглобинурия в съчетание с M. Waldenstrom

Веселин Попов¹, Жанет Грудева-Попова^{1,2}

¹ Медицински университет – Пловдив

² Катедра по клинична онкология, Медицински университет – Пловдив

Резюме

Макроглобулинемията на Waldenstrom (MW) е B-клетъчна неоплазия с пролиферация на клонални IgM-продуциращи лимфо-плазмоцитни клетки. Касае се за рядко заболяване с честота около 3/1 000 000 население. Пароксизмалната нощна хемоглобинурия (PNH) е придобито клонално нарушение, което се характеризира с дефицит (отсъствие) на glycosylphosphatidylinositol.

Представя се пациент на 73 г. с оплаквания от адинамия, консумативен синдром и нарушено зрение. Диагнозата MW е поставена по класически критерии: спленомегалия, доказване на M-градиент, IgM 10.37 g/l, трепанобиопсия с ИХХ – данни за к.м. ангажиране от MW с компенсаторна еритробластна хиперплазия (хемолиза?). Съчетанието на панцитопения с Coombs-негативна хемолиза наложи изясняване чрез FCM – доказва се наличие на PNH-клонове в гранулоцитната, еритроцитната и моноцитна популация, без данни за левкемизация.

Най-честите клинични прояви на PNH са панцитопения, интравасална хемолиза и риск от венозни тромбози. PNH-подобен фенотип може да се съчетае с различни хематологични заболявания като апластична анемия, МДС, както и лимфопролиферативни процеси. Бъдещи изследвания трябва да уточнят механизма и клиничното значение на този фенотип.

Ключови думи: макроглобулинемия на Waldenstrom, пароксизмална нощна хемоглобинурия, CD55, CD59

Phenotype of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in combination with M. Waldenstrom

Veselin Popov¹, Janet Grudeva-Popova^{1,2}

¹ Medical University of Plovdiv

² Department of Clinical Oncology, Medical University of Plovdiv

Abstract

Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) is a B-cell malignancy by clonal proliferation of IgM-producing lymphoplasmacytic cells. The frequency is about 3/1 000 000 population. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is an acquired clonal disorder characterized by a deficit (absence) of glycosylphosphatidylinositol.

Refers to a 73 years old patient with complaints of fatigue under normal physical effort, consumptive syndrome and impaired vision. Diagnosis MW is placed in a classical criteria: splenomegaly, proved M-gradient, IgM 10.37 g/l, trepanobiopsy with immunohistochemical examination – bone marrow involvement of MW with compensatory erythroblastic hyperplasia (hemolysis?). The combination of pancytopenia with Coombs-negative hemolysis need clarification by FCM – proved to be the presence of PNH-branches in granulocyte, erythrocyte and monocyte populations without evidence of leukemia.

The most common clinical manifestations of PNH were pancytopenia, intravascular hemolysis and risk of venous thrombosis. PNH-like phenotype can be combined with various hematologic disorders such as aplastic anemia, MDS, and lymphoproliferative processes. Future studies should clarify the mechanism and clinical significance of this phenotype.

Keywords: macroglobulinemia Waldenstrom, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, CD55, CD59

Кореспонденция:

Проф. г-р Ж. Грудева-Попова, гм
e-mail : dr_grudeva@yahoo.com

Correspondence:

Prof. Janet Grudeva-Popova, MD, PhD
e-mail : dr_grudeva@yahoo.com

Въведение

Пароксизмалната нощна хемоглобинурия (ПНХ) е рядко клонално заболяване на хемопоеичните стволови клетки, характеризиращо се с хемолитична анемия, костно-мозъчна недостатъчност и чести тромбози. Заболяването може да се прояви във всяка възраст. Предполага се болестност около 1/500 000. Причинява от мутация в PIG-A гена в хемопоеичните стволови клетки. Характеризира се с дефицит (отсъствие) на гликолипида GPI – доказва се чрез експресия на CD55 и CD59 по повърхността на засегнатите клетки.

ПНХ – свързан фенотип може да се открие при различни хематологични заболявания – главно апластична анемия и миелодиспластични синдроми. Макар и по-рядко подобно съчетание интерферира и с лимфопролиферативни синдроми като съчетанието с плазмноклетъчни дисплазии, е по-скоро раритет включително макроглобулинемия на Waldenstrom (MW) [1-3].

Клиничен случай

Касае се за пациент на 73 г. с оплаквания от адинамия, консумативен синдром и нарушено зрение. От около две години има неболезнена туморна формация преаурикуларно вдясно, която не нараства. Хоспитализиран е в Клиника по Медицинска Онкология към УМБАЛ „Свети Георги“ – Пловдив за уточняване на анемичния синдром.

От изследванията: СУЕ 70 мм; CRP 39 mg/l; HGB 74 g/l; RBC 2.68-2.62 T/l; mcV 90.2-90.2 fl; WBC 4.77-4.56 G/l; PLT 138-120 G/l; Ret 2.44% (0.5-2.5); ДКК: Jg 0.01; St 0.06; Sg 0.38; Mo 0.12; Ly 0.43; **IgA 0.58 g/l** (0.7-4.5); **IgM 10.37g/l** (0.4-2.3); IgG 10.3 g/l; (7-16); β_2 -МГ 6102 ng/ml; общ белтък 85g/l. Нормални функционални изследвания на черен гроб и бъбреци.

Биопсия на преаурикуларната формация (хистологичен резултат № 4423-25/06.03.15/ – данни за преоморфен аденон на паротидната жлеза.

КТ на бял гроб и медиастинум – стари специфични промени вдясно върхово.

КТ на абдомен с к.м. усилване – нормални размени и структура на коремните органи. Спленомегалия (кос диаметър 50мм).

Имунофиксация на серум за наличие на моноклонални протеини – наличие на парапротеин IgM kappa; ratio kappa/lambda 2,404 (0,26-1,65). Липсва протеинурия.

Флуцитометрично изследване на периферна кръв (№495/06.04.2015): Изследвани са следните маркери: еритроцити – FCS/SSC/CD23a ; гранулоцити – CD45 / CD11b+ /CD33+ / SSC; моноцити – CD45high / CD11b+ / CD33high / SSC. Установи се дефицит както следва : Еритроцити – CD59 (частичен – Typ II и пълен – Typ III)

и CD55 (частичен – Typ II и пълен – Typ III); Гранулоцити – дефицит на CD59 (Typ II-III) и CD55 (Typ III); Моноцити – дефицит на CD59 (Typ II-III) без дефицит на CD55 и CD14.

Трепанобиопсия с имунохистохимично (ИХХ) изследване (№В262/ИХХ 455/06.04.2015): CD20(+); CD3(+); CD5(+); CD10(-); CD23(-); Ki-67; CD34(+); CD61(+); Myeloperoxidase(+); Glycophorin(+). Имуноморфологичната находка съответства на ангажиране на костния мозък от В-клетъчен лимфом (болест на Waldenstrom) с компенсаторна еритробластна хиперплазия (хемолиза?).

При пациента се започна монотерапия с Rituximab 375mg/m² с оглед възрастта и изразената сателитна морбидност [1]. Постигна се много добър терапевтичен отговор и контрол на хематологичните показатели.

Обсъждане

Melitis J et al за първи път описват CD55/CD59 дефицит на еритроцитите при плазмноклетъчни дискразии като симулантен дефицит се доказва само при около 13% от пациентите [2]. Авторите съобщават, че самостоятелният дефицит на CD55 или CD59 не е достатъчен за да провокира хемолиза. Те установяват че 5 от 121 здрави лица може да имат подобен изолиран или комбиниран дефицит. Това дава основание да се предполага, че развитието на ПНХ не изисква едновременно PIG-A мутации. Luzzalto L et al предлагат хипотезата за двукомпонентна патогенеза на ПНХ [3]. Тя предполага: 1. присъствие на много малък брой стволови клетки с характерния дефект и пролиферативен дисбаланс; 2. супресия на нормалните стволови клетки с възможност за клонална пролиферация на PIG-A мутаралите [4]. Представлява интерес факта, че пациентите с множествен миелом имат изолиран CD55 дефицит на еритроцитите с много по-голяма честота спрямо пациентите с другите видове плазмноклетъчни дискразии [5]. Понастоящем липсва научно обяснение на този феномен. Borowitz M et al не установяват корелации между ПНХ-фенотипа на пациентите и клиничната характеристика на заболяването (стадий, к.м. инфилтрация, C-RN, ниво на имуноглобулините, тежест на анемичния синдром и др.) [6].

Могат да се обсъждат различни хипотези за обяснение на ПНХ-фенотип при заболяванията на лимфоплазмозитната редица [7]. Относително по-често срещано в клиничната практика е съчетанието на ПНХ с В-клетъчна малигнена популация (MW). Макар и много по-рядко е възможна комбинация на ПНХ, MW и Т-клетъчна моноклонална експанзия, установена чрез polymerase chain reaction [8].

Доказването на различните потенциални комбинации, включително на повишения левкемогенен риск, изисква съчетанието на модерните диагностични методи [9-10].

Заклучение

На този етап липсват специфични изисквания за лечение на съчетанието на MW с фенотип на ПНХ. Лечението се провежда съгласно терапевтичния стандарт за MW [1,4]. Бъдещите изследвания, съчетаващи модерни молекулярно-генетични методи и флоуцитометрия ще позволят да се уточни връзката между тази група заболявания, асоциацията с фенотип на ПНХ и прогнозата им. Това ще даде възможност и за определяне на най-оптималната индивидуална терапевтична стратегия.

Библиография

1. Treon S. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:2375-2385.
2. Meletis J, Terpos E, Samarkos M, et al. Detection of CD55and/orCD59 deficient red cell population in patients with lymphoproliferative syndromes. *Hematol K*. 2001;2:33-37.
3. Luzzatto L, Bessler M. The dual pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr Open Hematol*. 1996;3:101-110.
4. Pu J, Brodsky R. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria from bench to bedside. *Clin Transf Sci* 4(3):219-224.
5. Rosti V. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2000;85:82-87.
6. Borowitz M, Craig F. Guidelines for the diagnosis and monitoring of PNH and related disorders by flow cytometry 2010;78B:211-230.
7. Meletis J, Terpos E. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical presentation and association with other haematological disorders. *Haema*. 2001;4:33-37.
8. Hongying L, Chuan H, Hunaling Zh, et al. A Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Progresswith Waldenstrom Macroglobulinemia along with T-cell Monoclonal Expansion Indian, *J Haematol Blood Transfusion* 2014; DOI 10. 1007/S12288-014-0337-9.
9. Sutherland D. Guidelines for the high-sensitivity detection and monitoring of PNH clones by FCM. *Cytometry* 2012;82B:195-208
10. Guc D, Canpinar H, Kucukaksu C, et. al. Expression of complement regulatory proteins CR1, DAF, MCP and CD 59 in haematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2000;64:3-9.