

Diferenciálna diagnostika infiltratívneho procesu pľúc u pacienta s chronickou lymfatickou leukémiou (CLL) – kazuistika

MUDr. Juraj Chudej, PhD.¹, MUDr. Juraj Sokol¹, MUDr. Ivana Plameňová, PhD.¹, MUDr. Ivana Babinská², MUDr. Pavol Hollý¹, MUDr. Mária Hladká³

¹Klinika hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Martin

²Klinika pneumológie a ftizeológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Martin

³Rádiologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského Univerzitná nemocnica, Martin

Chronická lymfatická leukémia (CLL) je najčastejší typ leukémie dospelých (tvorí približne 25 – 30 % leukémií s incidenciou 3 – 4/100 000) a infekčné komplikácie sú aj naďalej jedna z hlavných príčin morbidít a mortality pacientov s CLL. Spektrum organizmov spôsobujúcich tieto infekcie sa mení z bežných bakteriálnych mikroorganizmov na menej bežné oportúnne patogény ako pneumocystis, listéria, mykobaktérie, herpetické vírusy a kandidy. Kazuistika opisuje prípad 60-ročného muža s CLL a závažným infiltratívnym pľúcny procesom. Článok poukazuje na úskalia diferenciálnej diagnostiky invazívnych pľúcnych procesov u hematoonkologického pacienta. Včasná diagnostika, včasná a správna liečba infekcií sú kľúčovými faktormi na zníženie mortality takto rizikových pacientov.

Kľúčové slová: diferenciálna diagnostika, chronická lymfatická leukémia, invazívne pľúcne procesy.

Differential diagnostics of pulmonary infiltrative process in a patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL) – case report

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) remains the most common type of leukemia and infectious complications continue to be one of the principal causes of morbidity and mortality in patients with this disorder. The spectrum of organisms causing infections in these patients is changing from common bacterial organisms to less common opportunistic pathogens such as Pneumocystis, Listeria, mycobacteria, herpesviruses, and Candida. Case report describes a 60-year-old male with CLL and severe pulmonary infiltrative process. This case report documents the difficulty in differential diagnostics invasive pulmonary process in hemato-oncological patient. Rapid, in-time diagnosis and appropriate therapy are the key factors for decreasing mortality in patients at risk.

Key words: differential diagnostic, chronic lymphocytic leukemia, invasive pulmonary process.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(6): 410–413

Úvod

Chronická lymfatická leukémia (CLL) je ochorenie vyššieho veku a najčastejšia leukémia dospelých. Je podmienená proliferáciou a akumuláciou morfológicky zdanlivo zdravých, ale funkčne nezrelých lymfocytov v krvi, kostnej dreni a lymfatickom tkanive. V periférnej krvi je lymfocytóza, často leukocytóza, lymfadenopatia je obvyčajne generalizovaná, niekedy združená s hepatosplenomegáliou. Klinické štádiá sa klasifikujú podľa Raia alebo Bineta (hodnotia sa parametre krvného obrazu, prítomnosť lymfadenopatie a hepatosplenomegálie) (tabuľka 1 a 2) (1).

Infekcie sú hlavnou príčinou morbidít a mortality pacientov s CLL. Náchylnosť k infekciám je spôsobená na jednej strane abnormalitami imunitného systému pri základnom ochorení (poškodenie humorálnej a bunkovej imunity), na druhej strane imunosupresiou počas liečby. Použitie novších cytostatík, ako napr. purínových analógov, u predtým predliečených pacientov s CLL je asociované s celým radom infekcií. Ich vyvolávatelmi sú najčastejšie baktérie, huby a vírusy (napr. *Listeria monocytogenes*, *Pneumocystis carinii*, *cytomegalovírus*, *herpes simplex* a *mykobaktérie*) (2).

Tabuľka 1. Stagingový systém podľa Raia (poznámka: LAP – lymfadenopatia, HSM – hepatosplenomegália)

Štádium 0	lymfocytóza	nízke riziko (> 10 rokov)
Štádium 1	lymfocytóza + LAP	stredné riziko (8 a 5 rokov)
Štádium 2	lymfocytóza +/- LAP + HSM	
Štádium 3	lymfocytóza +/- LAP + anémia < 110 g/l	vysoké riziko (2 a < 2 roky)
Štádium 4	lymfocytóza +/- LAP + trombocytopenia 100 x 10 ⁹ /l	

Tabuľka 2. Stagingový systém podľa Bineta (poznámka: Hgb – hemoglobín, Tr – trombocyty)

Štádium A	< 3 postihnuté oblasti Hb ≥ 100 g/l Tr ≥ 100 x 10 ⁹ /l	nízke riziko (12 rokov)
Štádium B	≥ 3 oblasti Hgb ≥ 100 g/l Tr ≥ 100 x 10 ⁹ /l	stredné riziko (5 rokov)
Štádium C	Hgb < 100 g/l Tr < 100 x 10 ⁹ /l	vysoké riziko (2 roky)

Kazuistika

60-ročný muž bol preložený zo spádovej nemocnice na Klinikum hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Martin za účelom diferenciálnej diagnostiky febrilného stavu a liečby základného ochorenia. Pacient bol od 16. 12. 2011 do 19. 12. 2011 hospitalizovaný na odporúčanie spádového hematológa pre suspektnú embóliu do artérie pulmonalis pri vysokej pozitívite D-dimérov, leukocytóze, anémii ľahkého stupňa a pri elevácii zápalových parametrov. Neskôr hodnoty D-dimérov boli normálne, pretrvávala však elevácia zápalových parametrov so suspektným

nálezom bronchopneumónie (BRPN) na RTG pľúc. V spáde sa začala intravenózna empirická antibiologická liečba druhogeneračným cefalosporínom (cefuroxím).

Pri prijatí pacient udával za posledné dva dni opakovane zvýšenú teplotu do 38 °C. V noci sa niekoľkokrát spotí. Chuť do jedla má dobrú, hmotnosť si drží stabilnú. Dyspeptické ťažkosti neguje, stolica pravidelná, bez prímiesí. Ťažkosti s dýchaním nemal, udával však suchý dráždivý kašeľ, miernu námahu toleruje dobre. Opresie ani palpitácie nepocítoval. Občas máva závraty. Dyzurické ťažkosti, pálenie ani rezanie pri močení neudáva. Dolné končatiny

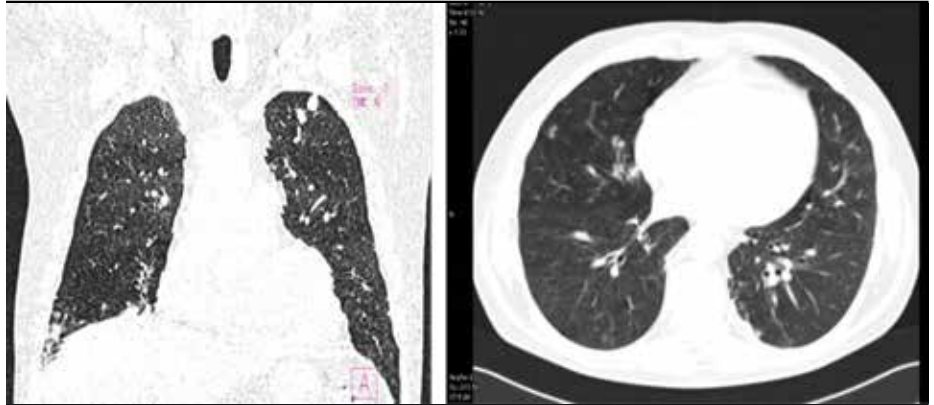
mu neopúchajú. Krvácavé prejavy na koži a slizniciach nepozoroval. Pri fyzikálnom vyšetrení bol hemodynamicky kompenzovaný, EKG záznam bez akútnych repolarizačných zmien, TK 130/80, pulz 76/min. Koža bola bledá, anikterická, bez známkov krvácania a periférnej cyanózy. V dutine ústnej prítomné žlté-biele afty. Dýchanie čisté, vezikulárne, bez vedľajších dychových fenoménov; akcia srdca pravidelná, bez šelestov. Pečeň nepresahovala pravý rebrový oblúk, slezina nehmatná, bez periférnej lymfadenopatie.

Podľa zdravotnej dokumentácie absolvoval v roku 1993 laparoskopickú apendektómiu. Od roku 2008 sa lieči na CLL, od januára do júla 2009 absolvoval liečbu fludarabínom v kombinácii s cyklofosfamidom (celkovo 6-krát). V júli 2009 dosiahnutá kompletná remisia ochorenia. Relaps ochorenia v júli 2011. V rámci druholíniovej liečby základného ochorenia vtedy podaná monoklonová anti-CD20 protilátka (rituximab). Po jej aplikácii došlo k rozvoju anafylaktickej reakcie spojenej s malígnou arytmiou. Ďalšie podanie anti-CD20 monoklonovej protilátky spádový hematológ kontraindikoval a opätovne začal liečbu fludarabínom s cyklofosfamidom (celkovo 5-krát). V decembri 2011 dochádza k rozvoju autoimunitnej hemolytickej anémie, ďalšie podanie fludarabínu bolo preto kontraindikované. Spádový hematológ indikuje kortikoterapiu spolu s antiulceróznou gastroprotektívnou liečbou. Na iné chronické ochorenia sa pacient nelieči.

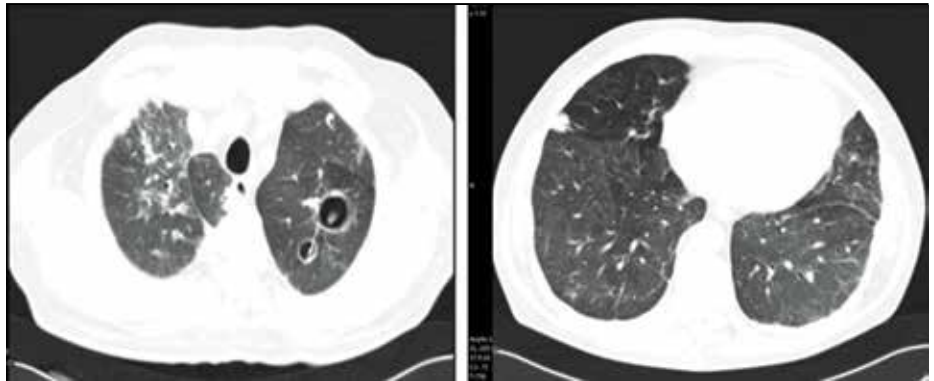
Podľa vstupných laboratórnych parametrov bola v krvnom obraze prítomná anémia ľahkého stupňa, (hladina hemoglobínu 110 g/l), leukocytóza s lymfocytózou (počet leukocytov: $20 \times 10^9/l$) a trombocytopénia (počet trombocytov: $60 \times 10^9/l$). Podľa biochemických parametrov pretrvávala hemolýza (nekonjugovaná hyperbilirubinémia, zvýšená aktivita laktátdehydrogenázy) a zvýšená zápalová aktivita (FW, CRP). Koagulačné parametre boli v norme.

V deň prijatia odoberáme výtery z hrdla, nosa a dutiny ústnej. Moč odosielame na kultivačné vyšetrenie a realizujeme odbery na hemokultúry, napriek užívaniu antibiotickej liečby zo spádu. Vzhľadom na to, že chýba dokumentácia, opakujeme RTG hrudníka s opisom bronchopneumónie v ľavom hornom pľúcnom poli a doplníme vstupné TTE (transtorakálna echokardiografia) vyšetrenie srdca bez patologického nálezu. Na základe RTG nálezu pokračujeme v liečbe cefalosporínom s pridaním intravenózneho chinolónu (ciprofloxacín) a antimykotickej profylaxie azolom (flukonazol). Po piatich dňoch antibiotickej liečby pretrváva zvýšená zápalová aktivita a zvýšená teplota do 38°C (ráno a večer). Kultivačným vyšetrením z hrdla sme potvrdili prítomnosť meticilín rezistentného

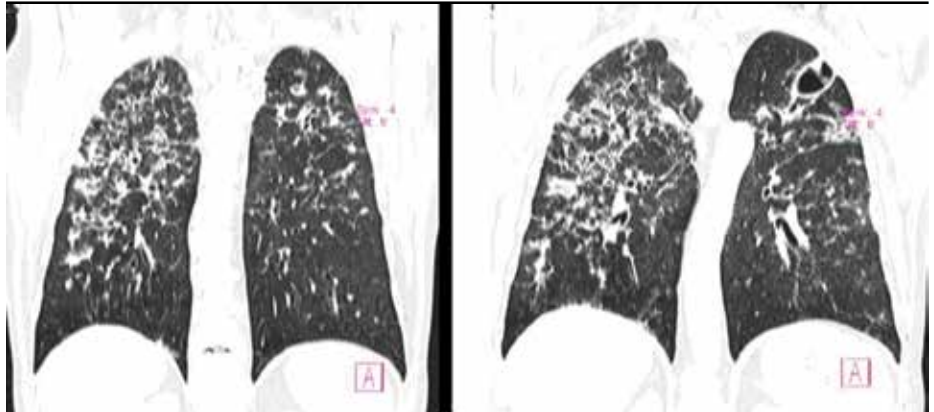
Obrázok 1. HR-CT pľúc zo začiatku januára 2012 s opisom početných okrúhlych opacítov do veľkosti 1,4 cm v oboch pľúcnych krídlach, viac vľavo



Obrázok 2. HR-CT pľúc z konca januára 2012 s opisom progresie počtu a veľkosti opacít s vytvorením kavery s priemerom 4,5 cm v ľavom pľúcnom hrote



Obrázok 3. HR-CT pľúc z februára 2012 s obrazom splyvajúcich opacít skôr retikulárneho charakteru s vyznačeným air-bronchogramom. Takýto obraz je typický pre vírusovú pneumóniu. Pretrvávajú aj ložiskové zmeny s pozitívnym air-crescent sign v ľavom pľúcnom hrote. Takýto nález je však typický pre aspergilózu.

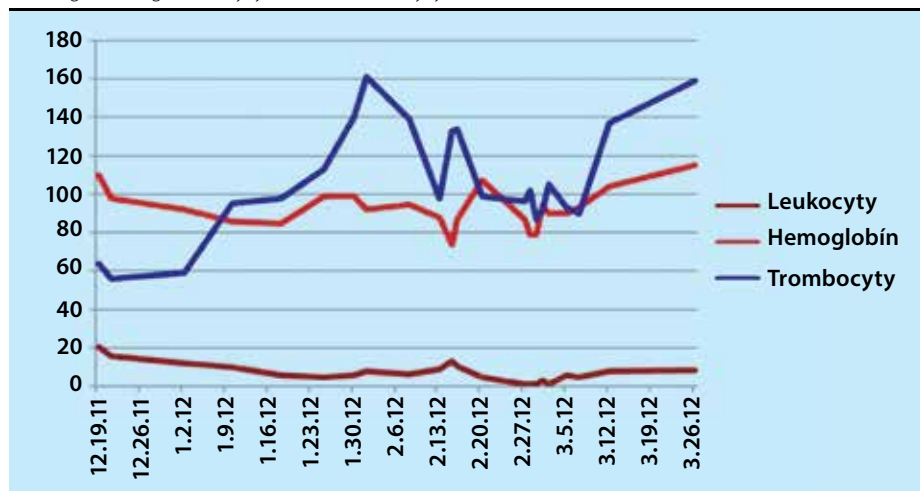


stafylokoka (MRSA). Antibiotickú liečbu po dohovore s klinickým infektológom upravujeme. Podávali sme cieľnú intravenóznou dvojliekovú kombináciu: aminoglykozid a karbapeném (amikacín + meroopeném) spolu s antimykotickou (flukonazol) a antivirotickou (aciclovir) profylaxiou.

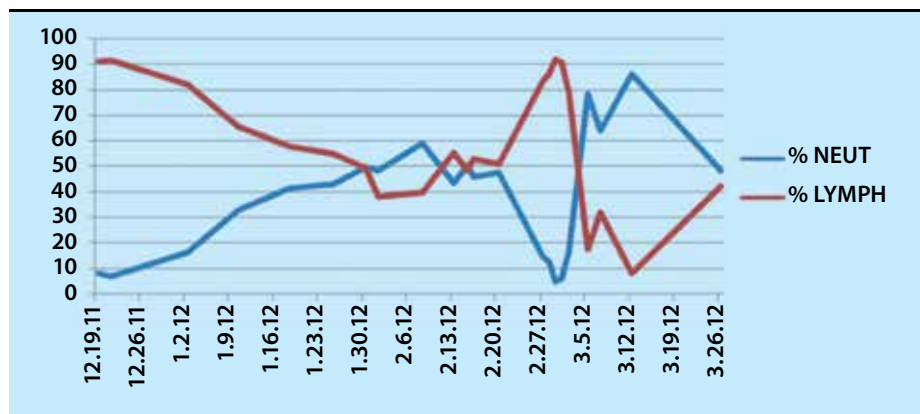
Napriek cielenej antibiotickej liečbe sa klinický stav pacienta neupravoval, opakujeme odber hemokultúr, výterov a RTG hrudníka. Podľa opisu dochádza k progresii infiltratívneho procesu v hornom pľúcnom poli vľavo. Ide o rizikového hematologického pacienta, preto doplníme high-resolution CT (HR-CT) pľúc. V oboch pľúcnych poliach boli prítomné početné okrúhle opacity do veľkosti 1,4 cm (obrázok 1).

Kultivačným vyšetrením z hrdla opakovane zisťujeme prítomnosť meticilín rezistentného stafylokoka. Stav konzultujeme s infektológom a pneumológom. Podávali sme cieľnú antibiotickejšiu cefalosporín a glykopeptid (vankomycín + cefoperazón spolu so sulbaktámom) a začíname prvotnú liečbu aspergilózy azolovým antimykotikom (vorikonazol), antivirotickú profylaxiu ukončujeme. Po dohovore s pneumológom realizujeme, po začatí antimykotickej a upravenej antibiotickej liečby, bronchoalveolárnu laváž (BAL) s odberom materiálu na mikrobiologické (cytologické a kultivačné) a sérologické (stanovenie galaktomananu a mananu) vyšetrenie. Sérologické vyšetrenie galakto-

Obrázok 4. Dynamika zmien krvného obrazu počas hospitalizácie v Univerzitnej nemocnici Martin (hemoglobín v g/l, leukocyty x10⁹/l, trombocyty x10⁹/l)



Obrázok 5. Dynamika zmien počtu neutrofilov a lymfocytov počas hospitalizácie v Univerzitnej nemocnici Martin



mananu a mananu v periférnej krvi a bronchoalveolárnej laváži bolo negatívne. Kultivačným vyšetrením lavážnej tekutiny sme dokázali prítomnosť *Acinebacter species* a *Enterococa faecalis*.

Napriek cielej antiinfekčnej terapii nedochádza k zmene klinického stavu pacienta, opakovane má počas dňa výstupy telesnej teploty do 39 °C. Opakujeme HR-CT pľúc s opisom progresie počtu a veľkosti opacít s vytvorením kaverny s priemerom 4,5 cm v ľavom pľúcnom hrote (obrázok 2). Stav opakovane konzultujeme s infektológom a pneumológom. Podávame trojkombináciu chinolón + karbapeném + makrolidy (ciprofloxacín + meropeném + azitromycín), začíname 2. líniu liečby aspergilózy echinokandínom (kaspofungín) a opätovne začíname profylaktické podávanie antivirovej terapie (aciclovir).

Po dohovore vedúcich pracovníkov pacienta prekladáme na Klinikum pneumológie a ftizeológie Univerzitnej nemocnice Martin. Opätovne sa odoberajú výtery z hrdla, nosa a dutiny ústnej, hemokultúry, moč na kultivačné vyšetrenie. Opakujú sa BAL (vzorky sa odosielať na mikrobiologické a sérologické vyšetrenie) a HR-CT s obrazom splyvajúcich opacít skôr retikulárneho charakteru s vyznačeným air-

-bronchogramom. Takýto obraz je typický pre vírusovú pneumóniu. Avšak stále ešte pretrvávajú ložiskové zmeny s pozitívnym air-crescent sign v ľavom pľúcnom hrote, nález je typický pre bronchogénny rozsev aspergilózy (obrázok 3). V pátraní po etiologickom agens sa realizuje odber periférnej krvi na kvantitatívny dôkaz cytomegalovírusu. Podľa výsledku je prítomných vyše 3 000 kópií vírusu v 1 ml krvi. Stav napokon hodnotíme ako kombináciu pľúcnej invazívnej mykózy (najpravdepodobnejšie pľúcna forma aspergilózy) v kombinácii s reaktiváciou cytomegalovírusovej infekcie. V opakovane realizovaných výteroch bola prítomná už len bežná flóra, odobraté hemokultúry boli sterilné, kultivačné vyšetrenie lavážnej tekutiny bolo negatívne. Po dohovore s klinickým infektológom sa začína antivirotická terapia valganciklovirom, upravuje sa aj ostatná antiinfekčná terapia. Podáva sa perorálna dvojkombinácia chinolón a sulfónamid s trimetoprimom (ciprofloxacín + sulfametoxazol spolu s trimetoprimom) spolu s antimykotickou terapiou azolom (itrazonazol).

V deň demitácie z Klinikum pneumológie a ftizeológie bol pacient afebrilný, hemodynamicky kompenzovaný, s poklesom zápalovej aktivi-

ty a bol pozvaný na hematologickú kontrolu o týždeň. Pri plánovanej kontrole bol naďalej afebrilný, pretrvávala normalizácia zápalovej aktivity (FW a CRP). Na kontrolnom RTG hrudníka je prítomná regresia predtým opísaných zatičení.

Dynamika zmien krvného obrazu a vybraných biochemických ukazovateľov počas hospitalizácie v Univerzitnej nemocnici Martin je znázornená na obrázku 4 – 7.

Diskusia

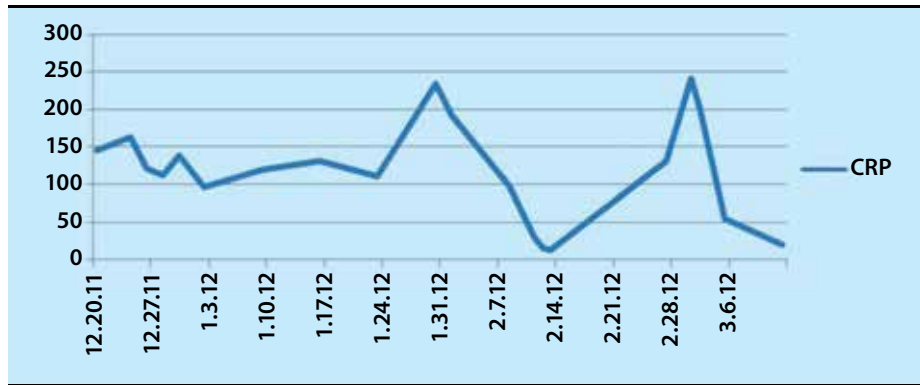
CLL môže mať rôzne pľúcne prejavy, ktoré je často ťažké odlišiť od iných pľúcnych ochorení. Pľúcne infiltráty, pleurálne výpotky, hliová a mediastinálna lymfadenopatia sú bežné röntgenové nálezy. Vzhľadom na kombinovaný imunodeficit (hypogamaglobulinémia; inhibícia B-lymfocytov, defekt bunkovej imunity: funkčné abnormality T-lymfocytov, defekt NK-buniek (natural killer – prirodzený zabíjač) a LAK-bunky (lymphokine-activated killers – lymfokinmi aktivovaní zabíjači), porušenie ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – bunková cytotoxicita závislá od protilátok); dysfunkcia a zníženie absolútneho počtu neutrofilov, defekt monocytov, porucha v komplementovej aktivite), sú pacienti náchylní na bakteriálne infekcie. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Staphylococcus aureus*, rovnako ako legionella a nocardia species sú časté bakteriálne patogény, ktoré spôsobujú zápal pľúc pri CLL. V súvislosti s liečbou vzrastajú oportúnne infekcie: *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis carinii*, herpesvírusy vrátane cytomegalovírusu. Incidencia herpes zoster a herpes simplex je okolo 30 %. Oportúnne infekcie sú časté u pacientov s CLL, najčastejšie však u osôb liečených kortikosteroidmi alebo fludarabínom (3, 4).

Pľúcne infiltráty môžu vznikáť aj v dôsledku toxicity liečby. Respiračné komplikácie u pacientov liečených fludarabínom sú takmer vždy spôsobené infekciou. Táto skutočnosť je daná dôsledkom supresie CD4+ subpopulácie lymfocytov. Menej častou respiračnou komplikáciou je hypersenzitívna reakcia po fludarabíne, s následnou intersticiálnou pneumóniou (3).

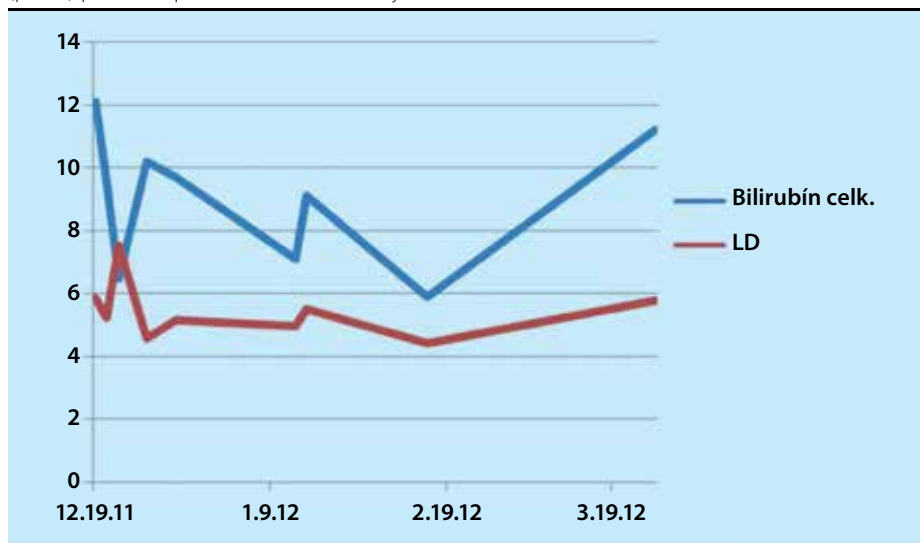
Alkylačná látka chlorambucil sa používa v liečbe CLL. Hoci správy o chlorambucilom vyvolanej pľúcnej fibróze sú zriedkavé v porovnaní s inými alkylačnými látkami, ako je busulfán a cyklofosfamid, môže k nej predsa len dochádzať (3).

Pľúcne infiltráty pri CLL môžu byť výsledkom alveolárneho krvácania, najmä u trombocytopenických pacientov. Infiltráty vznikajú aj v dôsledku pľúcnej leukostázy, aj keď leukostáza

Obrázok 6. Dynamika zmien hladiny C-reaktívneho peptidu (v mg/l) počas hospitalizácie v Univerzitnej nemocnici Martin



Obrázok 7. Dynamika zmien hladiny celkového bilirubínu ($\mu\text{mol/l}$) a aktivity laktátdehydrogenázy ($\mu\text{kat/l}$) počas hospitalizácie v Univerzitnej nemocnici Martin



je menej častá u pacientov s CLL v porovnaní s inými leukémiami (3).

Stanovenie diagnózy možnej infekčnej komplikácie u pacienta s CLL nie je komplikované. U febrilného pacienta s CLL by mala byť stanovená diagnóza infekcie okamžite, ak sa nepreukáže opak. Riziko infekcie sa u pacientov s CLL líši v závislosti od štádia ochorenia a typu liečby. U pacientov v ranom štádiu CLL nie je obvyklá intenzívna chemoterapia, preto antimikrobiálna profylaxia nie je nevyhnutná. Pacienti s pokročilým ochorením, liečení intenzívnou cytotoxickou chemoterapiou majú vysoké riziko vzniku infekčných komplikácií, malo by sa preto uvažovať o ich profylaxii (5).

U pacientov s pokročilým štádiom CLL s neutropéniou a opakovanými závažnými infekčnými komplikáciami dýchacích ciest je terapia ampicilínom s kyselinou klavulánovou adekvátnou antimikrobiálnou profylaxiou proti najbežnejším patogénom (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*) (6). U pacientov s najvyšším rizikom infekcie, s prihliadnutím na možnosť nákazy neobvyklými oportunistickými patogénmi, je odporúčané preventívne užívanie kotrimoxazolu s acyklovirom alebo bez neho (7, 8).

Použitie rastových faktorov u pacientov s CLL (klinické štádium II-IV podľa Raia) v klinických štádiách viedlo k poklesu myelosupresie a nižšiemu riziku rozvoja pneumónie (9).

Záver

Najdôležitejší prvok diagnostiky je pripustenie možnosti invazívnej mykózy, respektíve vírusovej infekcie v prípade imunokompromitovaného rizikového pacienta. Priamy dôkaz etiológie, a to najmä infekcií vyvolaných vláknitými hubami, je ťažký. Základnou snahou diagnostického úsilia je potvrdenie prítomnosti infekcie, zistenia jej špecifických prejavov a potvrdenie vyvolávajúceho agensa. Patogén je často ukrytý v napadnutom tkanive, preto je jeho priama identifikácia často nemožná. Z tohto dôvodu musíme používať kombináciu mikrobiologických, zobrazovacích a iných pomocných metód na potvrdenie alebo vylúčenie možných patogénov (10).

Literatúra

1. Kubisz P. et al. Stručná charakteristika niektorých NHL. In: Hematológia a transfúziológia. Grada Bratislava 2006: 148–149, ISBN 80-247-1779-4.
2. Morra E, Nosari A, Montillo M. Infectious complications in chronic lymphocytic leukaemia. Hematol Cell Thr, 1999; 41: 145–151.
3. Douglas M, Marc A, Judson A. A 74-year-old man with chronic lymphocytic leukemia, Cough, and a Lung Mass. Chest 1999; 116(6): 1798–1801.
4. Mikušková E, Demitrovičová L. Chronická lymfocytová leukémia – biológia, klinický obraz a prognóza (1. Časť). Klinická Onkológia, 2008; 3(5): 316–319.
5. O' Brien S, Kantarjian H, Beran M. et al. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment. Blood, 1993; 82: 1695–1700.
6. Kontoyannis DP, Anaissie EJ, Bodey GP. Infection in chronic lymphocytic leukemia: a reappraisal. In: Cheson BD (ed) Chronic lymphocytic leukemia. Scientific Advances and Clinical Developments. Dekker, 1993: 399–417.
7. Anaissie EJ, Kontoyannis D, O' Brien S. et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with Fludarabine. Ann Intern Med., 1998; 129: 559–566.
8. Bergann L, Fenchel K, Jahn B. et al. Immunosuppressive effects and clinical response of fludarabine in refractory chronic lymphocytic leukemia. Ann Oncol, 1993; 4: 371–375.
9. O' Brien S, Kantarjian H, Beran M. et al. Fludarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia, 1997; 11: 1631–1635.
10. Drgoňa L. Invazívne mykotické infekcie. Interná med., 2010; 10(6): 337–343.

MUDr. Juraj Chudej, PhD.

Klinika hematológie
a transfúziológie, JLF UK
Kollárova 2, 036 59 Martin
durochudej@pobox.sk