

*Prikazi bolesnika/
Case reports*

AUTOIMUNA HEMOLITIČKA ANEMIJA
KAO PRVA MANIFESTACIJA
LIMFOPROLIFERATIVNE BOLESTI
-Prikaz slučaja

Correspondence to:

Dr Ljiljana Tadić

Vojna bolnica Niš, Odeljenje za
unutrašnje bolesti
Bulevar Zorana Đinđića bb Niš
email: mitanik19@gmail.com
Tel. 00 381 (0) 691204032

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA AS
THE FIRST MANIFESTATION OF LYMPHO-
PROLIFERATIVE DISEASE - *Case report*

Ljiljana Tadić¹, Goran Marjanović², Zoran Blagojević¹

¹ Vojna bolnica Niš, Odeljenje za unutrašnje bolesti

² Klinika za hematologiju, Klinički centar Niš

Ključne reči

CLL, SLL,
autoimuna hemolitička anemija

Key words

CLL, SLL,
autoimmune hemolytic anemia

Sažetak

Uvod: Limfoproliferativne bolesti- hronična limfocitna leukemija-CLL i limfom malih limfocita- SLL su u osnovi iste bolesti, sa jedinom razlikom u mestu primarne lokalizacije maligniteta. Anemija koja može postojati kod ovih pacijenata može biti uzrokovana i autoantitelima i prezentovati se kao autoimuna hemolitička anemija. **Cilj rada** je prikazati značaj ranog prepoznavanja simptoma i znakova bolesti, a sa ciljem pravovremene dijagnoze i početka lečenja. Prikazan je slučaj pacijenta, kod koga je nalaz autoimune hemolitičke anemije sa hladnim antitelima, bio slučajan, potpuno nejasne etiologije, pri čemu nije bilo ispada u diferencijalnoj krvnoj slici, kao ni limfadenopacije, a kod koga je biopsijom kostne srži dijagnostikovana CLL/SLL. **Zaključak:** Autoimuna hemolitička anemija može biti prvi znak limfoproliferativne bolesti.

UVOD

Limfoproliferativne bolesti - hronična limfocitna leukemija-CLL i limfom malih limfocita- SLL su u osnovi iste bolesti, sa jedinom razlikom u mestu primarne lokalizacije maligniteta. Svetska zdravstvena organizacija je konsenzusom odlučila da su CLL i SLL iste bolesti u različitim stadijumima, a ne dva posebna entiteta. Kada je najveći deo malignih ćelija lokalizovan u krvi i kostnoj srži reč je o CLL, mada su često zahvaćeni i limfni nodusi i slezina. Kada su maligno izmenjene ćelije lokalizovane uglavnom u limfnim nodusima radi se o SLL. Kada se slika CLL nađe u limfnim nodusima, histološki obrazac je SLL, a kada se ta slika pojavi i u krvi, što se dešava u 25% do 50% slučajeva, to je onda slika CLL.

CLL/SLL imaju karakteristike indolentnih, sporo rastućih maligniteta. Ali vremenom mogu progredirati i u agresivnije oblike. Često su znakovi bolesti, uvećana jetra i slezina, kao i povećani limfni nodusi na vratu, aksilama, abdomenu ili preponama. Drugi simptomi CLL/SLL mogu biti umor, nedostatak vazduha, anemija, noćno znojenje, gubitak telesne težine, učestale infekcije. Često, pacijenti sa CLL/SLL nemaju uobičajenu simptomatologiju, pa je dijagnostika otežana. Prosečno, jedna trećina pacijenata sa CLL/SLL, oko 4 godine nema nikakve simptome bolesti⁽¹⁾.

Anemija koja može postojati kod ovih pacijenata može biti uzrokovana i autoantitelima i prezentovati se kao autoimuna hemolitička anemija. Ukoliko pacijenti nemaju subjektivne tegobe, može se odlučiti da se sa lečenjem ne otpočne odmah, već da se primeni strategija „pratiti i čekati”. Istraživanja su pokazala da pacijenti koji su pogodni za primenu navedene strategije, imaju isti tok bolesti i vreme preživljavanja, kao i oni kod kojih se sa specifičnim tretmanom otpočelo odmah^(2,3,4).

CILJ RADA

Prikazati značaj ranog prepoznavanja simptoma i znakova bolesti, a sa ciljem pravovremene dijagnoze i početka lečenja.

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazan je slučaj bolesnika životne dobi 61 godina, muškog pola, srednje OMI, bele rase, koji živi u zadovoljavajućim socio ekonomskim uslovima života.

U odeljenje je primljen radi ispitivanja i lečenja, a zbog promena u krvnoj slici tipa bicitopenije. Na pregled internisti, javio se zbog saglasnosti za operaciju katarakte. Subjektivno bez tegoba, ranije se internistički nije lečio. U traženim laboratorijskim nalazima: leukociti $3,54 \times 10^9$,

eritrociti 2.42×10^{12} , hemoglobin 114g/l, hematokrit 22,9%, bilirubin 39,76mmol/l (rađeno na aparatu Advia 120). Ostali parametri u referentnim granicama. Zbog navedenih nalaza. hitno urađeni Coombsov test: direktni Coombs +. indirektni Coombs -. Negira tegobe po sistemima. Stolica i mokrenje uredni. Anamnestički, pri hladnijem vremenu, ruke mu poblede, a obrazi postanu lividni. U periodu od prethodnih mesec dana, povremeno uzimao tab. Diklofenaka i biljnu mešavinu za „bolju cirkulaciju“ koju je sam napravio. Na prijemu svestan, orijentisan, afebrilan, eupnoičan, pokretan, srednje OMG, bez palpabilne adenopatije, koža i vidljive sluzokože blede prebojene. Nalaz po sistemima uredan.

Ostali laboratorijski nalazi: MCV 94,8fl, RDW 17,6%, PLT 230×10^9 , retikulociti 13,2%. DKS: svi pa parametri su u referentnim granicama. Na 137, K 4,5, Cl 100. Ostali bi-hemijski parametri u referentnim granicama. Vreme krvarenja i koagulacije: 111“. Urin: + urobilinogen.

Rentgenografija srca i pluća u referentnim granicama. Ehokardiografski nalaz: uredan. EHO abdomena: nalaz uredan.

MSCT abdomena i male karlice: intraabdominalno se ne registruju znaci slobodne tečnosti. Videni limfni nodusi nisu patološki uvećani ni izmenjeni. Nalaz na jetri, žučnoj kesi, pankreasu, oba bubrega, nadbubrežima i slezini uredan. Nalaz u maloj karlici uredan.

MSCT grudnog koša: u parenhimu pluća, nema znakova patoloških konsolidacija, infiltracija, kao ni promena po tipu sek. depozita. Pleuralni prostori bez znakova izliva. Videni mediastinalni limfni nodusi ne pokazuju znake patološkog uvećanja. Traheja, oba glavna bronha, kao i delovi segm. bronha su uredni.

Kako je kod pacijenta sa evidentnom hemolitičkom anemijom došlo do pada u krvnoj slici usled hemolize urađena su i dodatna dijagnostička ispitivanja radi utvrđivanja etiologije novootkrivene hemolitičke anemije.

Analize urađene iz krvi koja je u roku od 1 minuta bila obrađena zbog prisustva hladnih aglutinina: Le $6,01 \times 10^9$, Er $4,14 \times 10^{12}$, Hgb 128g/l, MCV 87 fl, Tr 233×10^9 , retikulociti 2,98%, bilirubin 49,0 mmol/l, LDH 718 U/L, D dimer 0,40 mg/l, INR 1,0. (SE nije urađena zbog prisustva hladnih aglutinina i brze ekstravaskularne in vitro hemolize). IgG 10,80 g/l, IgM 8,22 g/l, IgA 1,22 g/l, CRP 3,45 mg/dl. TU markeri: TPSA, FPSA; PSA ratio, CA 19,9, CYFRA 21,1, CEA: u referentnim granicama. C3- 0,99 g/l, C4- 0,08 g/l, RF- 10,10.

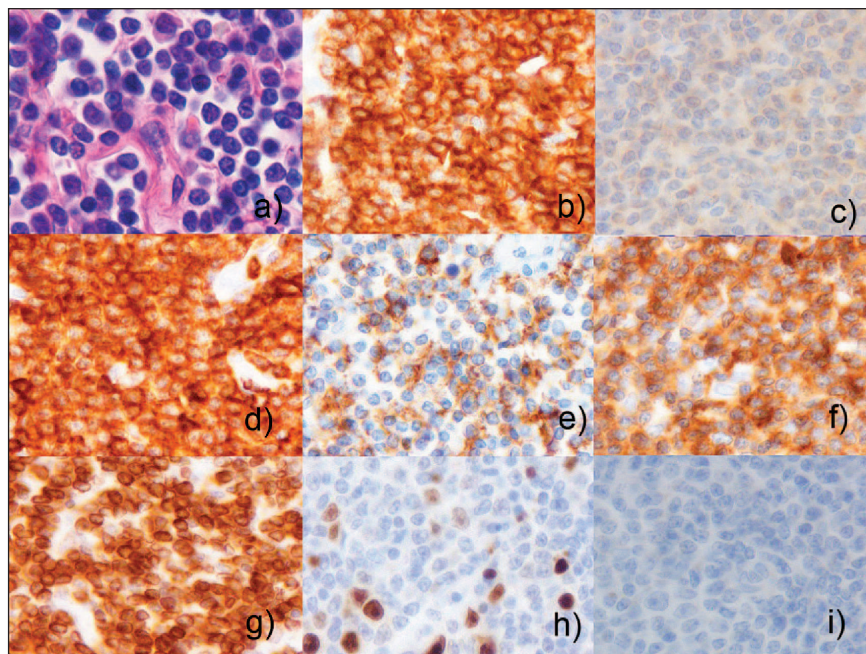
Direktni Coombsov test: pozitivan: polyspec AHG 3+ Anti-IgM. Anti-IgG: 0 Anti-C3d 3+. Ispitivani eritrociti senzitivisani su C3d komponentom kompleksa. Indirektni Coombsov test je negativan, u toploj sredini na 37 C. Hladni aglutinini prisutni u serumu u titru 1024. ANA negativan. HbSag negativan, anti HCV negativan, anti HIV negativan.

Biopsija koštane srži: Dg. CLL/SL (prilog: sl.1).

Imunohistohemijska bojenja peroksidazom (prilog: tabela br.1 uz komentar: difuzna homogena struktura na H&E; 100%-na ćelijska pozitivnost na CD20, CD5, Bcl-2, CD43; pozitivnost na CD23 +/- reakcija je prisutna u manje od 2/3 tumorskih ćelija; uočava se mreža dendritičnih ćelija koje su takođe CD23 pozitivne; nizak Ki-67 proliferativni indeks u CLL/SLL limfomu 5-10%; odsustvo Bcl-6 pozitivnosti i odsustvo nuklearne ekspresije na Cyclin D1).

DISKUSIJA

Pacijent iz prikaza je predstavljao veliku dijagnostičku dilemu za svoje ordinarijuse. Obzirom da iz dopunske dijagnostike, nije bilo odgovora na novonastalu autoimunu hemolitičku anemiju, dok nalaz biopsije koštane srži nije bio verifikovan, u startu je postojalo više diferencijalno dijagnostičkih dilema^(5,6). Podatak da se javlja periferna cijanoza pri niskim spoljašnjim temperaturama išla je u prilog Raunaudovog fenomena i oštećene mikrocirkulacije usled prisustva aglutinina. Ali pitanje etiologije je ostalo nerešeno. Razmišljalo se i o mogućnosti da je biljna mikstura koju je koristio mogla da bude hematotoksična i uzrok pojavi autoantitela. Upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova, takođe je bila razmatrana kao etiološki faktor⁽⁷⁾. Obzirom da pacijent nije imao ispada u diferencijalnoj krvnoj slici, da nije bilo evidentne limfadenopatije, o limfoproliferativnom oboljenju se u startu, kao o etiološkom faktoru nije razmišljalo. Iako je u literaturi opisano mnogo slučajeva autoimune hemolitičke anemije u sklopu hronične limfocitne leukemije i SLL, u slučaju našeg pacijenta, to je bilo vrlo specifično i dijagnostički zagonetno.



Slika 1. a) H&E x60, b) CD20 x 40, c) CyclinD1 x40, d) CD43 x40, e) CD23 x40, f) CD5 x 40, g) Bcl-2 x40, h) Ki-67 x 40, i) Bcl-6 x 40

U literaturi, takođe postoje podaci da u slučajevima nepoznatog uzroka autoimune hemolitičke anemije u CLL, razlog može biti eritrocitni protein band 3, koji u slučaju našeg pacijenta nije istraživao⁽⁸⁾.

Tabela 1. Imunohistohemijska bojenja peroksidazom uz korišćenje antigen retrieval-a

Antitelo	Dilucija	Antigen Retrieval	Dobavljač	Kod dobavljača	Antitelo	Dilucija
Bcl2	1/100	EDTA	DAKO	M0887	Bcl2	1/100
Bcl6	1/40	High pH	DAKO	M7211	Bcl6	1/40
CD3	1/20	EDTA	DAKO	M7254	CD3	1/20
CD5	1/40	EDTA	Novocastra	CD5-4C7	CD5	1/40
CD20	1/400	EDTA	DAKO	M0755	CD20	1/400
CD23	1/40	EDTA	Novocastra	CD23-1B12	CD23	1/40
CD43	1/100	EDTA	DAKO	M0786	CD43	1/100
Cyclin D1	1/100	High pH	DAKO	M7155	Cyclin D1	1/100
Ki67	1/100	EDTA	DAKO	M7240	Ki67	1/100
MUM1	1/20	EDTA	DAKO	M7259	MUM1	1/20

ZAKLJUČAK

Limfoproliferativna bolest se može manifestovati kroz autoimunu hemolitičku anemiju- kao prvi znak bolesti, bez ispoljavanja klasičnih znakova- karakterističnih za ovu grupu bolesti.

Abstract

Introduction: Lymphoproliferative disease-chronic lymphocytic leukemia-CLL and small lymphocytes lymphoma -SLL are essentially the same disease, with the only difference in the localization of the primary malignancy. Anemia that can exist in these patients may be caused by autoantibodies and presented as autoimmune hemolytic anemia. The aim is to show the importance of early recognition of symptoms and signs, with a view to timely diagnosis and early treatment. The case of a patient, in whom the finding of autoimmune hemolytic anemia with cold antibodies was random, totally unknown etiology, and there were no faults in the differential blood count, or lymphadenopathy, and in which the bone marrow biopsy diagnosed with CLL / SLL. Conclusion: Autoimmune hemolytic anemia may be the first sign of lymphoproliferative disease.

LITERATURA

1. F. Mauro, R. Foa, R. Cerretti, D. Giannarelli, S. Coluzzi, F. Mandelli, and G. Girelli. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features BLOOD, 2000 ; 95(9): 2766 -2792.
2. G. D'Arena, MD and N. Cascavilla. Chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. Leuk Lymphoma. 2007 ;48(6):1072-80.
3. A. Duek , L. Shvidel , A. Braester , A. Berrebi. Clinical and immunologic aspects of B chronic lymphocytic leukemia associated with autoimmune disorders. Isr Med Assoc J. 2006; 8(12):828-31.
4. F. Ishida , H. Saito , K. Kitano , K. Kiyosawa . Cold agglutinin disease by autoanti-i blood type antibody associated with B cell chronic lymphocytic leukemia. Int J Hematol. 1998;67(1):69-73.
5. T.J. Hamblin . Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol.2006;33(2):230-9.
6. C. Moreno , K. Hodgson , G. Ferrer , et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. Blood. 2010;116(23):4771-4776.
7. N. Ahrens , R. Genth , H. Kiesewetter , A. Salama . Misdiagnosis in patients with diclofenac-induced hemolysis: new cases and a concise review. Am J Hematol. 2006;81(2):128-31.
8. J. Galleti, C. Canones, P. Morande, M. Borge et al. Chronic lymphocytic leukemia cells bind and present the erythrocyte protein band 3: possible role as initiators of autoimmune hemolytic anemia. J.Immunol.2008; 181: 3674-83.

■ Rad je primljen 20.09.2013. Revidiran 22.10.2013. Prihvaćen 23.10.2013.