

Diagnostyka gorączki u pacjentki z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej

Diagnosis of fever in a patient with chronic lymphocytic leukaemia

Article history:

Received: 01.08.2019

Accepted: 06.08.2019

Emilia Rymkiewicz¹,
Agnieszka Piebiak¹,
Beata Chrapko², Justyna Szumiło³,
Norbert Grząsko^{1,4},
Krzysztof Giannopoulos^{1,4*}

Streszczenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęstszym nowotworem układu krwiotwórczego u dorosłych. Charakteryzuje ją zróżnicowany przebieg kliniczny, od postaci łagodnych, niewymagających leczenia, do agresywnych, kiedy konieczna jest immunochemioterapia. W sytuacji pojawienia się objawu w postaci gorączki należy wziąć pod uwagę zarówno wystąpienie progresji choroby, infekcji związanej z defektem immunologicznym występującym w jej przebiegu, jak również zmianę charakteru nowotworu w kierunku chłoniaka o dużej złośliwości. W opisanym poniżej przypadku przedstawiono przebieg kliniczny oraz problemy diagnostyczno-terapeutyczne u pacjentki, u której 2 lata po rozpoznaniu PBL rozpoznano chłoniaka Hodgkina w przebiegu transformacji richterowskiej.

Abstract

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is the most common cancer of the haematopoietic system in adults. CLL is characterised by a diverse clinical course ranging from mild forms that do not require treatment to aggressive forms in which immunochemotherapy is necessary. In cases with fever, the following should be considered: progression of the disease, infection associated with the immune defect occurring in its course as well as a neoplastic lesion in the form of high-grade lymphoma. The present case report describes the clinical course and diagnostic-therapeutic issues in a patient with CLL diagnosed with Hodgkin lymphoma associated with Richter's transformation 2 years after the first diagnosis.

© 2019 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine. Published by Sciendo. All rights reserved.

Słowa kluczowe:

gorączka, przewlekła białaczka limfocytowa, hematologia

Keywords:

fever, chronic lymphocytic leukaemia, hematology

Wstęp

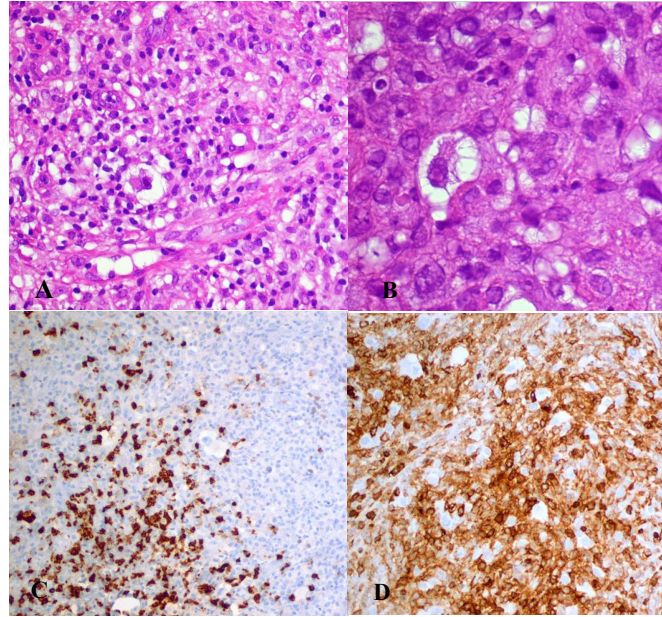
Przewlekła białaczka limfocytowa (*chronic lymphocytic leukemia* – PBL) jest nowotworem układu krwiotwórczego, w przebiegu którego dochodzi do klonalnej proliferacji i zahamowania apoptozy limfocytów B o charakterystycznym immunofenotypie (ekspresja antygenów CD5, CD19, CD23 oraz brak lub mała ekspresja CD22, CD79b i FMC7). Choroba prowadzi do gromadzenia się tych komórek we krwi, szpiku kostnym oraz innych tkankach, co powoduje występowanie typowych objawów klinicznych. Bardzo częstym problemem pacjentów z rozpoznaniem PBL jest zwiększone ryzyko występowania zakażeń o różnej etiologii, wtórnych nowotworów oraz cytopenii wynikających z autoimmunizacji. W związku z powyższym pojawienie się gorączki u chorego z PBL może wymagać wielokierunkowej diagnostyki, a w efekcie prowadzić nawet do zmiany wyjściowego rozpoznania w sytuacji transformacji nowotworowej. Transformacja nowotworowa, inaczej zespół Richtera, jest zjawiskiem występującym w przebiegu różnych nowotworów hematologicznych, niejednokrotnie wymaga

zmiany prowadzonego leczenia i wiąże się najczęściej ze znacznie gorszym rokowaniem. Ze względu na występowanie objawów sugerujących proces zapalny oraz dowolny czas wystąpienia od początku choroby stanowi istotny problem kliniczny i zawsze wymaga wnikliwej diagnostyki hematologicznej.

Opis przypadku

Pacjentka 65-letnia z rozpoznaniem rozpoznaniem PBL (stadium 3 według klasyfikacji Rai), ustalonym w lipcu 2017 r. została przyjęta na Oddział Hematologii Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w kwietniu 2019 r. z powodu gorączki (do 40°C) oraz znacznego osłabienia. Zgodnie z wywiadem chora w okresie od lipca do grudnia 2017 r. otrzymała 6 cykli chemioterapii FCR (fludarabina, cyclofosfamid, rytuksymab), po czym uzyskano całkowitą remisję i do chwili przyjęcia pozostawała w obserwacji ambulatoryjnej. W badaniu przedmiotowym w momencie przyjęcia na Oddział stwierdzono obecność pakietu węzłowego w pachwinie lewej (4 × 5 cm), nieznaczne powiększenie wątroby i śledziony oraz rumień okolicy lewego uda, bez innych istotnych odchyleń. W

* Corresponding author: Krzysztof Giannopoulos, Oddział Hematologiczny, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, ul. dr. K. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin, Polska; tel. +48 81 454 1222; e-mail: krzysztof.giannopoulos@gmail.com



Ryc. 1. Obraz histologiczny węzła chłonnego z morfologicznymi cechami klasycznego chłoniaka Hodgkina o typie stwardnienia guzkowego (NSCHL) u opisywanej pacjentki z przewlekłą białaczką limfocytową (A – obiektyw 10×, B – obiektyw 20×). Pozytywne barwienie immunologiczne dla anti-CD30 (C) i negatywne dla anti-CD15 (D) w komórkach lakunarnych (C, D – obiektywy 20×)

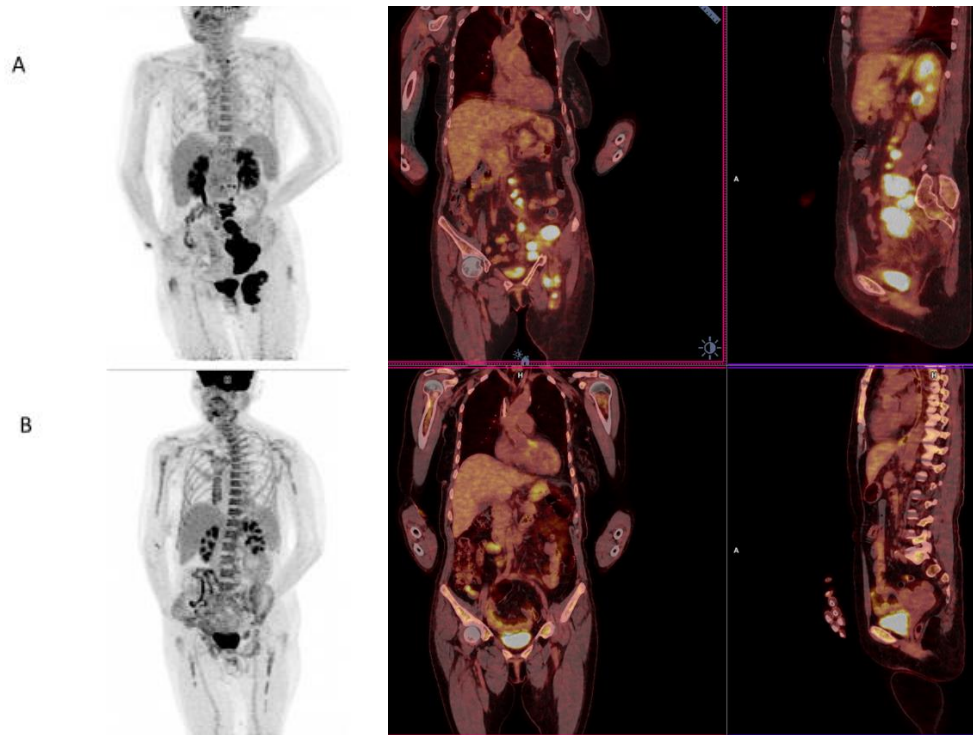
Fig. 1. Histological picture of the lymph node with the morphological features of classical Hodgkin's lymphoma of the type of nodular sclerosis (NSCHL) in the described patient with chronic lymphocytic leukemia (A – 10× lens, B – 20× lens). Positive immunostaining for anti-CD30 (C) and negative for anti-CD15 (D) in lacunar cells (C, D – 20× lens)

wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono: leukocytozę – $6,33 \times 10^9/\text{mm}^3$, neutrofile – $4,47 \times 10^9/\text{mm}^3$, limfocyty – $1,11 \times 10^9/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny – 8,1 g/dl, płytki krwi – $244 \times 10^9/\text{mm}^3$ oraz wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP) – 354 mg/l przy niskim stężeniu prokalcytoniny (0,11 ng/ml) i dehydrogenazy mleczanowej (174 U/l). Wyniki badań wskaźników wątrobowych, nerkowych oraz analiza moczu pozostawały prawidłowe. W celu wykluczenia zespołu hemofagocytowego dodatkowo wykonano oznaczenie stężenia ferrytyny, fibrynogenu oraz trójglicerydów w surowicy krwi (Tab. I). W wykonanym badaniu radiologicznym (rtg) klatki piersiowej w projekcji PA nie wykazano zmian zapalnych w mięszu płucnym, natomiast przeglądowe rtg jamy brzusznej ujawniło pojedyncze poziomy płynów w nieposzerzonych pętlach jelitowych. Po konsultacji chirurgicznej rozpoznano niedrożność przewodu pokarmowego i pacjentkę zakwalifikowano do leczenia zachowawczego. Po dwukrotnym pobraniu krwi na badanie mikrobiologiczne – otrzymane później wyniki posiewów ujemne, ze względu na narastające parametry stanu zapalnego wdrożono antybiotykoterapię empiryczną (piperacylina + tazobactam, metronidazol) oraz zastosowano leczenie objawowe subniedrożności przewodu pokarmowego. Wykonano także badanie echokardiograficzne w celu wykluczenia infekcyjnego zapalenia wsierdzia oraz powtórzono rtg klatki piersiowej i usg jamy brzusznej, w których nie stwierdzono ewidentnej przyczyny infekcji. W trakcie prowadzonego leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania stan chorej okresowo poprawiał się, a po kilku dniach obserwowano pogorszenie z ponownym wzrostem stężenia CRP i temperatury ciała do 39°C.

Ze względu na podejrzenie progresji PBL wykonano także tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, w której opisano liczne powiększone węzły chłonne okołoaortalne i wzdłuż naczyń biodrowych zwłaszcza w okolicy lewej pachwiny oraz powiększenie wątroby (wymiar c-c 174 mm) i śledziony (o wymiarze c-c 112 mm), natomiast w obrębie macicy – liczne zmiany ogniskowe z elementami tłuszczowymi z sugestią dalszej diagnostyki ginekologicznej. W trakcie hospitalizacji pobrano materiał z endometrium do badania histopatologicznego i zgodnie z opisem rozpoznano polip endometrium z fragmentami nabłonka płaskiego z szyjki macicy.

W celu weryfikacji rozpoznania choroby podstawowej w trakcie pobytu w oddziale pobrano także węzeł chłonny z pachwiny lewej do badania histopatologicznego w ramach konsultacji chirurgicznej oraz wykonano biopsję aspiracyjną i trepanobiopsję szpiku kostnego. W badaniu immunofenotypu komórek krwi obwodowej metodą cytometrii przepływowej – limfocyty stanowiły 5%, granulocyty 92%, monocyty 3%, nie stwierdzono klonalnej limfocytozy i innego rozrostu nowotworowego. Badanie cytogenetyczne wykonane techniką GTG wykazało prawidłowy kariotyp żeński (46, XX [20]).

Zgodnie z uzyskanym wynikiem badania histopatologicznego zarówno obraz morfologiczny, jak również wyniki odczynów immunohistochemicznych wykazały transformację nowotworową PBL w postać klasyczną chłoniaka Hodgkina, typ stwardnienia guzkowego (NS) o fenotypie komórek (NSCHL, CD30+, CD15-, PAX5+ słabo, CD45-, CD20, EBV/LMP1-, AKL1-, CD3-) (Ryc. 1). Wynik badania histopatologicznego materiału pobranego podczas trepanobiopsji szpiku kostnego wykluczył jego zajęcie przez proces nowotworowy.



Ryc. 2. Badanie 18F – FDG PET/CT. Widoczne aktywne metabolicznie powiększone węzły chłonne w badaniu wyjściowym przed zastosowaniem leczeniem (A) oraz po 2 cyklach chemioterapii ABVD (B) – całkowita regresja zmian aktywnych metabolicznie.
Fig. 2. Results of 18F – FDG PET / CT. Visible, metabolically active, enlarged lymph nodes before treatment (A) and after 2 cycles of ABVD (B) chemotherapy – complete metabolic regression

W związku z nowym rozpoznaniem wykonano badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-TK) z wykorzystaniem fluorodeoksyglukozy (18F – FDG), które umożliwiło identyfikację ognisk choroby i ich położenia z określeniem wyjściowego stopnia zaawansowania (CS II). Pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii według schematu ABVD i z dobrą tolerancją otrzymała 2 cykle leczenia, po którym uzyskano znaczną regresję zmian aktywnych metabolicznie uwidocznionych wcześniej w obrębie jamy brzusznej, miednicy małej i pachwinie lewej (Ryc. 2A, B). Planowana jest kontynuacja leczenia i kwalifikacja do transplantacji.

Dyskusja

Gorączka u pacjentów z chorobami hematologicznymi jest często pierwszym symptomem infekcji i nie zawsze towarzyszą jej inne objawy kliniczne. Zgodnie z piśmiennictwem 30-80% pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową umiera z powodu zakażeń, a u 50% w trakcie trwania choroby rozpoznaje się istotną infekcję [1, 2]. Istnieje szereg czynników ryzyka w przebiegu PBL, tj. podeszły wiek, liczne choroby współistniejące, stosowane leczenie przeciwnowotworowe czy określone zmiany genetyczne, które wpływają na wzrost ryzyka zakażeń i obserwowaną później śmiertelność. Za ok. 60-80% infekcji przebiegających z gorączką u pacjentów hematoonkologicznych odpowiedzialne są ziarniaki Gram-dodatnie, zwłaszcza tlenowe, jednak u około połowy chorych w wykonanych posiewach mikrobiologicznych nie udaje się wykryć

sprawczego patogenu [1, 2]. Rzadziej są to zakażenia wywołane przez bakterie Gram-ujemne, grzyby czy wirusy. U chorych, u których stosowana jest profilaktyka antybiotykowa lub występują nawracające infekcje, należy uwzględnić także obecność szczepów wielolekoopornych.

Poza czynnikiem infekcyjnym przyczyną występowania gorączki u pacjenta z PBL może być również progresja choroby podstawowej. W każdym takim przypadku należy dokonać oceny stopnia zaawansowania choroby poprzez analizę objawów klinicznych, badań laboratoryjnych i w uzasadnionym przypadku rozpocząć immunochemioterapię.

W trakcie hospitalizacji dodatkowo u pacjentki dokonano analizy kryteriów rozpoznania zespołu hemofagocytowego (*hemophagocytic lymphohistiocytosis* – HLH). HLH jest zaburzeniem immunologicznym wynikającym z defektu komórek odpornościowych oraz związanym z tym nadmiernym wytwarzaniem cytokin prozapalnych (m.in. IFN- γ , czynnik martwicy nowotworów TNF- α , interleukiny: IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów GM-CSF) [3]. Głównymi objawami nasuwającymi podejrzenie tego zespołu są: utrzymująca się gorączka, splenomegalia oraz znaczny wzrost stężenia ferrytyny w surowicy krwi. Postać występująca u osób dorosłych może mieć związek z współistniejącym nowotworem złośliwym, chorobą autoimmunologiczną lub aktywną infekcją (najczęściej wywołaną wirusem CMV, EBV, adenowirusem lub parwowirusem B19) [4]. Rozpoznanie oparte jest na kryteriach HLH z 2004 r. [5]. W przedstawionym przypadku spełnione były jedynie

Tabela I. Kryteria diagnostyczne HLH w odniesieniu do wykonanej diagnostyki
Table I. Diagnostic criteria for HLH in relation to the performed diagnostics

Kryteria diagnostyczne HLH		Wyniki badań i objawy występujące u pacjentki
Gorączka	≥ 38,5°C	Do 40°C
Powiększenie śledziony		Niepowiększona
Cytopenia krwi obwodowej ≥ 2 z 3 linii	Hemoglobina < 9 g/dl Płytki krwi < 100 000/μl Neutrofile < 1000/μl	Hemoglobina – 8,1 g/dl Płytki krwi – 244 000/μl Leukocyty – 6330/μl
Hipertriglicydemia i/lub Hipofibrynogenemia	Trójglicerydy na czczo ≥ 3 mmol/l [265 mg/dl] Fibrynogen < 1,5 g/l	Trójglicerydy – 150 mg/dl Fibrynogen – 8,45 g/l
Hiperferrytynemia	Ferrytyna ≥ 500 μg/l (najbardziej charakterystyczny objaw, małe stężenie ferrytyny wyklucza rozpoznanie HLH)	Ferrytyna – 6746 μg/l
Hemofagocytoza	W szpiku kostnym, płynie mózgowo-rdzeniowym lub w węzłach chłonnych	Brak w pobranym materiale tkankowym
Stężenie sCD25	≥ 2400 U/ml	Nie wykonano
Aktywność komórek NK	Niewielka lub brak	Nie wykonano

2 kryteria diagnostyczne (do postawienia rozpoznania konieczne jest spełnienie co najmniej 5 z 8 kryteriów) (Tab. I). Kalkulator obliczający prawdopodobieństwo rozpoznania nabytego HLH dostępny jest na stronie internetowej: <http://saintantoine.aphp.fr/score/>.

Innym problemem pacjentów chorujących na PBL jest występowanie wtórnych nowotworów, z których najczęściej wymienia się raki skóry, płuca, piersi i prostaty [6-8]. Pojawienie się gorączki u chorego bez wcześniejszych zwyżek temperatury ciała, chudnięcie, nietypowe zmiany skórne czy przewlekły kaszel wymagają zawsze wnikliwej diagnostyki w kierunku współistniejącego nowotworu złośliwego. Ze względu na brak specyficznych objawów rozpoznanie należy potwierdzić histopatologicznie.

W przedstawionej pracy przyczyną gorączki u pacjentki z rozpoznaniem PBL okazała się transformacja nowotworowa. Zjawisko to po raz pierwszy opisał Richter w 1928 r., na podstawie przypadku klinicznego chorego z postępującą, asymetryczną limfadenopatią i hepatosplenomegalią [9]. Szacuje się, że do transformacji w bardziej agresywnego chłoniaka dochodzi u 2-10% chorych z wcześniej rozpoznaną przewlekłą białaczką limfocytową [8, 10]. Najczęściej jest to transformacja do chłoniaka z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma* – *Richter's syndrome* – DLBCL-RS) – około 90% przypadków, znacznie rzadziej w chłoniaka Hodgkina (*Hodgkin's lymphoma* – *Richter's syndrome* – HL-RS) – około 5% przypadków, oraz w przewlekłą białaczkę prolimfocytową [8, 10]. Transformacja PBL w agresywnego chłoniaka może nastąpić w wyniku ewolucji klonu PBL lub powstać z innego klonu limfocytów B niż PBL [11]. Zespół Richtera można podejrzewać na podstawie pojawienia się dynamicznych zmian klinicznych, które nie są typowe dla przebiegu PBL. Należą do nich m.in.: pojawienie się objawów ogólnych (podwyższona temperatura ciała, poty nocne, utrata masy ciała), szybko postępująca limfadenopatia lub/i hepatosplenomegalia (Tab. II). W związku z tym diagnostyka tego zespołu wymaga weryfikacji histopatologicznej. Choroba najczęściej lokalizuje się w węzłach chłonnych oraz szpiku kostnym i nie zależy w żaden sposób od stadium PBL [12-14]. Główne objawy kliniczne

Tabela II. Objawy sugerujące zespół Richtera
Table II. Symptoms suggesting the Richter syndrome

Objawy sugerujące zespół Richtera	Objawy występujące u pacjentki
1. Gorączka	Do 40°C
2. Nasilenie innych objawów ogólnych (nocne poty, niezamierzona utrata masy ciała, osłabienie)	Nasilenie objawów ogólnych
3. Limfadenopatia w niestwierdzonych wcześniej lokalizacjach	Powiększenie węzłów chłonnych w okolicy pachwiny lewej
4. Hepatosplenomegalia	Brak
5. Cytopenia krwi obwodowej: - Niedokrwistość - Leukopenia - Małopłytkowość	Niedokrwistość (Hb 8,1 g/dl)
6. Wzrost stężenia białka CRP (i innych białek ostrej fazy) przy braku uchwytnego ogniska infekcji	↑ CRP – 354 mg/L ↑ Ferrytyna – 6746 μg/l
7. Brak skuteczności stosowanego dotychczas leczenia	-

w momencie transformacji nowotworowej są bardzo niespecyficzne i nasuwają podejrzenie progresji samej choroby podstawowej [15-17]. Istnieje szereg czynników ryzyka wystąpienia zespołu Richtera, przy czym nie wszystkie znajdują potwierdzenie w badaniach naukowych. Uważa się, że stosowana wcześniej chemioterapia, zwłaszcza fludarabiną, zakażenia wirusowe oraz niekorzystny profil genetyczny mogą sprzyjać wystąpieniu tego powikłania [15-17]. Zgodnie z piśmiennictwem niektóre mutacje genetyczne predysponują do wystąpienia transformacji nowotworowej, tj. trisomia 11 i 12 chromosomu, mutacje genu supresorowego *TP53*, utrata ekspresji genu *P27*, wzrost kopii genu *C-MYC* czy zmniejszenie ekspresji genu *A-MYB* [18-20]. Według pewnych źródeł mutacje *TP53* i *CDKN2A* stwierdza się u 50% pacjentów z zespołem Richtera, natomiast mutacje w obrębie chromosomu 12 i genu *NOTCH1* u 30% chorych [19-21]. Wirusy o potencjalnym działaniu onkogennym również

Tabela III. Czynniki ryzyka oraz czynniki rokownicze w zespole Richtera [21]
Table III. Risk factors and prognostic factors in the Richter syndrome [21]

Czynniki predysponujące	Czynniki rokownicze
Ekspresja antygenu CD38 (CD38 \geq 30%)	Stan sprawności Zubroda > 1
Stereotypowy receptor kom. B	Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (> 1,5 razy normy)
Status genu <i>IGHV4-39</i>	Liczba płytek krwi < 100 000/ μ l
Długość telomerów < 5000 podstawowych par	Wielkość guza > 5 cm
Wielkość węzłów chłonnych > 3 cm	Wcześniejsze terapie > 1
Nieobecność del 13q14	-

mogą przyczyniać się do wystąpienia transformacji. Najwięcej dowodów dotyczących takiego wpływu znanych jest w odniesieniu do wirusa Epsteina-Barr (EBV) [22, 23]. Za istnieniem zależności może przemawiać także fakt, że obserwowano dużą skuteczność terapii opartej na wykorzystaniu cytotoksycznych limfocytów T stymulowanych wirusem u pacjentów EBV(+) z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina [22, 23]. Inne czynniki predysponujące do wystąpienia zespołu Richtera zostały przedstawione w tabeli III.

Rozpoznanie transformacji nowotworowej w chłoniaka Hodgkina związane jest z gorszym rokowaniem niż pierwotne wystąpienie tej choroby. Jedynie 34-47% pacjentów z zespołem Richtera odpowiada na chemioterapię wielolekową [8, 24, 25]. Istnieje szereg czynników rokowniczych, które należy wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem leczenia (Tab. III). Podejrzenie transformacji nowotworowej w chłoniaka o większym stopniu złośliwości jest wskazaniem do wykonania badania PET/TK z wykorzystaniem znacznika w postaci fluorodeoksyglukozy (18 F – FDG) w celu ustalenia stopnia zaawansowania choroby. Nie jest to badanie rekomendowane w ocenie zasięgu zajętych narządów w przebiegu PBL natomiast w przypadku chłoniaka Hodgkina umożliwia identyfikację ognisk choroby i ich położenia z określeniem wyjściowego stopnia zaawansowania, co ma istotny wpływ na sposób leczenia [26]. W przypadku opisywanym powyżej po analizie stanu ogólnego i badań dodatkowych w pierwszej linii chorą zakwalifikowano do leczenia według schematu ABVD (doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, bleomycyna) z dobrym skutkiem. Zgodnie z piśmiennictwem jest to najczęściej stosowana terapia w takiej sytuacji, jednak czas odpowiedzi po takim leczeniu jest krótki i często występują nawroty [8, 24, 25]. U chorych z opornym lub nawracającym chłoniakiem alternatywę leczenia stanowi autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) poprzedzony schematem intensywnej chemioterapii, tj. BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon) lub Stanford V (doksorubicyna, winblastyna, mechloretamina, winkrystyna, bleomycyna, etopozyd i prednizon) [24, 25]. Jednak nawet przy braku powikłań samego zabiegu często nie udaje się osiągnąć długotrwałej remisji [27, 28]. Zgodnie z piśmiennictwem allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (alloHSCT) może stanowić alternatywę w leczeniu, dając szansę na długotrwałe przeżycie w

opornych przypadkach chłoniaka Hodgkina przy obecności zgodnego rodzinnego dawcy szpiku [27, 29, 30]. Przed procedurą alloHSCT preferuje się wtedy zredukowane kondycjonowanie mieloablacyjne (RIC) z uwagi na mniejszą toksyczność takiego postępowania [29, 30].

Inne dostępne metody leczenia, będące w trakcie prowadzonych badań klinicznych, to kombinacje czynników hamujących przekazywanie przez układ receptorowy komórek B, np. ibrutinibu (inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona) lub idelalizybu (inhibitora 3 kinazy fosfatydyloinozytolu) w połączeniu z intensywną chemioterapią lub stosowanie lenalidomidu z rytuksymabem [21, 24, 25].

Podsumowanie

Wystąpienie gorączki u pacjenta z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej to częsty i istotny problem kliniczny. W pierwszej kolejności jako przyczynę należy rozważyć progresję choroby oraz ewentualne wskazania do rozpoczęcia chemioterapii u chorych dotychczas nieleczonych. Poza tym diagnostyka powinna obejmować wykrycie ognisk potencjalnych infekcji oraz wtórnych nowotworów, najczęściej skóry, szyi, płuc czy piersi. W niektórych sytuacjach klinicznych należy wziąć także pod uwagę transformację nowotworową przewlekłej białaczki limfocytowej w chłoniaka o większej złośliwości, na przykład chłoniaka Hodgkina, jak stało się w opisywanym przypadku.

Wkład autorów / Authors' contributions

ER, AP – dane kliniczne, pisanie manuskryptu
 BH – badanie obrazowe, dyskusja manuskryptu
 JS – badania histopatologiczne, dyskusja manuskryptu
 NG – dane kliniczne, dyskusja manuskryptu
 KG – koncepcja, dyskusja manuskryptu

Konflikt interesu / Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie / Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo References

1. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. A etiology and resistance in bacteriaemias among adult and pediatric hematology and cancer patients. *J Infect* 2014;68:321–31.
2. Nosari A. Infectious complications in chronic lymphocytic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012;4(1):e2012070.
3. Zinter MS, Hermisto ML. Calming the storm in HLH. *Blood* 2019; 134:103–4.
4. Thomas W, Veer M, Besser M. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: an elusive syndrome. *Clin Med* 2016;16:432–6.
5. Henter J, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124–31.
6. Mauro FR, Galieni P, Tedeschi A, et al. Factors predicting survival in chronic lymphocytic leukemia patients developing Richter syndrome transformation into Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2017;92: 529–35.
7. Cheson B, Vena D, Barrett J, et al. Second malignancies as a consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphoid leukemias. *J Clin Oncol* 1999;17:2454–60.
8. Tsimberidou A, O'Brien S, Hagop M, et al. Hodgkin Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer* 2006;107:1294–302.
9. Richter M. Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphocytic leukemia. *Am J Pathol* 1928;4:285–92.
10. Jain P, O'Brien S. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Oncology* 2012;26:1146–52.
11. Fabbri G, Khiabanian H, Holmes AB, et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *J Exp Med* 2013;210:2273–88.
12. Salihoglu A, Ozbalak M, Keskin D, et al. An unusual presentation of a chronic lymphocytic leukemia patient with 17p deletion after reduced-intensity transplantation: Richter syndrome and concomitant graft-versus-host disease. *Transplantation Proceedings* 2013;45:2845–8.
13. Wąsik-Szczepanek E, Szymczyk A, Szczepanek D, et al. Rare case of Richter's syndrome localization in liver and thyroid of a patient with a chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Agric Environ Med*. doi: 10.26444/aaem/106041.
14. Drozd-Sokołowska J, Zaucha J, Żółtak T, et al. Hodgkin lymphoma transformation of chronic lymphocytic leukemia. A real life data from the Polish Lymphoma Research Group. *Hematol Oncol* 2019;1–9.
15. Parikh S, Shanafelt T. Risk factors for Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2014;9:294–9.
16. Tabateau S, Garidi R, Fernandes J, et al. Fludarabine (FAMP) and risk of occurrence of Richter's syndrome among B-CLL. *Blood* 2000;96:295.
17. Wang Y, Tschautscher M, Rabe K, et al. Clinical characteristics and outcomes of Richter transformation: experience of 204 patients from a single center. *Haematol* 2019.224121 [Epub ahead of print].
18. Parikh S, Rabe K, Call T, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): A cohort study of newly diagnosed patients. *Br J Haematol* 2013;162:774–82.
19. Chigrinova E, Rinaldi A, Kwee I, et al. Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. *Blood* 2013;122:2673–82.
20. Wąsik-Szczepanek E, Szymczyk A, Szczepanek D. Richter syndrome: A rare complication of chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Adv Clin Exp Med* 2018;27:1683–9.
21. Jamrozak K, Szymczyk A, Hus M, et al. Hodgkin's variant of Richter's transformation during ibrutinib therapy in a series of CLL patients; the Polish Adult Leukemia Group report (PALG). *Eur J Haematol* 2018;100:389–91.
22. Roschewski M, Wilson W. EBV-associated lymphomas in adults. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:75–89.
23. Rubin D, Hudnall S, Aisenberg A, et al. Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia with Hodgkin's-like cells is associated with Epstein-Barr virus infection. *Mod Pathol* 1994;7:91–8.
24. Parikh S, Kay N, Shanafelt T. How we treat Richter syndrome. *Blood* 2014;123:1647–57.
25. Seymour J, Campbell J. Richter's syndrome. In: Cheson B. editor. *Chronic Lymphoid Leukemias*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2001, p. 459–83.
26. Bruzzi J, Macapinlac H, Tsimberidou A, et al. Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47:1267–73.
27. Krawczyk-Kuliś M, Kopyńska A, Markiewicz M, et al. Alloprzeszczenie komórek krwiotwórczych w opornych przypadkach chłoniaka Hodgkina szansą na długotrwałą remisję. *Post Nauk Med* 9;2012: 694–8.
28. Friedberg J. Hodgkin lymphoma: answers take time! *Blood* 2011;117:5274–6.
29. Robinson S, Sureda A, Canals C, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2008;94:230–8.
30. Thomson K, Peggs K, Smith P, et al. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:765–70.