

## Współwystępowanie czerwienicy prawdziwej i chłoniaka rozlanego z dużych komórek B – opis przypadku

Co-occurrence of polycythemia vera (PV) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) – a case study

Marcin Pasiarski<sup>1</sup>, Iwona Hus<sup>2</sup>, Małgorzata Skowronek<sup>1</sup>, Marzena Wątek<sup>1</sup>

Acta  
Haematologica  
Polonica;  
43 (2b): 234–237

### STRESZCZENIE

Czerwienica prawdziwa (*polycythemia vera*; PV) jest zaliczana do przewlekłych chorób mieloproliferacyjnych i cechuje się zwiększeniem liczby erytrocytów oraz często leukocytów i płytek krwi obwodowej, charakteryzuje się też długim przebiegiem klinicznym. Chłoniak rozlany z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma*; DLBCL) jest najczęściej występującym chłoniakiem u osób dorosłych i zaliczany jest do chłoniaków o dużej agresywności wymagających szybkiego rozpoczęcia leczenia. Przedstawiamy przypadek chorego, u którego w krótkim odstępie czasu rozpoznano czerwienicę prawdziwą i chłoniaka DLBCL o wyjątkowo agresywnym przebiegu i oporności na stosowaną chemioterapię.

**Słowa kluczowe:** czerwienica prawdziwa, chłoniak rozlany z dużych komórek B, *JAK-2*

### SUMMARY

Polycythemia vera (PV) is a chronic myeloproliferative disorder characterised by an increased level of erythrocytes and, frequently, leukocytes, as well as platelets, with a long course being its characteristic feature. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of lymphoma occurring in adults. Being highly aggressive, it requires immediate treatment. We present a patient with exceptionally aggressive and chemotherapy-resistant DLBCL and polycythemia vera, with a short interval recorded between these disorders being diagnosed.

**Keywords:** Polycythemia vera, Diffuse large B-cell lymphoma, *JAK-2*

© by Polskie Towarzystwo Hematologów  
i Transfuzjologów  
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 1.04.2012  
Zaakceptowano: 24.04.2012

<sup>1</sup> Dział Hematologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach

Kierownik Działu: dr n. med. Marcin Pasiarski

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji

Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Anna Dmoszyńska

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Pasiarski

Dział Hematologii Świętokrzyskie Centrum Onkologii

ul. Artwińskiego 3

25-734 Kielce

tel.: 41 3674284, fax 41 3674182

e-mail: marcinpa@onkol.kielce.pl

## Wstęp

Czerwienica prawdziwa (*polycythemia vera*; PV) jest zaliczana do przewlekłych chorób mieloproliferacyjnych i cechuje się zwiększeniem liczby erytrocytów oraz często leukocytów i płytek krwi obwodowej. PV jest najczęściej rozpoznawana u osób około 60. roku życia, nieco częściej występuje u kobiet. Charakteryzuje się długim przebiegiem klinicznym i występowaniem powikłań zakrzepowo-zatorowych, które mogą stanowić pierwszy objaw choroby. U około 10% chorych dochodzi do transformacji w zespół mielodysplastyczny (*myelodysplastic syndrome*; MDS) lub ostrą białaczkę szpikową (OBS).

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma*; DLBCL) jest najczęściej występującym chłoniakiem u osób dorosłych i stanowi około 40% wszystkich NHL. Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie badania histopatologicznego węzła chłonnego lub wycinka tkankowego w przypadku lokalizacji pozawęzłowej. Zaliczany jest do

chłoniaków o dużej agresywności wymagających szybkiego rozpoczęcia leczenia.

Przedstawiamy przypadek chorego, u którego w krótkim odstępie czasu rozpoznano czerwienicę prawdziwą i chłoniaka DLBCL.

## Opis przypadku

Chory lat 59, zgłosił do Poradni Hematologicznej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach w styczniu 2010 r. z podejrzeniem czerwienicy prawdziwej. W wykonanej wówczas morfologii krwi stwierdzono: stężenie Hb – 20,3 g/dl, Ht – 58%, WBC – 10 G/l, PLT – 254 G/l. Badaniem FISH wykazano obecność mutacji G1849T; p.V617F w genie *JAK-2*, nie stwierdzono fuzji BCR/ABL. Ocena histopatologiczna trepanobio-punktatu potwierdziła rozpoznanie PV. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono znaczną splenomegalię (śledziona o wymiarach 200x120 mm) Jedynym objawem, który zgłaszał chory, były nocne poty. Roz-

poczęto leczenie hydroksymocznikiem (naprzemienienie 2/1 kapsy dziennie), ponadto wielokrotnie wykonano upusty krwi.

Od połowy kwietnia 2010 r. obserwowano stopniowe powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych po stronie lewej oraz wymiarów śledziony. Pacjent nadal uskarżał się na nocne poty. Wykonano biopsję węzła chłonnego szyi i na podstawie badania histopatologicznego postawiono rozpoznanie – DLBCL o immunofenotypie: CD20 (+), BCL-2 (+), CD23(-), EMA (+/-), CD3 (-), CD5 (-), CD10 (-), CD30 (-), CD43 (-), CyclinD1 (-), BCL-6 (-). W badaniu TK klatki piersiowej stwierdzono: w okolicy nadobojczykowej lewej pakiet węzłów chłonnych o wymiarach 50x65 mm, zmiany węzłowe ciągnące się wzdłuż śródpiersia przedniego na długości 130 mm. Stwierdzono ponadto obecność płynu w lewej jamie opłucnowej i w worku osierdziowym. Badanie TK jamy brzusznej wykazało powiększenie wątroby (w linii środkowo obojczykowej około 220 mm) i śledziony (210x80x200 mm) oraz węzły chłonne o średnicy do 25 mm w przestrzeni zaotrzewnowej.

Badaniem ultrasonograficznym stwierdzono pakiet węzłów chłonnych o wymiarze do 27x42x59 mm w okolicy nadobojczykowej lewej. Ocena histopatologiczna trepanobiopunktu nie wykazała obecności nacieków chłoniaka, obraz szpiku odpowiadał nadal rozpoznaniu czerwienicy prawdziwej. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH – 833U/L; norma: 200–480) oraz  $\beta_2$ -mikroglobuliny (3198  $\mu\text{g/l}$ ; norma: 1300  $\mu\text{g/l}$ ). Obraz morfologii krwi był prawidłowy. Stadium zaawansowania klinicznego określono jako IV (III?), według klasyfikacji z Ann Arbor, IPI-3.

W pierwszej linii leczenia zastosowano schemat R-CHOP-21. Po 3 kursach chemioterapii stwierdzono progresję zmian węzłowych. Dodatkowo, w wykonanym z powodu silnych dolegliwości bólowych badaniu MR kręgosłupa piersiowego i lędźwiowo-krzyżowego stwierdzono ogniska wzmocnienia kontrastowego obejmujące trzon kręgu L4 oraz mniejsze w trzonach L3, Th6 i Th2 mogące odpowiadać zmianom naciekowym szpiku w przebiegu choroby podstawowej.

Pacjent nadal zgłaszał nocne poty, schudł około 20 kg od chwili rozpoczęcia terapii. W leczeniu drugiej linii podano 1 kurs, według schematu DHAP. Tydzień po zakończeniu chemioterapii chory przyjęty został do szpitala w trybie pilnym, z powodu duszności nasilającej się przy niewielkich wysiłkach i w pozycji leżącej oraz powiększającego się szybko pakietu węzłów chłonnych w okolicy szyjnej i nadobojczykowej lewej (w badaniu USG: 10x8x6 cm) z objawami zespołu żyły głównej górnej. W wykonanych wówczas badaniach stwierdzono: stężenie Hb: 9,2 g/dl, WBC: 13,49 G/l (neutrofile – 10,7 G/L), PLT: 238G/L, LDH: 979U/L

(n: 200–480). Rozpoczęto sterydoterapię, uzyskując stabilizację kliniczną. Wykonano ponowne badanie histopatologiczne węzła chłonnego celem weryfikacji i potwierdzono rozpoznanie DLBCL; indeks proliferacyjny MIBI-1 (+) w 90% komórek.

W trzeciej linii leczenia zastosowano schemat CODOX-M (2x)/IVAC (1x). Chory wymagał podawania czynników wzrostu granulocytów oraz przetaczania UKKCh.

W kontrolnych badaniach obrazowych nie stwierdzono zmian w stosunku do badania poprzedniego. Z uwagi na narastającą duszność dwukrotnie wykonano punkcję lewej jamy opłucnowej z upustem płynu. Badanie cytologiczne płynu z jam opłucnowych wykazało obecność komórek szeregu limfoidalnego, w części odpowiadających centroblastom. Ocena immunofenotypu limfocytów wykazała, że około 72% stanowią limfocyty B CD19+, CD5+, CD20+/- (W), CD23-, CD22-, CD10-, IgD-, IgM+/-, IgG-, kappa+, lambda-. Z powodu szybkiego narastania płynu w opłucnej, po konsultacji torakochirurgicznej wykonano pleuroskopię lewej jamy opłucnowej z pleurodezą. W badaniu histopatologicznym wycinków stwierdzono nacieki DLBCL.

Jako kolejną linię leczenia zastosowano 1 kurs CMC. Następnie, wobec dalszej progresji zmian węzłowych i powiększania się wymiarów wątroby i śledziony, podano schemat BEACOPP, nie uzyskując odpowiedzi na zastosowaną chemioterapię. Chory zmarł z powodu progresji DLBCL.

## Omówienie

Czerwienica prawdziwa jest zaliczana obecnie, według klasyfikacji WHO z 2008 r., do nowotworów mieloproliferacyjnych. Kryteria rozpoznania choroby według WHO są następujące: stężenie hemoglobiny powyżej 18,5 g/dl u mężczyzn i powyżej 16,5 g/dl u kobiet lub inne wykładniki zwiększonego wytwarzania krwinek czerwonych oraz obecność mutacji *JAK-2* (V617F) lub podobnych. Są to kryteria większe. Do kryteriów mniejszych zaliczamy rozrost wszystkich trzech linii komórkowych w szpiku w badaniu cytologicznym lub histologicznym, obniżenie stężenia erytropoetyny w surowicy krwi oraz samoistny wzrost kolonii erytrocytarnych. Do najczęstszych klinicznych objawów choroby należą objawy związane z nadlepkością krwi, w tym bardzo charakterystyczna erytromemalgia, objawy choroby wrzodowej żołądka, świąd skóry, objawy zakrzepicy tętniczej lub żyłnej, a w zaawansowanej chorobie również objawy ogólne. Przedmiotowo często stwierdza się czerwone zabarwienie skóry, zwłaszcza twarzy, małżowin usznych, rąk i stóp, przekrwienie błon śluzowych, powiększenie śledziony, rzadziej wątroby. Choroba przez wiele lat może przebiegać bezobjawowo. W badaniach cytogenetycznych najczęściej stwierdza się trisomię chromosomu 8 lub

9, delecje 1p, 13q, 20q, a także utratę heterozygotyczności krótkiego ramienia chromosomu 9.

U ponad 90% chorych stwierdza się mutację w genie *JAK-2* polegającą na zamianie guaniny na tyminę (G1849T) w domenie pełniące funkcję autoregulacyjne kinazy tyrozynowej *JAK-2*, co skutkuje konstytutywną aktywacją tej kinazy prowadzącą do transdukcji sygnału na szlaku przekazywania z receptora erytropetyny do wnętrza komórki bez połączenia z ligandem.

W przedstawionym przypadku, w krótkim czasie doszło do wystąpienia objawów czerwienicy prawdziwej i chłoniaka DLBCL. Rozpoznanie czerwienicy oraz rozpoczęcie jej leczenia hydroksymocznikiem poprzedzało rozpoznanie chłoniaka o około trzy miesiące. W dostępnej literaturze znaleziono pojedyncze doniesienia o współwystępowaniu czerwienicy prawdziwej i chorób limfoproliferacyjnych. Dotyczyły one chłoniaka grudkowego, MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*) oraz pozawęzłowego chłoniaka jamy ustnej [1–3]. Według aktualnej klasyfikacji DLBCL, w obrębie niegdyś jednej jednostki chorobowej wyróżnia się obecnie zróżnicowaną grupę chłoniaków, zarówno pod względem przebiegu klinicznego, obrazu histopatologicznego, jak i zmian molekularnych i cytogenetycznych. Duże różnice w przebiegu klinicznym tych chłoniaków wynikają m. in. z dużego zróżnicowania molekularnego poszczególnych podtypów, co przekłada się na wzrost aktywacji różnych dróg transdukcji wewnątrzkomórkowej sygnału i skutkuje odmiennym przebiegiem klinicznym choroby, w tym różnymi lokalizacjami choroby. Zaburzenia molekularne dotyczą wielu różnych genów m. in. *BCL-6* (3q27), *BCL-2* (18q21), *C-MYC* (8q24), *FAS* 10q24), *INK4a/ARF* (9p21). Na podstawie badania profilu ekspresji genów wyodrębniono trzy podstawowe podtypy DLBCL: chłoniaka z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB; *germinal center B-cell*), chłoniaka z aktywowanych komórek B (ABC; *activated B-cell*) pierwotnego chłoniaka śródpiersia B-komórkowego (PMBCL; *primary mediastinal B-cell lymphoma*) [4–6].

W opisywanym przypadku zwraca uwagę fakt znacznie powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia. Warto zwrócić uwagę, że w chłoniaku pierwotnym śródpiersia z dużych komórek B dochodzi do zwiększenia ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę cytokin oraz białek uczestniczących w przekazywaniu sygnału z receptorów cytokinowych m. in. *JAK-2*. Zwiększona aktywność szlaku JAK-STAT jest jednym z głównych zaburzeń stwierdzanych w PMBCL [5, 7, 8]. Oprócz wpływu na przekazywanie sygnału do wnętrza komórki i proliferację, hamowanie apoptozy oraz różnicowanie, oddziałuje również na mikrośrodowisko guza poprzez zwiększenie ekspresji ligandu PD-1, co skutkuje anergią limfocytów T. Pobudzenie układu JAK-STAT wywołuje również zmniejszoną ekspresję

białek MHC klasy II na komórkach nowotworowych, co dodatkowo pozwala na wymknięcie się nowotworu spod nadzoru układu odpornościowego [9–11].

Wiadomo, że hydroksymocznik może indukować powstawanie nowotworów wtórnych. W opisywanym przypadku trudno jednak podejrzewać tego rodzaju etiologię DLBCL, przede wszystkim z uwagi na krótki czas stosowania leku. Sądzić należy, że oba nowotwory powstały niezależnie. Biorąc pod uwagę, że mutacja *JAK-2* powstaje głównie na wczesnych etapach hematopoezy, można zadać pytanie, czy komórką macierzystą, w której ona powstała, jest komórka przed etapem jej zróżnicowania na komórki prekursorowe linii mielo- i limfoidalnej. I wobec tego, czy o biologii powstałego później chłoniaka mogła decydować mutacja *JAK-2*? Podejrzewa się, że w nowotworach mieloproliferacyjnych mutacja *JAK-2* nie jest podstawowym czynnikiem powodującym transformację nowotworową, a jedynie jej powstanie na pewnym etapie rozwoju nowotworu determinuje obraz kliniczny, występuje ona bowiem zarówno w czerwienicy prawdziwej, jak również w nadpłytkowości i mielofibrozie samoistnej. Ostatnio podnosi się także znaczenie wykrywania mutacji *JAK-2* w szpiku osób bez chorób mieloproliferacyjnych i proponuje się dla tego typu zjawiska nazwę „JMUS” (*JAK2(V617F) of undetermined significance*) [12]. Być może odpowiednio „wczesne” powstanie tej mutacji może decydować o biologii później powstających chorób. Brak jest na ten temat badań oraz dostępnych publikacji.

Przedstawiony chory był początkowo leczony kursem R-CHOP, następnie z uwagi na progresję choroby zintensyfikowano leczenie do schematu DHAP – również bez efektu. W kolejnych liniach wykorzystano schemat CODOX-M/IVAC, a także leczenie z wykorzystaniem analogów puryn oraz schemat BEACOPP. Bardzo agresywny przebieg choroby może sugerować, że mimo rozpoznania histopatologicznego DLBCL był to chłoniak szarej strefy lub PMBCL – oba te chłoniaki często stanowią duży problem w różnicowaniu z DLBCL, w obu może występować też nadmierna ekspresja *JAK-2* [13]. Jest to również przykład, że często badania histopatologiczne i fenotypowe są niewystarczające do właściwego rozpoznania choroby i trzeba pamiętać o możliwości wykorzystania do pełnej diagnostyki również badań cytogenetycznych i molekularnych. Wykonanie badań cytogenetycznych w omawianym przypadku mogłoby, być może, rzucić nieco więcej światła na genezę obu tych chorób.

#### Piśmiennictwo:

1. Castellano S, Carbone M, Carrozzo M, et al. Onset of oral extranodal large B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a patient with polycythemia vera: a rare presentation *Oral Oncol.* 2002;38(6):624–6.

2. Mian M, Psenak O, Greil R et al. Diffuse large B-cell lymphoma as a second, clonally unrelated lymphoproliferative disease in a patient with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and concomitant polycythemia vera rubra *Leuk Lymphoma*. 2006;47(5):940-3.
3. Rizzi R, Liso A, Pannunzio A et al. Concomitant primary polycythemia vera and follicle center cell non-Hodgkin lymphoma: a case report and review of the literature *Leuk Lymphoma*. 2002;43(11):2217-20.
4. Ash A, Alizadeh, Michael B, Eisen R et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000; 403.
5. Hutchinson CD, Wang E. Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma A Short Review With Brief Discussion of Mediastinal Gray Zone Lymphoma *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135.
6. Juszczynski P. Struktura genetyczna chłoniaków rozlanych z dużych komórek B: od mikromacierzy do celowanej terapii. *Hematologia*. 2010; 1(1): 15-28.
7. Meier C, Hoeller S, Bourgau C et al. Recurrent numerical aberrations of JAK2 and deregulation of the JAK2-STAT cascade in lymphomas. *Modern Pathology*. 2009; 22: 476-487
8. Savage KJ, Monti S, Kutok JL et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2003; 102(12): 3871-3879.
9. Steidl G, Gascoyne RD. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118:2659-2669.
10. Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010 28;116(17):3268-77.
11. Patnaik MM, Knudson RA, Gangat N et al. Chromosome 9p24 abnormalities: prevalence, description of novel JAK2 translocations, JAK2V617F mutation analysis and clinicopathologic correlates. *Eur J Haematol*. 2010;84(6):518-24.
12. Wang YL, Lee JW, Kui JS et al. Evaluation of JAK2 in B and T cell neoplasms: identification of JAK2(V617F) mutation of undetermined significance (JMUS) in the bone marrow of three individuals. *Acta Haematol*. 2007;118(4):209-14.
13. Eberle FC, Salaverria I, Steidl C et al. Gray zone lymphoma: chromosomal aberrations with immunophenotypic and clinical correlations. *Mod Pathol*. 2011 Aug 5. doi: 10.1038/modpathol.2011.116.