

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Powikłania infekcyjne i autoimmunologiczne w przewlekłej białaczce limfocytowej



Infectious and autoimmunological complications of chronic lymphocytic leukemia

Dariusz Wołowiec*

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu,
Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz Kuliczowski, Wrocław, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.05.2013

Zaakceptowano: 04.07.2013

Dostępne online: 24.07.2013

Słowa kluczowe:

- przewlekła białaczka limfocytowa
- infekcje
- zespoły autoimmunologiczne
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna
- małopłytkowość autoimmunologiczna

Keywords:

- Chronic lymphocytic leukemia
- Infections
- Autoimmunological syndromes
- Autoimmune hemolytic anemia
- Autoimmunological thrombocytopenia

ABSTRACT

Profound disturbances of different elements of the immune system in chronic lymphocytic leukemia (CLL) lead to impaired elimination of allogeneic antigens, like pathogenic microorganisms, and deficient tolerance of self-antigens, which is responsible for autoimmunological disorders. Susceptibility to infections in CLL patients is due to disease-related immunodeficiency, mainly hypogammaglobulinemia, and aggravated by myelo- and immunosuppressive properties of currently used antileukemic drugs, especially alkylating agents and purine analogues. Severe infections occur in the majority of CLL patients, they may be life-threatening and shortening the patients' survival. They affect most frequently the respiratory system, and are caused mainly by Gram-positive and Gram-negative bacteria and common viruses like Herpes and Varicella-Zoster. In some patients, especially those treated with purine analogues, opportunistic infections can occur. There are no generally admitted guidelines for the prophylaxis of infections. Vaccinations against influenza and encapsulated bacteria, intravenous immunoglobulins and prophylaxis with cotrimoxazol and antiviral drugs for selected patients under purine analogues or alemtuzumab have been proposed. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) due to the production of anti-erythrocyte autoantibodies is the most common autoimmunological complication of CLL, especially in patients with positive direct antiglobulin test (DAT). It can be also triggered by alkylating agents and purine analogues. The treatment of AIHA includes corticosteroids, rituximab, immunosuppressive agents and splenectomy. Autoimmune thrombocytopenia, pure red cell aplasia, autoimmune neutropenia and non-hematological autoimmune manifestations can also occur.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, Polska. Tel.: +48 71 784 25 76; fax: +48 71 784 10 12.

Adres email: wolowiec@post.pl.

Wstęp

W patogenezie przewlekłej białaczki limfocytowej (*chronic lymphocytic leukemia*; CLL) istotną rolę odgrywają zaburzenia różnych elementów układu odpornościowego, pod postacią m.in. upośledzonej odpowiedzi na antygeny obce, w tym drobnoustroje chorobotwórcze, oraz zaburzeń tolerancji antygenów własnych. Wyraża się to zwiększoną podatnością na infekcje egzogenne, skłonnością do reaktywacji zakażeń latentnych i procesami autoimmunologicznymi. Związane z tym objawy niekiedy znacznie upośledzają jakość życia, utrudniają leczenie przeciwbiałaczkowe i pogarszają rokowanie co do całkowitego przeżycia.

Powikłania infekcyjne

Infekcje, od łagodnych do ciężkich i zagrażających życiu, występują z różną częstością u niemal wszystkich chorych na CLL. Szacuje się, że są one przyczyną zgonu ok. 30–60% pacjentów, a u ponad 50% chorych występuje w czasie trwania choroby co najmniej jedno ciężkie zakażenie [1, 2]. Ich częstość i ciężkość zwiększa się wraz z czasem trwania choroby i stopniem jej zaawansowania [3]. U chorych na CLL podwyższona, w stosunku do ogólnej populacji, skłonność do infekcji wynika z dwóch czynników: zaburzeń układu odpornościowego związanych z samą chorobą oraz działania immunosupresyjnego zastosowanego leczenia cytostatycznego.

Zakażenia w CLL: patogeneza i czynniki etiologiczne

Najlepiej poznaną i najłatwiejszą do oceny w ramach rutynowej diagnostyki przyczyną deficytu odporności w CLL jest hipogammaglobulinemia. Jest ona stwierdzana u większości pacjentów, wykazuje związek ze stopniem zaawansowania choroby i może się nasilać w miarę jej trwania [3]. Niekiedy po uzyskaniu remisji hematologicznej może dochodzić do jej normalizacji, ale często pomimo leczenia ulega ona pogłębieniu [4]. Hipogammaglobulinemia może dotyczyć jednej, dwóch lub wszystkich klas immunoglobulin, natomiast w obrębie klasy IgG najczęściej dotknięte są podklasy IgG3 i IgG4. W piśmiennictwie podkreśla się związek pomiędzy obecnością hipogammaglobulinemii, a głębokością i częstością zakażeń [2, 5, 6]. Nie jest to jednak związek ścisły, o czym świadczą obserwacje wskazujące, że głębokiemu obniżeniu surowiczego stężenia immunoglobulin nie zawsze towarzyszą ciężkie i zagrażające życiu zakażenia [7, 8].

Należy podkreślić, że w CLL zaburzone są praktycznie wszystkie elementy odpowiedzi immunologicznej, a więc czynność limfocytów T i ich kooperacja z komórkami prezentującymi antygen, upośledzenie aktywności układu dopełniacza oraz zaburzenia czynności granulocytów obojętnochłonnych i monocytów [9, 10], choć ich znaczenie w patogenezie zakażeń nie jest jasne. Należy także uwzględnić neutropenie wynikające z wyparcia prawidłowej granulopojezy szpikowej. Opublikowano doniesienia dotyczące niezależnego od surowiczego stężenia immunoglobulin związku pomiędzy stanem

zmutowania genu *IgV_H* a wystąpieniem infekcji. Sinisalo i wsp. [11] nie stwierdzili różnic odnośnie do stężenia immunoglobulin i zapadalności na infekcje pomiędzy chorymi wykazującymi mutacje *IgV_H* i pacjentami z niezmutowanym genem. Francis i wsp. [6] wykazali natomiast, że chorzy z niezmutowanym genem charakteryzowali się istotnie krótszym czasem do wystąpienia pierwszej infekcji i większą śmiertelnością związaną z zakażeniami niż chorzy wykazujący mutacje *IgV_H*. Podobny niekorzystny wpływ na czas do wystąpienia pierwszej infekcji został wykazany dla zaburzeń genów *P53* i *ATM*, trisomii chromosomu 12 oraz obecności antygeny CD38. Nie udokumentowano natomiast takiego znaczenia w przypadku surowiczego stężenia immunoglobulin [6]. Wreszcie, należy pamiętać, że CLL jest chorobą osób w podeszłym wieku ze zmniejszoną czynnością nerek co też, jak wiadomo, upośledza wydolność układu odpornościowego i sprzyja infekcjom.

Uwzględniając całą złożoność niewydolności układu odpornościowego w CLL, wydaje się jednak, że najważniejszą rolę w podatności na infekcje odgrywa niedobór immunoglobulin. Wskazują na to nie tylko zacytowane wyżej doniesienia o związku pomiędzy głębokością hipogammaglobulinemii a zapadalnością na zakażenia, ale także obserwacje, że u nieleczonych chorych na CLL przeważają infekcje bakteryjne zależne od wydolności układu odpornościowego w zakresie generacji przeciwciał. Wykazano, że do najważniejszych patogenów odpowiedzialnych za śmiertelność chorych na CLL należą bakterie otoczkowe, szczególnie *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, rzadziej jelitowe bakterie Gram-ujemne [7, 12]. W roku 2006 opublikowano analizę czynników etiologicznych 216 epizodów ciężkich infekcji, które wystąpiły w populacji 280 pacjentów będących pod opieką szpitala w Birmingham w Wielkiej Brytanii w latach 1995–2005. U stu spośród nich wystąpił co najmniej jeden epizod takiej infekcji. Bakterie Gram-dodatnie (najczęściej dwoinki zapalenia płuc i gronkowce) były czynnikiem etiologicznym 56 epizodów, bakterie Gram-ujemne (kolejno: pałeczki jelitowe, pałeczka ropy błękitnej, *Haemophilus* i inne) wywołały 54 epizody, wirusy (najczęściej z rodzaju *Herpes*) – 14 epizodów, grzyby – 11 epizodów. Aż w 81 przypadkach nie udało się zidentyfikować czynnika etiologicznego. Zdecydowanie najczęstszą lokalizacją infekcji były dolne drogi oddechowe (81 przypadków), następnie skóra i tkanki miękkie (15 przypadków) oraz drogi moczowe (13 epizodów infekcyjnych). Na uwagę zasługuje liczba granulocytów, która aż w 147 przypadkach wynosiła powyżej 1,0 G/l, co wskazuje, że w rozwoju infekcji w CLL granulocytopenia odgrywa raczej rolę drugorzędą [6]. Opublikowano także analizę czynników etiologicznych zapaleń płuc u pacjentów chorych na CLL, która wykazała, że najczęstszym patogenem jest *Streptococcus pneumoniae*, następnie *Pseudomonas aeruginosa*, *Pneumocystis carinii* i *Aspergillus fumigatus* [12, 13].

Wpływ leczenia cytoredukcyjnego na podatność na infekcje

U chorych na CLL, którzy wymagają leczenia, zaburzenia odpornościowe wynikające z samej choroby ulegają dodatkowo pogłębieniu pod wpływem immunosupresyjnych właściwości leków cytostatycznych. Takie działanie wykazują

praktycznie wszystkie klasy leków aktualnie używanych w leczeniu tej białaczki (kortykoidy, leki alkilujące, analogi puryn i przeciwciała monoklonalne). Wiele z tych leków, szczególnie leki alkilujące i analogi puryn, zwiększa ponadto skłonność do infekcji poprzez działanie mielosupresyjne. Pomimo ogromnego znaczenia klinicznego problemu powikłań infekcyjnych wywołanych leczeniem przeciwbiałaczkowym, zagadnienie to było przedmiotem niewielu badań, a dane, którymi dysponujemy, pochodzą z publikacji poświęconych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa różnych protokołów chemioterapii. W badaniach tych często nie jest oceniany wyjściowy stan immunologiczny pacjentów, stąd też nie ma pewności, czy analizowane grupy pacjentów są pod tym względem porównywalne. Nakazuje to ostrożność w interpretacji dotychczas opublikowanych obserwacji, tym bardziej że nieraz trudno jest ocenić, na ile na te infekcje wpływ ma stosowane leczenie, a na ile zaburzenia odporności wywołane samą chorobą. Poniżej zostanie krótko omówione ryzyko powikłań infekcyjnych wywołanych najczęściej stosowanymi w Polsce schematami chemioterapii CLL.

Chlorambucyl

Pomimo dużego rozpowszechnienia schematów zawierających analogi puryn, chlorambucyl (Chl), należący do grupy leków alkilujących, jest wciąż dość szeroko stosowany, szczególnie u pacjentów starszych i obciążonych poważnymi chorobami współistniejącymi. Jest on uważany za lek stosunkowo bezpieczny nawet przy długotrwałym podawaniu. Powikłania infekcyjne obserwowane u pacjentów otrzymujących Chl, fludarabinę (FA) oraz skojarzenie obu tych leków były przedmiotem analizy przeprowadzonej przez Morrison i wsp. [2]. Spośród 189 chorych otrzymujących monoterapię Chl infekcje wystąpiły u 61 (32%) osób, w tym ciężkie u 17 (9%) pacjentów. Czynniki etiologiczne zostały zidentyfikowane w ok. 10% przypadków zakażeń i w 17% przypadków zakażeń ciężkich. U 5% chorych, u których rozpoznano jakąkolwiek infekcję, patogenem był wirus *Varicella-Zoster* (VZV), u 5% chorych przyczyną infekcji był *Herpes simplex* (HSV), u 4% – bakterie Gram-dodatnie i również u 4% chorych – bakterie Gram-ujemne, natomiast u 1% chorych były to grzyby z rodzaju *Candida*. Nie zaobserwowano zakażeń kryptokokowych ani *Pneumocystis carinii*. Zbliżone proporcje zaobserwowano w populacji chorych z infekcjami ciężkimi (VZV: 1%, HSV: 2%, bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne po 2%). Najczęstszą lokalizacją infekcji były drogi oddechowe (górne: 23%, dolne: 30% pacjentów), rzadziej była to skóra i tkanki miękkie (19% pacjentów) oraz drogi moczowe (7%) [2]. W innych opublikowanych badaniach, które, jak wspomniano wcześniej, były ukierunkowane na ocenę skuteczności leczenia, odsetek pacjentów z infekcjami stopnia III/IV był niewielki i nie przekraczał 10% (np. Rai i wsp. 9% [14], Knauf i wsp. 0% [15], Eichhorst i wsp. 4% [16]). Wydaje się więc, że Chl jest bezpiecznym lekiem, a występujące podczas jego stosowania infekcje są wywołane powszechnymi patogenami i najczęściej mają łagodny przebieg.

Fludarabina

Fludarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR) jest obecnie uznawana za schemat referencyjny

w leczeniu CLL u osób względnie młodych i nieobciążonych poważnymi chorobami współistniejącymi, pozwalający uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi, w tym remisji całkowitych. Postęp, jaki się dokonał w leczeniu CLL, nastąpił jednak kosztem wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem schematu FCR, m.in. takich jak mielotoksyczność i immunosupresja. Już od chwili wprowadzenia analogów puryn do praktyki klinicznej zwracano uwagę na ich działanie limfocytotoksyczne, szczególnie w stosunku do limfocytów CD4, których obniżona liczba utrzymuje się nieraz kilka lat po zakończeniu terapii. Powoduje to zaburzenia odporności komórkowej i zwiększoną podatność na infekcje oportunistyczne. Leki te mają również działanie mielosupresyjne i powodują nieraz długotrwałą neutropenię [17, 18]. W cytowanym wyżej badaniu Morrison i wsp. [2] infekcje występowały częściej u chorych otrzymujących FA w monoterapii niż Chl (infekcje ogółem: odpowiednio 41,0% oraz 32,3%, ciężkie infekcje: odpowiednio 15,4% oraz 9,0% pacjentów). Podobnie jak w grupie otrzymującej Chl, najczęstszym patogenem były wirusy VZV (13%), HSV (10%), bakterie Gram-dodatnie (8%), Gram-ujemne (5%) oraz drożdżaki (3% pacjentów). *Pneumocystydoza* wystąpiła u 0,5% chorych leczonych FA, nie zaobserwowano natomiast zakażeń kryptokokami. Istotną różnicę w częstości zachorowań (wyższa u pacjentów otrzymujących FA) ujawniono jedynie dla infekcji VZV [2]. Wyższą częstość zachorowań na infekcje stopnia III/IV u chorych leczonych FA w stosunku do Chl stwierdzili też Rai i wsp. (odpowiednio 16% i 9%) [14] oraz Eichhorst i wsp. (odpowiednio 8% i 4%) [16], choć w obu tych doniesieniach różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej ($p = 0,08$ i $0,3$). Na wzmiankę zasługuje tu fakt, że u chorych tych nie stosowano profilaktyki przeciwinfekcyjnej. Obserwacje porównywalne z doniesieniami dotyczącymi Chl poczynili Eichhorst i wsp. [19] w grupie 182 młodszych chorych otrzymujących FA, u których również nie stosowano profilaktyki przeciwinfekcyjnej, a częstość infekcji stopnia III/IV była stosunkowo niska, bo wyniosła 9%. Flinn i wsp. [20] natomiast odnotowali gorączki neutropeniczne i infekcje III–V stopnia u 19% spośród 132 chorych leczonych FA w monoterapii. Zwraca tu uwagę fakt, że jedynie u 3% pacjentów wystąpiły zakażenia bez towarzyszącej neutropenii III/IV stopnia, co sugerowałoby, że przyczyną powikłań infekcyjnych po leczeniu tym lekiem jest przede wszystkim jego działanie mielosupresyjne [20]. Na uwagę zasługują obserwacje, że skojarzenie FA z cyklofosfamidem (schemat FC) nie zwiększa zapadalności na ciężkie infekcje i infekcje oportunistyczne w porównaniu z FA w monoterapii [19, 20], podobnie jak skojarzenie FC z rytuksymabem w stosunku do schematu FC [21]. Częstość infekcji stopnia III i IV w tym ostatnim badaniu wynosiła 21% w grupie chorych leczonych FC, natomiast 25% w ramieniu FCR.

Kladrybina

Innym lekiem z grupy analogów puryn stosowanych w CLL zarówno w pierwszej linii, jak i w postaciach opornych/nawrotowych, jest kladrybina (2-chlorodeoksyadenozyna, 2-CdA). Badania przeprowadzone w polskiej populacji pod egidą PALG wykazały, że schemat CC (cyklofosamid

i 2-CdA) cechuje się podobną skutecznością i podobnym profilem toksyczności jak FC. Sugeruje się też, że lek ten może być skuteczny u chorych z aberracjami genu P53 [22, 23]. Szczegółowa analiza powikłań infekcyjnych zaobserwowanych w grupie 126 pacjentów leczonych 2-CdA z prednizonem wykazała, że infekcje różnego stopnia i gorączka nieznanego pochodzenia (*fever of unknown origin*; FUO) wystąpiły u 71 (56%) osób, istotnie częściej niż w grupie porównawczej 103 chorych otrzymujących Chl z prednizonem (41 osób, 40%) [24]. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa schematów na bazie 2-CdA w leczeniu II linii CLL wykazała, że ciężkie infekcje i FUO wystąpiły u 25% tak leczonych chorych, a więc z podobną częstością jak u pacjentów otrzymujących 2-CdA w pierwszej linii (27%) [25]. Skojarzenie 2-CdA podawanego przez 5 dni z cyklofosfamidem i mitoksantronem (CMC5) spowodowało zwiększenie odsetka pacjentów zapadających na ciężkie infekcje i FUO do 55%, podczas gdy u chorych otrzymujących 2-CdA przez 3 dni (CMC3) odsetek ten wyniósł 23,8% [26]. Opublikowane w roku 2006 przez ten sam zespół autorów porównanie skuteczności i toksyczności 2-CdA w monoterapii, schematu CC oraz CMC3 wykazało, że częstość infekcji III/IV stopnia oraz FUO wynosiła odpowiednio 27%, 34% oraz 40%, co było na granicy istotności statystycznej [27]. W ogłoszonym w bieżącym roku podsumowaniu odległych wyników tego badania stwierdzono, że ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w tym infekcji, jest podobne we wszystkich trzech grupach pacjentów [28].

Inne leki

W leczeniu CLL zarówno pierwszej, jak i kolejnych linii coraz szerzej stosowana jest bendamustyna (Ben), preparat łączący właściwości leków alkilujących i analogów puryn. Jest ona traktowana jako alternatywa do Chl u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do FA. Opublikowano badanie III fazy wykazujące przewagę Ben nad Chl co do odsetka odpowiedzi i długości czasu przeżycia wolnego od wznowy przy stosunkowo niskiej toksyczności. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje III/IV stopnia, wyniósł 8% w grupie otrzymującej Ben (3% u chorych leczonych Chl), a więc był niższy niż odnotowany w większości badań nad toksycznością FA. Wynika to głównie ze słabszego działania mielosupresyjnego leku [15].

Należy także wspomnieć o alemtuzumabie, będącym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko CD52, którego skuteczność wykazano w CLL, w tym także u chorych z aberracjami 17p/mutacjami P53. Lek ten, aktualnie w Polsce niedostępny do leczenia chorych na CLL, ma silne właściwości immunosupresyjne wynikające zarówno z działania limfopenizującego, jak i z jego mielotoksyczności. Problemem o szczególnym znaczeniu są infekcje oportunistyczne, zwłaszcza reaktywacja wirusa cytomegalii.

Profilaktyka powikłań infekcyjnych w CLL

Nie ma dotychczas jednolitych, ogólnie przyjętych zasad postępowania profilaktycznego w infekcjach występujących w przebiegu CLL. U chorych z hipogammaglobulinemią oraz

nawracającymi infekcjami stosuje się dożylnie preparaty immunoglobulin, jednak nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność takiego postępowania. Opublikowano badanie wykazujące zmniejszenie się częstości infekcji lekkich i umiarkowanych, ale nie zaobserwowano wpływu takiego leczenia na ciężkie infekcje i na śmiertelność z ich powodu [29]. Należy też podkreślić, że jest to leczenie bardzo kosztowne, a ponadto nie koryguje ono niedoboru immunoglobulin klas IgM i IgA. Kontrowersyjne jest też profilaktyczne stosowanie antybiotyków i leków przeciwwirusowych u chorych leczonych analogami puryn. Wielu autorów zaleca kotrymoksazol trzy razy w tygodniu w ramach zapobiegania pneumocystydozie, natomiast jako profilaktykę reaktywacji wirusa cytomegalii podaje się walacyklowir (nierefundowany w Polsce z tych wskazań) [7, 30]. Istnieją jednak również poglądy, że takie postępowanie powinno być zarezerwowane dla pacjentów podwyższonego ryzyka infekcji oportunistycznych, przede wszystkim osób starszych i z limfopenią CD4. Należy też pamiętać, że u pacjentów otrzymujących analogi puryn, podobnie jak u leczonych chlorambucylem, najczęstszymi patogenami są bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, co wynika z silnie mielosupresyjnego działania tych leków, natomiast infekcje oportunistyczne występują stosunkowo rzadko. U pacjentów zwiększonego ryzyka reinfekcji VZV pomocne jest profilaktyczne stosowanie acyklowiru. Zaleca się szczepienie pacjentów przeciwko grypie i bakteriom otoczkowym, choć nie ma pewności co do odpowiedniej jakości odpowiedzi układu odpornościowego, szczególnie u chorych z głęboką hipogammaglobulinemią. U chorych z upośledzeniem odpowiedzi immunologicznej przeciwwskazane są natomiast szczepionki żywe atenuowane [7].

Powikłania autoimmunologiczne

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna

Procesy autoimmunologiczne, przebiegające bezobjawowo bądź prowadzące do cytopenii lub też, sporadycznie, do objawów dotyczących narządów niehematopoetycznych, występują niekiedy już przy rozpoznaniu CLL lub nawet je wyprzedzają, częściej jednak pojawiają się w czasie trwania choroby [31]. Ich częstość była początkowo szacowana na ponad 20% pacjentów, obecnie jest ona oceniana na 5–10%, co być może ma związek z większą wykrywalnością samej białaczki, np. poprzez wykonanie morfologii krwi przy okazji badań z innych wskazań [32]. Najczęstszym objawem klinicznym tych cytopenii jest niedokrwistość autoimmunohemolityczna (*autoimmunohaemolytic anemia*; AIHA), niekiedy współistniejąca z małopłytkowością autoimmunologiczną (zespół Evansa). Jest ona spowodowana obecnością auto-przeciwciał antyerytrocytarnych najczęściej typu ciepłego klasy IgG [33].

W patomechanizmie niedokrwistości kluczową rolę odgrywa mechanizm cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (*antibody-dependent cell cytotoxicity*; ADCC), polegający na niszczeniu przez makrofagi krwinek opłaszczonych przez autoprzeciwciała [34]. Do rozwoju ADCC usposabia obecność autoprzeciwciał opłaszczających

eryocyty, wykrywanych dodatnim bezpośrednim testem antyglobulinowym (*direct antiglobulin test*; DAT), jednak, jak to będzie omówione poniżej, dodatni DAT nie przesądza o rozwoju AIHA, jak również jego ujemny wynik nie wyklucza rozwoju AIHA w przyszłości. W najnowszych publikacjach częstość dodatniego DAT u chorych na CLL ocenia się na 7–14% [4, 19, 35, 36]. Ponadto już w roku 1966 zaobserwowano, że leki alkilujące mają właściwość indukowania AIHA w chorobach limfoproliferacyjnych, a w latach 90. ubiegłego wieku opisano zwiększoną częstość AIHA u chorych leczonych analogami puryn [37–40]. Było to przesłanką przeprowadzenia badań obserwacyjnych dotyczących częstości występowania dodatniego DAT oraz AIHA u chorych na CLL leczonych różnymi protokołami zawierającymi analogi puryn i leki alkilujące. Taką analizę, opartą na populacji 777 pacjentów uczestniczących w brytyjskim badaniu LFR CLL4, opublikowano w 2007 oraz 2008 roku [35, 41]. Chorzy byli leczeni Chl, FA lub schematem FC. W chwili włączenia do badania dodatni DAT stwierdzono u 14% pacjentów, natomiast AIHA rozwinęła się u 10% chorych. AIHA wystąpiła w czasie trwania obserwacji u 28% pacjentów z dodatnim i tylko u 8% z ujemnym DAT; nie wystąpiła natomiast odpowiednio u 72 i 92% chorych. Wartość predykcyjna dodatnia DAT co do rozwoju AIHA, czyli prawdopodobieństwo rozwoju AIHA u chorych z dodatnim DAT, wyniosła więc 28%, natomiast wartość predykcyjna ujemna (prawdopodobieństwo niewystąpienia AIHA u chorych z ujemnym DAT) została oszacowana na 93%. Na uwagę zasługuje spostrzeżenie, że u 13 chorych DAT był ujemny przed leczeniem a dodatni po jego zakończeniu, u 19 natomiast uległ negatywizacji w trakcie terapii. Istotną obserwacją było to, że AIHA występowało dwukrotnie rzadziej u chorych leczonych FC (5%) niż u pacjentów otrzymujących FA w monoterapii (11%) lub Chl (12%). Analiza metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazała, że niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju AIHA był dodatni DAT, leczenie Chl lub FA w monoterapii (trzykrotnie wyższe ryzyko w stosunku do schematu FC), stadium C według Bineta oraz starszy wiek. Dodatni DAT okazał się też niekorzystnym czynnikiem rokowniczym co do przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji. Należy jednak zauważyć, że taka zależność pomiędzy DAT a AIHA u pacjentów leczonych fludarabiną oraz FC nie została wykazana w badaniach Eichhorst i wsp. [19]. Zespół ten zaobserwował ponadto AIHA u 7,7% chorych leczonych FA oraz u 2,8% otrzymujących FC, a różnica była na granicy istotności statystycznej ($p = 0,06$). Oceniano też częstość wystąpienia AIHA u pacjentów leczonych FCR. Stwierdzono ją u trzech spośród 13 chorych (23%) z dodatnim DAT oraz u 7 spośród 88 (8%) z ujemnym odczynem antyglobulinowym [34]. Podobnie niski (5,8%) odsetek pacjentów, u których podczas lub po zakończeniu leczenia za pomocą schematu FCR wystąpiła AIHA, zaobserwowali Borthakur i wsp. [42]. Co ciekawe, aż u 82,4% tych chorych DAT był negatywny. Autorzy konkludują, że ujemny wynik DAT nie wyklucza autoimmunohemolitycznego tła niedokrwistości.

Omawiane zjawisko było też przedmiotem analizy w kontekście leczenia CLL za pomocą 2-CdA. W grupie 114 chorych otrzymujących chemioterapię na bazie tego leku AIHA z dodatnim DAT wystąpiła u 25 (21,9%) osób, spośród

których u dwóch DAT przed leczeniem był ujemny. Co ciekawe, u 6 osób kontynuacja terapii doprowadziła do ustąpienia hemolizy i negatywizacji testu, natomiast u 8 objawy hemolizy uległy istotnemu złagodzeniu przy nadal pozytywnym wyniku DAT [43]. Leczenie analogami puryn ma więc wielokierunkowy wpływ na zjawiska autoimmunologiczne i u niektórych pacjentów może przyczynić się do ich złagodzenia lub ustąpienia.

Obraz kliniczno-hematologiczny AIHA nie różni się istotnie od niedokrwistości hemolitycznych na innym tle. Podstawą rozpoznania jest hiperbilirubinemia z przewagą frakcji pośredniej, podwyższenie aktywności LDH, obniżenie poziomu haptoglobiny oraz wzrost liczby retykulocytów, choć ten ostatni wskaźnik może nie wystąpić w przypadku znacznego upośledzenia erytropoezy szpikowej. W leczeniu stosuje się kortykoidy – prednizon 1–1,5 mg/kg/dziennie przez 2–6 tygodni, ewentualnie wysokodawkowany metyloprednizolon lub dożylnie immunoglobuliny. W przypadku braku skuteczności kortykoidów proponuje się 4 cotygodniowe podania rytuksymabu w dawce 375 mg/m² z następowym podtrzymywaniem cyklosporyną lub mykofenolanem mofetilu. Podobnie, nawrót hemolizy przy próbie odstawienia kortykoidów uzasadnia podanie cyklosporyny lub rytuksymabu, a ich nieskuteczność jest wskazaniem do splenektomii. [30]. W leczeniu cytopenii autoimmunologicznych proponuje się też schemat kojarzący rytuksymab z cyklofosfamidem i deksametazonem (RCD) [44].

Małopłytkowość autoimmunologiczna

Małopłytkowość autoimmunologiczna (*immunological thrombocytopenia*; IT) jest rozpoznawana rzadziej niż AIHA, bo u 1–5% pacjentów [31, 45–47], choć w niedawno opublikowanej analizie przeprowadzonej w grupie 1750 chorych na CLL leczonych w Mayo Clinic częstość obu tych powikłań białaczki była porównywalna i wynosi ok. 2% [48]. Należy jednak podkreślić, że jest ona prawdopodobnie niedodiagnozowana, gdyż w praktyce klinicznej nie dysponujemy wystarczająco czułymi metodami wykrywania przeciwciał przeciwplatek, a ponadto przy liczbie płytek powyżej 20 G/l nie daje ona objawów szkazy krwotocznej. Zaproponowano następujące kryteria rozpoznania IT: szybkie (poniżej 2 tygodni) i znaczne (< 100 G/l oraz co najmniej połowa wyjściowej wartości) obniżenie się liczby płytek krwi, prawidłowa lub wzmożona megakariopoeza w szpiku, nieobecność splenomegalii oraz niepobieranie leczenia cytostatycznego w poprzedzającym miesiącu [45]. W praktyce klinicznej jednak diagnoza IT jest najczęściej rozpoznaniem z wykluczenia. Opublikowana w roku 2008 analiza grupy 1278 chorych na CLL leczonych w ośrodkach włoskich wykazała związek IT z niezmutowanym stanem genu IgV_H, dodatnim DAT oraz wystąpieniem AIHA. Autorzy ponadto wykazali niekorzystny, niezależny od uznanych czynników rokowniczych, wpływ IT na całkowite przeżycie chorych [45]. Nie ma ustalonych standardów postępowania w IT. Proponuje się podobne postępowanie jak w samoistnej małopłytkowości autoimmunologicznej oraz AIHA (kortykoidy, rytuksymab, immunoglobuliny, splenektomia). Odpowiedź na kortykoterapię 1 linii wynosi 50–60%, na splenektomię natomiast ok. 70% [30]. Ocena występowania IT

w polskiej populacji 777 chorych na CLL włączonych do badań klinicznych pod egidą PALG [49] ujawniła to powikłanie u 7,1% pacjentów leczonych schematami zawierającymi 2-CdA, co jest częstością porównywalną do grupy otrzymującej Chl. Mediana czasu jego wystąpienia wynosiła pół roku od rozpoczęcia leczenia schematami zawierającymi 2-CdA i 2 lata od włączenia do leczenia chlorambucylu. Na kortykoterapię odpowiedziało 35%, chemioterapię 54%, a splenektomię 75% analizowanych pacjentów. Inaczej niż w cytowanym wyżej badaniu Visco i wsp. [45], nie stwierdzono wpływu IT na całkowite przeżycie pacjentów.

Inne powikłania autoimmunologiczne

Do rzadkich powikłań autoimmunologicznych dotyczących układu krwiotwórczego należy czysta aplazja czerwono-krwinkowa (*pure red cell aplasia*; PRCA) oraz neutropenia autoimmunologiczna (*immunological neutropenia*; IN). Ich częstość ocenia się na <1% przypadków. Rozpoznanie tych stanów wymaga badania histopatologicznego szpiku mającego na celu ilościową i jakościową ocenę erytropoezy i granulopoezy. W przypadku PRCA należy ponadto wykluczyć infekcje wirusowe (EBV, CMV, parwowirusy). Rozpoznanie obu tych stanów może być trudne, szczególnie w różnicowaniu z wyparciem erytropoezy szpikowej przez klon białaczkowy oraz z przedłużoną neutropenią po leczeniu analogami puryn. W leczeniu PRCA, podobnie jak AIHA, proponuje się kortykoidy, leki immunosupresyjne i rytuksymab ewentualnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem. Nie ma natomiast jednoznacznie ustalonego sposobu postępowania w IN [31, 46, 47, 50].

Przebieg CLL może też być wikłany przez choroby autoimmunologiczne nie dotyczące układu krwiotwórczego. Badacze włoskiej grupy GIMEMA przeanalizowali 194 przypadki CLL przebiegających z zaburzeniami autoimmunologicznymi. U 30 spośród nich stwierdzili autoimmunologiczne choroby innych układów: pęcherzyca (9 pacjentów), choroba Hashimoto (8 pacjentów), reumatoidalne zapalenie stawów (4 pacjentów), autoimmunologiczne zapalenie kłębuszków nerkowych, autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka, toczeń trzewny, zespół Sjögrena, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie naczyń, wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Raynauda (po jednej osobie). U 93 spośród 227 (41%) chorych na CLL wykryto co najmniej jeden serologiczny marker zaburzeń autoimmunologicznych, głównie ANA, ACA, RF, anty-TPO/anty-TG i SMA. W odróżnieniu od AIHA oraz IT występujących głównie w zaawansowanych stadiach, markery te były stwierdzane preferencyjnie u chorych w stadium A zaawansowania klinicznego [33].

Podsumowanie

Słonność do infekcji oraz procesy autoimmunologiczne są następstwami występujących u chorych na CLL głębokich zaburzeń różnych elementów układu odpornościowego. Prowadzą one do upośledzenia eliminacji antygenów obcych, w tym drobnoustrojów i/lub do zmniejszenia tolerancji

autoantygenów. Zwiększona podatność na zakażenia, wynikająca z obserwowanych w CLL niedoborów odporności i pogłębiana przez leki o działaniu immunosupresyjnym, jest przyczyną infekcji, niejednokrotnie ciężkich i prowadzących do skrócenia przeżycia pacjentów. Zjawiska autoimmunologiczne, z których najczęstszym jest AIHA, z reguły nie stwarzają bezpośredniego zagrożenia życia i zgodnie z większością doniesień nie wpływają na całkowite przeżycie pacjentów. Mogą one jednak znacznie pogarszać jakość życia, a ponadto często wymagają podawania leków immunosupresyjnych pogłębiających słonność do zakażeń. Dlatego też u chorych na CLL tak istotne jest prowadzenie profilaktyki przeciwinfekcyjnej oraz nadzór w aspekcie istniejącego ryzyka wystąpienia wymagających leczenia powikłań autoimmunologicznych.

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] Molica S. Infections in chronic lymphocytic leukemia: risk factors, and impact on survival, and treatment. *Leuk Lymphoma* 1994;13:203-214.
- [2] Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, et al. Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol* 2001;19:3611-3621.
- [3] Itälä M, Helenius H, Nikoskelainen J, Remes K. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1992;48:266-270.
- [4] Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079-4088.
- [5] Aittoniemi J, Miettinen A, Laine S, et al. Opsonising immunoglobulins and mannan-binding lectin in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1999;34:381-385.
- [6] Francis S, Karanth M, Pratt G, et al. The effect of immunoglobulin VH gene mutation status and other prognostic factors on the incidence of major infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2006;107:1023-1033.
- [7] Roliński J, Pasiarski M, Hus I, Gózdź S. Profilaktyka i leczenie zakażeń u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. *Acta Haematol Pol* 2013;44:99-103.

- [8] Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 1998;92: 1165-1171.
- [9] Wadhwa P, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006;33: 240-249.
- [10] Ravandi F, O'Brien S. Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55:197-209.
- [11] Sinisalo M, Aittoniemi J, Koski T, et al. Similar humoral immunity parameters in chronic lymphocytic leukemia patients independent of VH gene mutation status. *Leuk Lymphoma* 2004;45:2451-2454.
- [12] Abbasi F. Infectious diseases and clinical complications during treatment in CLL. W: Opezzo P, red. *Chronic Lymphocytic Leukemia*. Rijeka: InTech; 2012. p. 367-382.
- [13] Batlle M, Ribera JM, Oriol A, et al. Pneumonia in patients with chronic lymphocytic leukemia. Study of 30 episodes. *Med Clin (Barc)* 2001;116:738-740.
- [14] Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343: 1750-1757.
- [15] Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:4378-4384.
- [16] Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al., German CLL Study Group (GCLLSG). First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009;114:3382-3391.
- [17] Cheson BD. Infectious and immunosuppressive complications of purine analog therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2431-2448.
- [18] Samonis G, Kontoyiannis DP. Infectious complications of purine analog therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14: 409-413.
- [19] Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006;107:885-891.
- [20] Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol* 2007;25:793-798.
- [21] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174.
- [22] Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J, et al. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *J Clin Oncol* 2010;28:1863-1869.
- [23] Robak T, Blonski JZ, Wawrzyniak E, et al. Activity of cladribine combined with cyclophosphamide in frontline therapy for chronic lymphocytic leukemia with 17p13.1/TP53 deletion: report from the Polish Adult Leukemia Group. *Cancer* 2009;115:94-100.
- [24] Robak T, Błoński JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2000;96:2723-2729.
- [25] Robak T, Błoński JZ, Kasznicki M, et al. Re-treatment with cladribine-based regimens in relapsed patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Efficacy and toxicity in comparison with previous treatment. *Eur J Haematol* 2002;69:27-36.
- [26] Robak T, Błoński JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine combined with cyclophosphamide and mitoxantrone as front-line therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2001;15:1510-1516.
- [27] Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J, et al. Cladribine alone and in combination with cyclophosphamide or cyclophosphamide plus mitoxantrone in the treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, multicenter, randomized trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL2). *Blood* 2006;108:473-479.
- [28] Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J, et al. Long-term results of the Polish Adult Leukemia Group PALG-CLL2 phase III randomized study comparing cladribine-based combinations in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013 May 31 [Epub ahead of print].
- [29] Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1988;319:902-907.
- [30] Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;450-456. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.450>.
- [31] Zent CS, Ding W, Schwager SM, et al. The prognostic significance of cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *Br J Haematol* 2008;141:615-621.
- [32] Zent CS, Kay NE. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL). *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23:47-59.
- [33] Barcellini W, Capalbo S, Agostinelli RM, et al. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2006;91:1689-1692.
- [34] Gehrs B, Friedberg R. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002;69:258-271.
- [35] Dearden C, Wade R, Else M, et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood* 2008;111:1820-1826.
- [36] Mauro FR, Foa R, Cerretti R, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood* 2000;95: 2786-2792.
- [37] Lewis FB, Schwartz RS, Dameshek W. X-radiation and alkylating agents as possible "trigger" mechanisms in the autoimmune complications of malignant lymphoproliferative disease. *Clin Exp Immunol* 1966;1: 3-11.
- [38] Montillo M, Tedeschi A, Leoni P. Recurrence of autoimmune thrombocytopenia after treatment with fludarabine in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1994;15:187-188.
- [39] Weiss RB, Freiman J, Kweder SL, et al. Hemolytic anemia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1998;16:1885-1889.
- [40] Myint H, Copplestone JA, Orchard J, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1995;91: 341-344.
- [41] Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with

- chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:230-239.
- [42] Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG, et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab—incidence and predictors. *Br J Haematol* 2007;136:800-805.
- [43] Robak T, Błasińska-Morawiec M, Krykowski E, et al. Autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine). *Eur J Haematol* 1997;58:109-113.
- [44] Kaufman M, Limaye SA, Driscoll N, et al. A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009;50:892-899.
- [45] Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:1110-1116.
- [46] Kyasa MJ, Parrish RS, Schichman SA, Zent CS. Autoimmune cytopenia does not predict poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2003;74:1-8.
- [47] Hamblin T, Oscier D, Young B. Autoimmunity in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol* 1986;39:713-716.
- [48] Zent CS, Ding W, Reinalda MS, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: changes in clinical presentation and prognosis. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1261-1268.
- [49] Blonski JZ, Robak T, Chojnowski K, et al. Immune thrombocytopenia in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with cladribine-based regimens or chlorambucil - follow-up of PALG-CLL randomized trials. *Eur J Haematol* 2013 Mar 23. <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.12112> [Epub ahead of print].
- [50] Yoo D, Pierce L, Lessin L. Acquired pure red cell aplasia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1983;51:844-850.