

Эффективность ибрутиниба в терапии ХЛЛ-ассоциированной резистентной ЧККА: клинический случай

Стругов В.В., Стадник Е.А., Грозов Р.В., Лазорко Н.С., Горюнова Е.Н., Иванов В.В., Алексеева Ю.А., Зарицкий А.Ю.

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

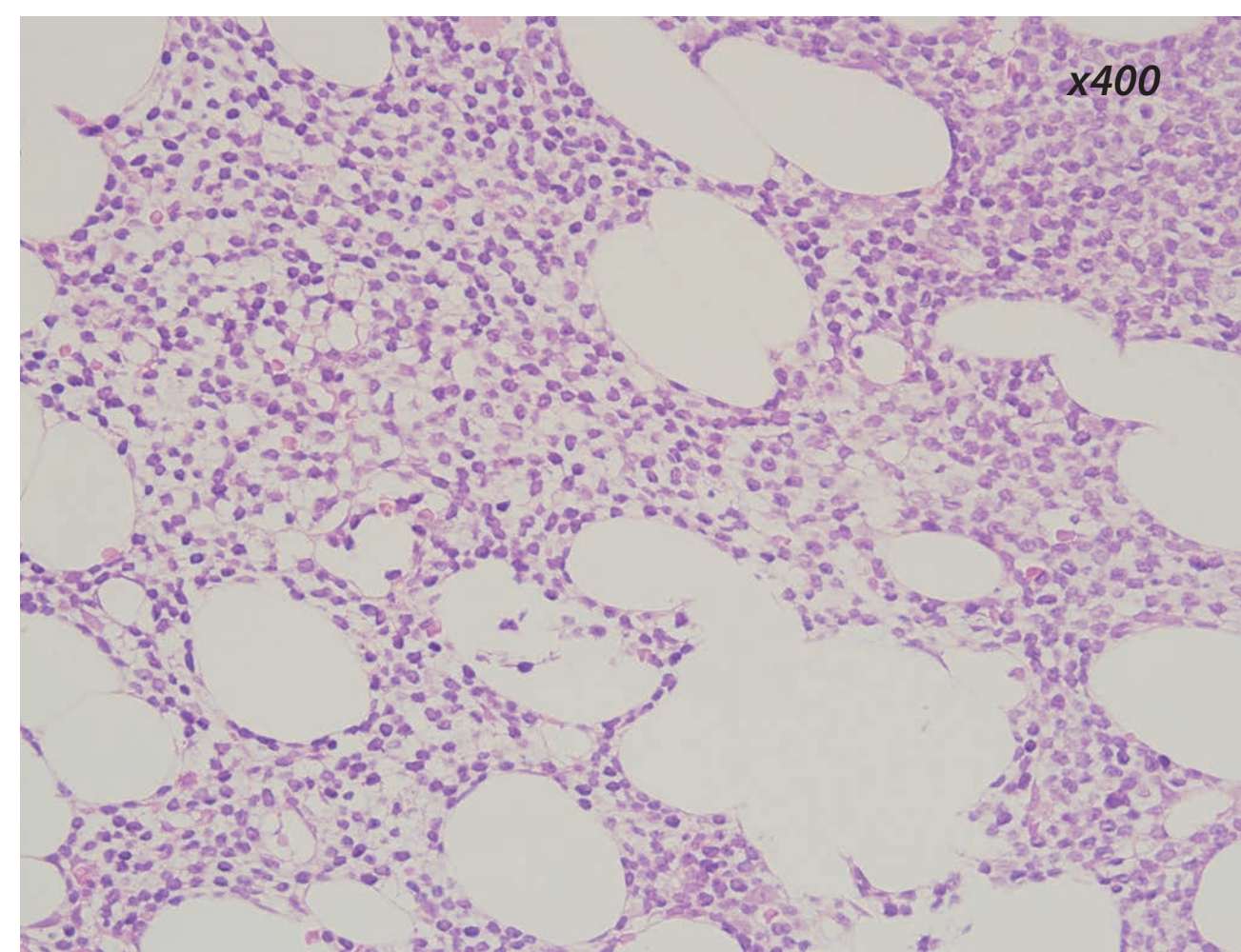
Чистая красноклеточная аплазия (ЧККА) – редкое осложнение хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), патогенез которого связан с иммуно-опосредованным разрушением эритроидных предшественников. Мы представляем описание клинического случая резистентной ХЛЛ-ассоциированной ЧККА, купированной назначением ибрутиниба.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

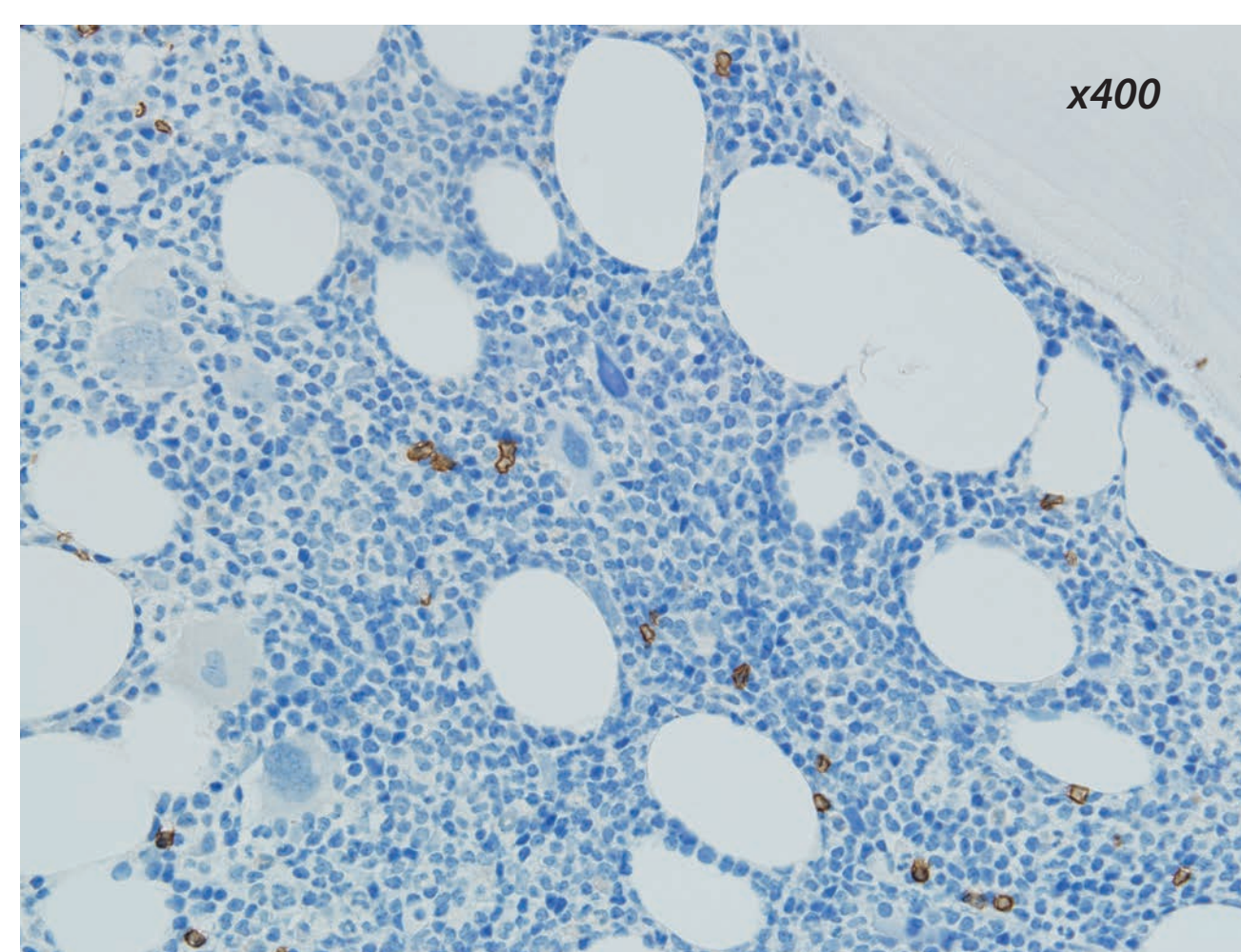
Пациент ИАП, мужчина 1943 г.р., впервые госпитализирован в мае 2012 г. в возрасте 69 лет с изолированной анемией и абсолютным лимфоцитозом. В КАК от 31.05.12 Hb 53 г/л, RET 1-2 пром., НСТ 15.4%, MCV 93.9, PLT 216, LEU 12.6, ANC 2.1, ALC 9.7, тени Гумпрехта. По ИФТ КМ от 31.05.12 выявлена CD19+/CD5+/CD23+/CD200+/CD20+/CD22+/CD79b+/-/slgD+/sKappa+/CD43+ лимфоцитарная популяция. Физикально и по УЗИ ОБП – л/у, печень и селезенка не увеличены. По FISH хромосомные aberrации не обнаружены. Установлен диагноз ХЛЛ, Rai IV, Binet C. Исключена аутоиммунная гемолитическая анемия (несмотря на «+» DAT-тест уровень ЛДГ и билирубина в норме, повышения ретикулоцитов нет). Исключен дефицит фолатов, железа, витамина B12. Эритропоэтин незначительно повышен. Гемосидерин в моче не обнаружен. По ФГДС, анализ кала данных за скрытое кровотечение не получено. В миелограмме от 31.05.12 – нормоклеточный КМ, LY 92.8%, эритроидный росток отсутствует, мегакариоциты 11 в 250 п/зр, гранулоциты единичные. Трепанобиоптат КМ 05.06.12 – местами гиперклеточный КМ, диффузная пролиферация малых лимфоцитов (свыше 90%), миелопоэз подавлен, эритропоэз редуцирован – «картина ХЛЛ с диффузно-очаговым типом роста с полной красноклеточной аплазией». ПЦР крови на ДНК парвовируса B19, CMV – отрицательные. Состояние расценено как ХЛЛ-ассоциированная ЧККА.

С учетом отсутствия признаков активной прогрессии ХЛЛ и доминирования в клинической картине проявлений ЧККА с 05.06.12 к проводимой массивной гемотрансфузионной терапии добавлен преднизолон в дозе 80 мг/сут р.о. На фоне терапии – гипергликемия, ухудшение течения ИБС, нарастание отеков н/конечностей, инфекционные осложнения, ТЭЛА сегментарных ветвей от 27.06.12, обширная спонтанная гематома левого бедра. Препарат отменен в связи с осложнениями, клинического ответа не получено. С 04.07.12 на фоне постепенной отмены ГКС – терапия ритуксимабом 375 мг/м² раз в 7 дней. После 4-х введений – повышение Hb до 120 г/л, трансфузионная независимость. В дальнейшем получил еще 4 ежемесячных введения с нормализацией уровня Hb. Повторное падение уровня Hb с конца 2016 г. вместе с появлением лимфоцитоза в гемограмме. В КАК на момент поступления 09.02.17 (пациенту 73 года) – Hb 68.2 г/л, RET 0 пром., НСТ 19%, MCV 102.1, PLT 224, LEU 14.2, ANC 4.69, ALC 7.9. DAT-тест отрицательный, ЛДГ и билирубин в норме. FISH – мутаций нет. Физикально и по УЗИ – л/у, печень и селезенка не увеличены. По МСКТ грудной полости – единичные внутригрудные л/у до 33x21 мм. В миелограмме 10.02.17 – частичное разведение, LY 81.5%, эритропоэз и мегакариоциты отсутствуют. Гистологически – резко гиперклеточный КМ, свыше 80% – малые лимфоциты, эритропоэз редуцирован, представлен немногочисленными эритрокариоцитами на разных стадиях созревания, экспрессия гликофорина А маркирует отдельные эритробласты, «картина тотального поражения трепанобиоптата при ХЛЛ, явления парциальной красноклеточной аплазии» (рис. 1). В связи с плохой переносимостью ГКС в анамнезе – попытка терапии ритуксимабом 375 мг/м² с 10.02.17, 5 введений – без ответа по уровню Hb (несмотря на нормализацию лейкоцитоза в гемограмме), трансфузионно зависим. С 30.03.17 начало терапии циклофосфамидом 50 мг/сут р.о. На фоне терапии – отсутствие прироста Hb, RET 0 пром., развитие нейтропении 4 ст. Препарат отменен с конца апреля 2017 г. (пациент самостоятельно возобновлял прием препарата в мае), проводились трансфузии ЭВ. С середины июля 2017 г. назначен ибрутиниб 420 мг/сут. К 6 неделям от начала приема – повышение Hb до 118 г/л, нормализация ретикулоцитоза, купирован анемический синдром. Побочных эффектов не отмечает.

Рис. 1. Результаты ИГХ ТБ КМ (2017 г.)

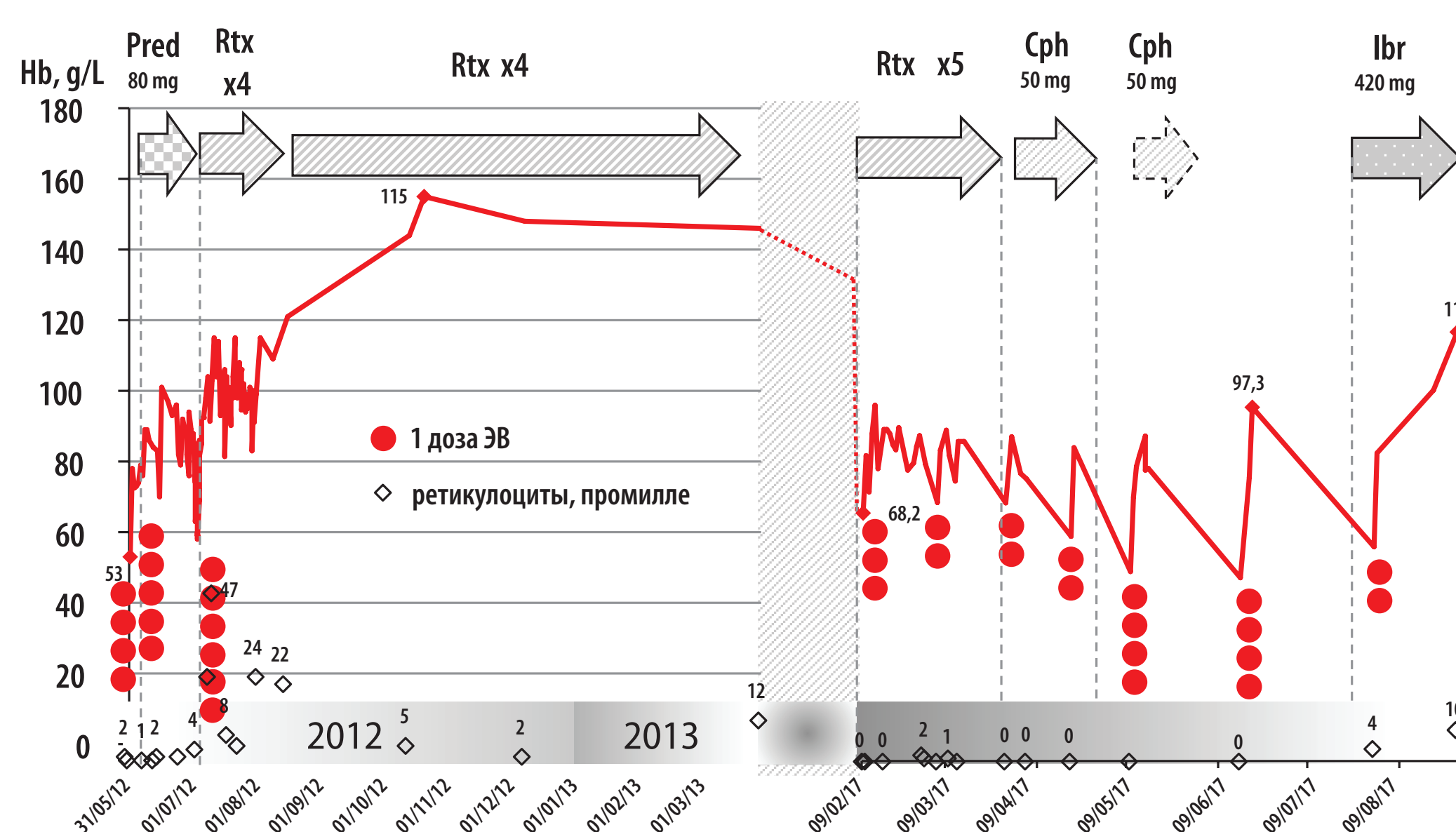


Гематоксин-эозин
Диффузная пролиферация
малых лимфоцитов



Окраска с антителами
к гликофоруину А
Эритроидные островки
отсутствуют.
Гликофорин А маркирует
отдельные эритроциты

Рис. 2. Уровень гемоглобина на фоне терапии



РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

Наше наблюдение и описание еще 4-х случаев (Goldschmidt 2017, Vitale 2016, Rogers 2016, Schliffke 2016) указывают на то, что ибрутиниб может с успехом применяться у пациентов с ХЛЛ-ассоциированной ЧККА, в т.ч. при непереносимости/неэффективности стандартных вариантов терапии. Преимуществом препарата является хорошая переносимость и возможность амбулаторного приема.