

LEUCEMIE LIMFOCITARĂ CRONICĂ CU GAMAPATIE MONOCLONALĂ LA O PACIENTĂ CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ – ASOCIERE RARĂ

*Chronic lymphocytic leukemia with monoclonal gammopathy in a patient with
rheumatoid arthritis – a rare combination*

Tania Gudu¹, Laura Groșeanu^{1,3}, Ana-Maria Neagu^{2,3}, Ana-Maria Vlădăreanu^{2,3}, Ruxandra Ionescu^{1,3}

¹Secția Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul Clinic „Sfânta Maria“, București, RCRD

²Secția Hematologie, Spitalul Universitar de Urgență, București

³Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

Rezumat

Deși poliartrita reumatoidă prezintă o incidență crescută a malignităților hematologice, asocierea cu leucemia limfocitară cronică este mai puțin întâlnită, îndeosebi forma secretantă. Cazul următor prezintă această asociere extrem de rară, luând în discuție etiopatogenia, diagnosticul și opțiunea terapeutică; din câte cunoaștem, este primul caz raportat din literatură de poliartrită reumatoidă asociind leucemie limfocitară cronică care primește rituximab pentru ambele boli.

Cuvinte cheie: poliartrită reumatoidă, leucemie limfocitară cronică, gamapatie monoclonală, rituximab

Abstract

Although rheumatoid arthritis has a high incidence of hematological malignancy, the association with chronic lymphocytic leukemia is not that frequent, especially the secretory subtype. The next case presents this extremely rare association, discussing the etiopathogeny, the diagnosis and the therapeutic option; as far as we know, it is the first case report in literature to present a case of rheumatoid arthritis and chronic lymphocytic leukemia that receives rituximab for both conditions.

Keywords: rheumatoid arthritis, chronic lymphocytic leukemia, monoclonal gammopathy, rituximab

INTRODUCERE

Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală cronică inflamatorie sistemică, cu etiopatogenie autoimună, însă incomplet elucidată și cu o prevalență înaltă în populația generală, de aproximativ 1%. (1) Nu se caracterizează doar prin afectarea articulară (deformantă și distructivă), ci și printr-o interesare sistemică.

Se asociază, de asemenea, și cu rată mai mare a comorbidităților (2) față de populația generală. Există, ca și în cazul altor boli inflamatorii autoimune, un risc mai mare de malignitate, fie datorat tratamentului imunosupresor, fie bolii *per se*; conform studiului

COMORA, prevalența cancerelor solide este de 4,5%. În ceea ce privește malignitățile hematologice, prezintă de asemenea un risc mai mare, în special pentru limfomul non-Hodgkin, subtipul difuz cu celulă B mare (risc de 2-3 ori mai mare) (3,4).

În schimb, asocierea cu leucemia limfocitară cronică (LLC) este mult mai rară față de restul bolilor maligne hematologice.

PREZENTAREA CAZULUI

Boala reumatologică

Pacienta C.V., de 75 de ani este cunoscută cu PR seropozitivă din 1984 și asociind multiple alte

Adresă de corespondență:

Tania Gudu, Spitalul Clinic „Sfânta Maria”, Bvd. Ion Mihalache nr. 37-39, București

comorbidăți (osteoporoză, hipertensiune arterială, boală cardiacă ischemică, dislipidemie, tiroidectomie subtotală pentru gușă polinodulară, histerectomie totală). Simptomele articulare au debutat în 1982, diagnosticul fiind pus doi ani mai târziu, pacienta primind în acest timp tratament doar cu antiinflamatoare non-steroidiene. În 2005 este luată în evidența clinicii noastre și se inițiază terapia remisivă cu metotrexat (MTX). Ulterior, din cauza persistenței activității bolii, se încearcă asocierea unui alt agent remisiv, sulfasalazină (2006), respectiv leflunomidă (2007), dar cu intoleranță digestivă. În 2010, pacienta primește, pe lângă tratamentul de fond cu MTX, și un agent biologic, fiind inclusă într-un studiu cu tocilizumab (anti IL6), pe care îl părăsește un an mai târziu, din cauza ineficienței relative, mai degrabă subiective. Tot atunci întrerupe și MTX din proprie inițiativă; se încearcă introducerea de hidroxicloroquina, oprit însă din cauza contraindicației ulterioare a medicului oftalmolog. Pacienta rămâne astfel fără terapie de fond (cu încercarea reintroducerii MTX în 2012, întrerupt tot din proprie inițiativă) până în prezent (2013).

De-a lungul acestui lung istoric al bolii, cu modificări frecvente ale schemelor terapeutice și perioade îndelungate fără tratament de fond, activitatea bolii a fost relativ persistentă, oscilând între boala minim și intens activă (DAS28 mediu 4.5). Sindromul biologic inflamator (viteza de sedimentare a eritrocitelor, VSH și proteina C reactivă, CRP) a prezentat, de asemenea, variații de-a lungul evoluției bolii (Fig. 1). La una dintre evaluări (2009) s-a observat o discrepanță între valoarea VSH-ului și CRP-ului (62 mm/h vs 11,88 mg/l); s-a efectuat și o imunogramă, dar cu valori normale. În continuare, cei doi markeri păreau să

evolueze în paralel, până la internarea din 2011, când s-a observat din nou o discrepanță marcată (101 mm/h vs 4,94 mg/l). S-a repetat imunograma, de data aceasta cu o valoare crescută a imunoglobulinelor IgG (2329 mg/dl), motiv pentru care s-a determinat electroforeza proteinelor serice (cu hipergamaglobulinemie 29,8%, hipoalbuminemie 43,7% și raport A/G scăzut 0,78) și imunoelectroforeza (fără modificări).

La evaluarea din iunie 2013, pacienta nu avea, așadar, terapie de fond remisivă pentru PR. Se prezenta pentru reevaluare clinico-biologică, fără acuze subiective semnificative. Clinic, prezenta ușoară hepatomegalie, adenopatii axilare, predominant pe stânga, două formațiuni tumorale subscapular bilaterale (diagnosticate anterior imagistic ca elastofibroame, pacienta refuzând biopsia) și nu avea artrite, boala fiind minim activă clinic-biologic (DAS28 = 2,72). Biologic, hemoleucograma (HLG) era în limite normale, dar sindromul inflamator prezenta aceeași formulă discrepantă: VSH 135 mm/h, CRP 3,6 mg/l. Imunograma arată din nou o valoare crescută a IgG – 2377 mg/dl, iar electroforeza proteinelor serice tot cu hipergamaglobulinemie (gamma: 29,3%, albumine 46,2%, A/G 0,86). De data aceasta, imunoelectroforeza prezenta modificări: banda monoclonală IgG lambda prezentă. Având în vedere că boala era minim activă, s-a recomandat doar terapie cortizonică în doză minimă și pacienta a fost îndrumată către un serviciu de hematologie în vederea investigării gamapatie imonoclonale.

Boala hematologică

La clinica de hematologie a Spitalului Universitar de Urgență au fost efectuate mai multe investigații în



FIGURA 1. Evoluția sindromului inflamator (VSH, CRP)

completarea celor anterioare. Dacă HLG și frotiul de sânge periferic au fost normale, medulograma a arătat o scădere cantitativă a seriilor eritrocitară, granulocitară și megacariocitară, cu predominanța celei limfocitare 71% (în cadrul căreia au predominat limfocitele 67%, iar plasmocite 4%). Tomografia computerizată cervico-toraco-abdominală a relevat multiple adenopatii, la toate nivelurile, de dimensiuni variind între 5 și 20 mm. Radiografia de craniu și de grilaj costal, precum și valorile proteinuriei, calciului seric, fosfatazei alcaline și lactat-dehidrogenazei, efectuate pentru a exclude alte cauze de gamapatie monoclonală au fost în limite normale. Astfel, diagnosticul cel mai probabil a fost cel de gamapatie monoclonală benignă, cu semnificație neprecizată (MGUS, monoclonal gammopathy with unknown significance), pacienta întrunind criteriile de diagnostic (Tabelul 1), mai puțin criteriul 4, întrucât biopsia osteomedulară (BOM) era în lucru.

TABELUL 1. Criterii de diagnostic pentru MGUS (gamapatia monoclonală benignă cu semnificație neprecizată)

	Criterii de diagnostic
1.	Proteină M < 3 g/dl
2.	Plasmocitoză medulară < 10%
3.	Absența afectării de organ (lipsa anemiei, hipercalcemiei, a proteinuriei Bence-Jones, a afectării renale sau leziuni osteolitice)
4.	Absența altei limfoproliferări maligne (limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică)

În mod surprinzător, rezultatele BOM nu au fost normale: țesut medular cu celularitate corespunzătoare vârstei, cu toate liniile prezente, dar izolat mici infiltrate limfoide nodulare interstițiale cu celule mici. Imunohistochimic, au fost identificate CD20+ în infiltratele limfoide, CD38+, CD3+ în rare limfocite și predominanța k + (k/λ = 3/1) în infiltratele limfoide. Aceste rezultate, alături de imunofenotiparea aspiratului medular (Tabelul 2), în completarea tabloului clinico-biologic, au susținut diagnosticul de **sindrom limfoproliferativ cronic de tip LLC/limfo-plasmocitoid cu gamapatie monoclonală IgG lambda stadiul I-II**. Diagnosticul a fost pus conform criteriilor de clasificare WHO din 2008 (5), iar stadializarea a fost realizată conform criteriilor RAI (6). Conform acestor criterii diagnostice, diagnosticul exact este de fapt de **limfom limfocitar cu celule mici (SLL, small lymphocytic lymphoma)**, o LLC fără limfocitoză periferică (reprezintă în fapt aceeași entitate).

TABELUL 2. Imunofenotipare aspirat medular

Neutrofile	28%	
Monocite	4%	
Limfocite	65%	CD38-, CD+low, CD43+, CD79b+/-, CD19+
Plasmocite	1,5%	CD19+, CD38+
Celule NK	1,7%	CD56+, CD3-
Celule T	24%	CD5+ CD3+

S-a inițiat tratament citostatic cu cortizonic și ciclofosamidă (o cură), fiind propusă pentru terapie biologică cu rituximab.

DISCUȚII

Ne aflăm așadar în fața unui caz de PR cu evoluție îndelungată, relativ refractară la tratament, care dezvoltă o boală limfoproliferativă cronică aparent benignă pentru care primește terapie imunosupresoare. Datele acestui caz ridică însă mai multe semne de întrebare sau direcții de discuție.

Cum explicăm apariția malignității?

Asocierea unei malignități și îndeosebi a uneia hematologice nu este extrem de frecventă în cazul PR, dar prevalența este mult ridicată față de populația generală. În cazul de față, cauzele apariției LLC ar putea fi datorate bolii reumatologice *per se*, tratamentul remisiv îndelungat sau ar putea fi pur și simplu o coincidență, având în vedere frecvența LLC-ului la persoanele vârstnice. PR ar putea fi o explicație plauzibilă, dacă ținem cont și de evoluția îndelungată a bolii, cu activitate moderată sau chiar înaltă, relativ non-responsivă la terapia de remisiune. În ceea ce privește tratamentul utilizat, pacienta a primit timp îndelungat MTX și, pentru o scurtă perioadă de timp, și tocilizumab. Dacă pentru acesta din urmă nu există încă date despre asocierea cu boli hematologice, pentru MTX există mai multe studii cu rezultate contradictorii, în special cele legate de apariția limfoamelor. Sunt mai multe studii (7-9) care demonstrează incidența crescută a malignităților hematologice, îndeosebi limfoame, fără a putea stabili însă vreo legătură de cauzalitate. Un singur studiu (10) susține un risc de 4,9 pentru grupul celor expuși la MTX, dar chiar și acesta ridică semne de întrebare legate de o posibilă sursă de eroare („confounding by indication“). Pe de altă parte, controlul activității bolii prin administrarea MTX-ului, poate scădea riscul apariției malignității („riscul neintervenției“).

Cum explicăm gamapatia monoclonală?

LLC/SLL este un tip de leucemie non-secretoare a celulei B, asociind într-o mare proporție hipogama-

globulinemie (peste 90% dintre cazuri). Cum se explică faptul că, în cazul nostru, pacienta a prezentat hipergamaglobulinemie, acesta fiind și indiciul care a dus mai departe la diagnosticarea sindromului limfoproliferativ? O primă explicație pornește de la ipoteza deja cunoscută și demonstrată atât *in vitro*, cât și *in vivo* (11) conform căreia limfocitele B din LLC/SLL inhibă limfocitele B sănătoase, împiedicându-le să mai secrete imunoglobuline. Există însă un subtip de celule B (CD38+), care a fost identificat și la pacienta noastră, care nu pot fi influențate de către limfocitele B tumorale, astfel încât acestea sunt responsabile de hipergamaglobulinemie. O a doua explicație pornește de la definiția LLC, care reprezintă o proliferare a limfocitelor aparent mature, „înghețate“ la un anumit stadiu de maturare. LLC „secretant“ apare atunci când are loc maturarea unei subpopulații de limfocite tumorale, care se diferențiază în plasmocite și secretă imunoglobuline. Cea de-a treia explicație ar putea fi transformarea limfomatoasă (sindrom Richter) care reprezintă o evoluție clonală a populației inițiale și asociază gamapatiemonoclonală, ca în cazul nostru, dar și deteriorare rapidă a tabloului clinic (mărirea adenopatiilor, splenomegalie, simptome tip B agravate, creșterea LDH), care însă nu se regăsește în cazul de față. Prin urmare, cea de-a treia ipoteză nu a fost luată în calcul, astfel că nu s-a efectuat nici biopsia ganglionară ce ar fi putut confirma diagnosticul.

Cum explicăm formațiunile toracice (elastofibroame)?

Cele două formațiuni toracice subscapulare au fost considerate ca elastofibroame în urma consultului oncologic, dar în lipsa biopsiei (refuzată în mod repetat de către pacientă), un diagnostic cert nu poate fi susținut. Determinările cutanate sunt extrem de rare în cazul LLC-ului, mai ales la cel la care predomină afectarea celulei B, însă la momentul actual nu putem exclude această ipoteză, la fel cum nu putem exclude și o potențială tumoră malignă asociată.

Cum explicăm indicația terapeutică?

LLC/SLL este o boală cu evoluție variabilă, de la forme lent-evolutive la forme rapid-fatale. Tratatamentul pentru LLC/SLL nu se indică pentru pacienții asimptomatici și/sau aflați în stadii precoce de evoluție a bolii ($R_{ai} < 3$, Binet A/B), fiind rezervat doar pentru stadiile avansate ($R_{ai} > 4$, Binet C) sau dacă avem de-a face cu o boală agresivă (accentuarea

simptomelor B, anemie sau trombocitopenie simptomatice, anemie hemolitică autoimună sau trombocitopenie nerresponsive la corticoterapie, limfocitoză în creștere, de peste două ori în șase luni, adenopatii și hepatosplenomegalie în creștere rapidă, infecții repetate). În cazul pacientei noastre, este vorba de o boală non-agresivă, asimptomatică, aflată în stadii precoce. De ce a primit totuși tratament? Trebuie avute în vedere particularitățile cazului, și anume faptul că este o formă de LLC secretantă și pacienta asociază și PR, astfel că terapia aleasă, rituximab, deși cu scheme diferite de administrare, este eficientă pentru ambele boli. Rituximabul, anticorp monoclonal anti CD20, utilizat cu succes inițial pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin, a fost folosit ulterior și pentru alte patologii (boli hematologice – limfoame, leucemii, mielom multiplu, boli autoimune – PR, lupus, vasculite, anemie hemolitică autoimună, sindrom Sjögren, scleroză multiplă și chiar în transplantul renal), fiind aprobat pentru PR în 2007 și pentru LLC în 2010.

Care sunt particularitățile cazului?

1. Asociere rară PR – boală hematologică (LLC).

Dacă pentru limfoame se știe că au o incidență crescută în PR, existând numeroase studii, pentru LLC datele nu sunt la fel de multe. Este demonstrată o incidență mai mare, de 4/1.500 (12) sau 4/1.000 (13), față de populația generală (0.2/1.000). Alte informații mai pot fi găsite doar în raportări de cazuri.

2. Formă rară de LLC – forma secretantă, cu gamapatie monoclonală IgG lambda.

Subtipul secretant este rar, apare la 5-10% dintre cazurile de LLC.

3. Tratatamentul se adresează ambelor boli (PR și LLC).

Până în prezent se cunosc câteva cazuri de PR asociind limfom non-Hodgkin tratate cu succes cu rituximab, la care s-a obținut remisiunea ambelor boli (14). Mai există un singur caz în literatură în care un pacient cu PR și LLC a dezvoltat pe parcurs un limfom non-Hodgkin pentru care a primit tratament cu rituximab (15). Nu există însă niciun caz doar cu PR și LLC care să fi primit agentul anti CD20.

Din câte cunoaștem, este singurul caz raportat de PR asociind LLC cu gamapatie monoclonală și singurul caz de PR cu LLC care primește rituximab pentru această dublă patologie.

BIBLIOGRAFIE

1. **Spector T.D.** Rheumatoid arthritis *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16(3):513-517.
2. **Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et. al.** Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 1 January 2014 vol. 73 no.1 62-68.
3. **Thomas et. al.** Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions *Int J Cancer* 2000; 88:497-502.
4. **Baecklund et. al.** Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B cell lymphoma *Arthritis Rheum* 2003; 48:1543-50.
5. **Muller-Hermelink, Montserrat, Catovsky et al** WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphom (World Health Organization Classification of Tumours, Lyon), 2008; 180-2.
6. **Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P. et. al.** Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia *Blood* 1975; 46:219.
7. **Moder et. al.** Hematologic malignancies and the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Am J Med* 1995; 99:276-81.
8. **Mariette et. al.** Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France *Blood* 2002; 99:3909-15.
9. **Wolfe et. al.** Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients *Arthritis Rheum* 2004; 50:1740-51.
10. **Franklin et. al.** Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis *Ann Rheum Dis* 2006; 65:617-22.
11. **Sampalo, Navas, Medina et. al.** Chronic lymphocytic leukemia B cells inhibit spontaneous Ig production by autologous bone marrow cells: role of CD95-CD95L interaction *Blood*; 2000 96(9):3168-3174.
12. **Taylor H.G., Nixon N., Sheeran T.P. et. al.** Rheumatoid arthritis and chronic lymphatic leukaemia *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7(5):529-32.
13. **Voulgari P.V., Vartholomatos G., Kaiafas P. et. al.** Rheumatoid arthritis and B-cell chronic lymphocytic leukemia *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(1):63-5.
14. **Edwards J.C., Cambridge J., Leandro M.J. et. al.** Sustained improvement in rheumatoid arthritis following B lymphocyte depletion *Arthritis Rheum* 2000; 43(suppl)1950.
15. **M. Stewart, V. Malkovska, J. Krishnan et. al.** Lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis receiving methotrexate treatment: successful treatment with rituximab *Ann Rheum Dis* 2001; 60:892-893.