

Ph+ ALL őssejt átültetés utáni recidívája

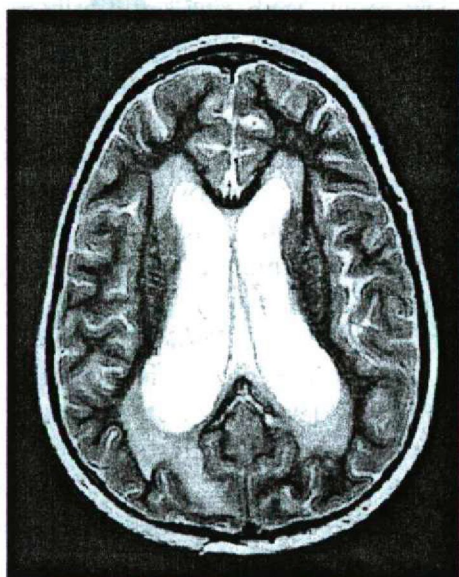
Dr. Szűcs Dániel, dr. Kaizer László, dr. Bartyik Katalin
Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum
Gyermekegyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Centrum,
Patológiai Intézet, Szeged

Előadásunkban egy, a klinikánkon kezelt Philadelphia kromoszóma pozitív (Ph+) akut limfoid leukémiás (ALL) betegünk késői típusú recidívájának esetét szeretnénk bemutatni.

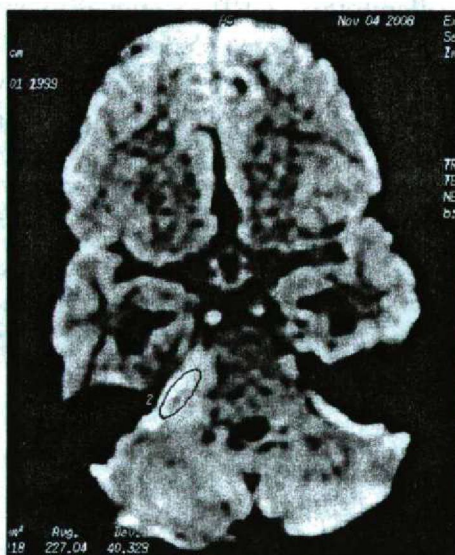
Betegünk első felvételére 2005. július közepén került sor, akkor leukocytosis (fvs: 110 G/l), nyaki lymphadenomegalia, thrombocytopenia miatt került kivizsgálásra. Csontvelői vizsgálata akut limfoid leukémiát (ALL) igazolt, Philadelphia kromoszóma pozitivitással (Ph+), BCR-ABL génátrendeződéssel. A diagnózis felállítása után kezelését az ALL IC-BFM 2002 HighRisk protokollnak megfelelően kapta. A csontvelői remisszió elérése után 2005. 11. 28-án a Budapesti Transzplantációs Intézetben testvérdonoros őssejt transzplantáció történt. A beavatkozás után súlyos bőrtünetek képében graft-versus-host disease alakult ki. További gondozása a Szt. László Kórházban történt, közel két évig nem találkoztunk a betegünkkel.

2008. november elején sürgősségi átvételét kérték a bajai kórházból hydrocephalus miatt. Egyre erősödő és kifejezettebbé váló tünetei június óta jelentkeztek: hangulatváltozás, depresszió, ami miatt pszichiátriai gondozásba is vették, majd kóros hízás alakult ki, collaptiform roszszullétek jelentkeztek, fejfájásra panaszkodott. Akut roszszullétét megelőzően rövid idővel jobb oldali n. facialis és oculomotorius paresis alakult ki, többször hányt. Átvételének reggelén még pszichiáteréhez mentek; kérte sürgős neurológiai vizsgálatát.

Felvétele után sürgősséggel koponya MRI vizsgálatot készítettünk, melyen jól körülírt térfoglaló folyamat nem látszódott. Feltűnő volt azonban az oldalkamrák tágulata, és a jobb oldali kisagy-híd szögletben látható aktivitásfokozódás a diffúzió súlyozott felvételen, ami toxikus ödéma jelenlétére utal. Idegsebészeti konzílium történt, amely után dehidrálni kezdtük és ventriculo-peritonealis (VP) shunt beültetésére került sor. Liquorának citológiai vizsgálata során atípusos, blaszt jellegű sejteket találtunk. Csontvelő mintavétel történt, amely fluoreszcens in-situ hibridizációs (FISH) és reverz-transzkriptáz polimeráz láncreakciós (RT-PCR) módszerrel a magvas sejtek 33,7%-a volt recipiens, a sejtek 57%-ban lehetett a BCR-ABL génátrendeződést kimutatni.



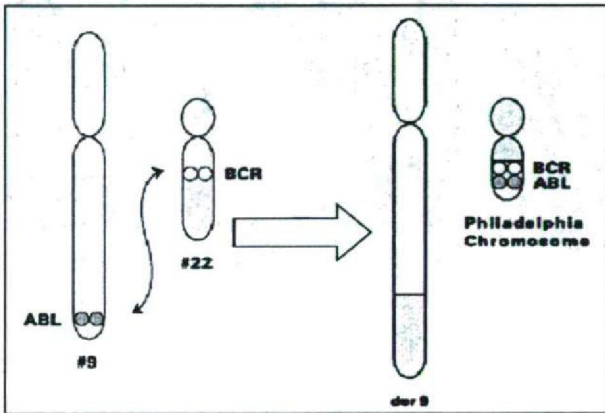
Az MRI felvételen oldalkamrák tágulata, a csúcsi részeken liquor kilénéssel látható



A diffúzió súlyozott felvételen jelölten látható a toxikus ödéma

A késői típusú recidíva diagnózisának felállítása után kezelését ALL-REZ BFM 95 recidíva protokoll szerint kezdtük el. Kétnaponta lumbálpunkciót végeztünk, intratekálisan metotrexátot, Ara-C-t és prednisonont adtunk, addig, amíg a liquor flow-citometriás vizsgálatával már nem tudtuk a leukémiás sejtek jelenlétét kimutatni. A protokoll F1 blokkját jól tűrte, kielégítő állapotban hétvégére hazaengedtük, ahol kifejezett állapotrosszabbodás alakult ki: nyákos, véres székletürítés, láz lépett fel.

Osztályunkra súlyos, szepsztikus állapotban érkezett vissza, infekciós paraméterei kifejezetten emelkedettek voltak (CRP: 400 mg/l, PCT: 32 ng/ml). A gáttájékán felmaródás, hámphány alakult ki. Folyadékpótlást kezdtünk, elektrolit eltéréseit korrigáltuk, széles spektrumú antibiotikus majd antimikotikus kezelést indítottunk (Zinacef, Fortum, Dalacin, Fungisone). Vizeletürítési zavar miatt hólyag katétert helyeztünk fel, majd generalizált ödéma miatt furosemidet adtunk, folyadék bevitelét megszorítottuk. A hasi ultrahang vizsgálata során gyulladt, vaskos falú beleket láttunk. Többször kellett albumint, friss fagyasztott plazmát, vörösvértest és vérlemezke pótlást adnunk. Táplálhatatlansága miatt parenterális táplálást indítottunk, nagy fájdalmait ópiáttal csillapítottuk. CRP szintjének emelkedése miatt többszöri antibiotikum váltás (Meronem, Vancomycin, Klion) történt, amely után gyulladós markerei csökkenni kezdtek, leukocytosis, balra tolt vérkép alakult ki. Állapota azonban fokozatosan tovább rosszabbodott, málnaszélé szerű széklet jelent meg, fájdalmai fokozódtak, neurológiai státusza is romlott, látásvesztés, tudatállapot beszűkülés alakult ki, gyulladós és infekciós paraméterei ismét emelkedtek. A VP shunt punkciójából nyert liquorból kóros sejtet mindezek ellenére sem tudtunk kimutatni. A rendkívül széleskörű terápia ellenére betegünket elvesztettük.



A Philadelphia kromoszóma első leírása 1960-ból, Peter Nowell-től (University of Pennsylvania School of Medicine) és David Hungerfordtól (Fox Chase Cancer Center's Institute for Cancer Research) származik. A kromoszóma létrejötté egy reciprok transzlokáció

következménye: $t(9;22)(q34;q11)$, amelynek eredményeképpen egy fúziós gén jön létre: *BCR* (breakpoint cluster régió)-*ABL* (Abelson). Mivel a *BCR* génen a töréspont változó helyen van, ezért a géntermék is változó méretű lesz, ezek jelölése: $p230^{Bcr-Abl}$, $p210^{Bcr-Abl}$, és $p190^{Bcr-Abl}$ (protein, kDa). Gyermekkori Ph+ ALL-ben az esetek 90%-ban $p190^{Bcr-Abl}$ a géntermék. A transzlokáció jelentősége, hogy a képződő fehérje tirozin-kináz aktivitással rendelkezik, és többek között szerepet játszik a DNS

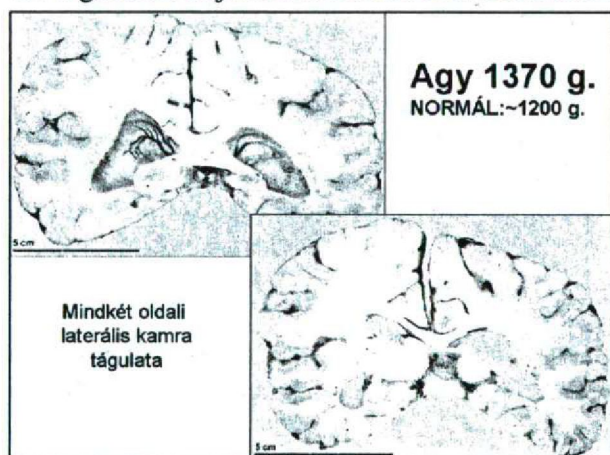
javításban, az apoptózisban, a myelopoiesisben, adhéziós proteinek működésének befolyásolásában, és direkt hatású növekedési faktor. Ennek következtében fokozódik a sejtnövekedés és osztódás, a mutagenézis. A transzkriptumok kimutatása RT-PCR módszerrel lehetséges.

Terápiás lehetőségként a testvérdonoros őssejt transzplantáció és tirozin-kináz inhibitor adása jön szóba. Ez utóbbi, az imatinib mesylate (Glivec, Gleevec) jelentősége egy BFM munkacsoport vizsgálat szerint gyermekkori ALL-ben szignifikáns javulást nem hoz, valószínűleg az eltérő méretű géntermékek miatt.

A Philadelphia kromoszóma jelentősége, hogy a gyermekkori ALL-ek 3–5%-a Ph+. Ezekben az esetekben a betegség mortalitása 70–75%-os.

2008. 12. hó 19-én került sor a gyermek pathologiai vizsgálatára. Felmerülő kérdések: *az alapbetegség recidívája, a központi idegrendszeri érintettség mértékének megítélése, esetleges társuló agyi tumor kizárása* voltak.

Külvizsgálat során közepesen fejlett, kissé pastosus kisgyermeknél külvizsgálattal testszerte depigmentált területek voltak megfigyelhetők. Az inguinalis hajlatban emellett bullosus bőrelváltozás volt.



A koponya megnyitáskor kórosat nem észleltünk. Az agy vizsgálatára formalinfixálást követően került sor. A formalinfixált agy 1370 g tömegű, gyrizáltsága megtartott, a kisagyi tonsillákon beékelődésre utaló jeleket nem azonosítottunk. Féltekei aszimmetria nem látható. A korongolt

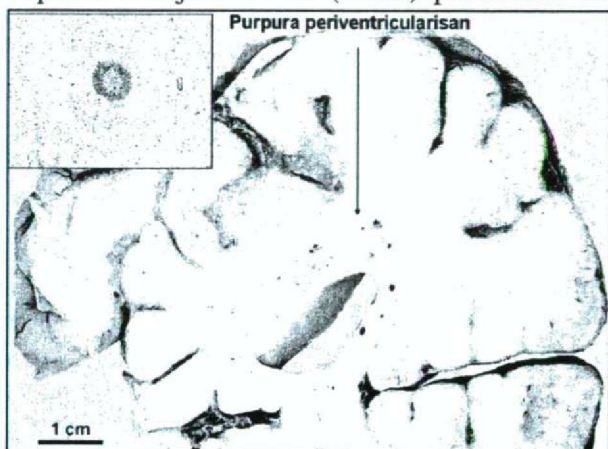
metszlapokon mindkét oldali laterális kamra tágulatát lehet megfigyelni, a III. agykamra tágulatával, mely mellett periventriculáris localisatióban purpuriform, mm-es nagyságú bevérzések figyelhetők meg a parenchymában.

További elváltozást, esetleges göcos térfoglalást nem észlelni. A nyúltvelő, híd területén korongolt metszlapokon kóros elváltozást nem

észleltünk. Kimetszések történtek a féltekékből, hídból, reprezentatív területekből.

Szövettan leírás

Az agyállományból származó szöveti metszetekben periventriculáris localisatióban, részben a makroszkópos képet támogatóan mikroszkópos vérzések láthatók perivasalisan purpurára utalva, mely mellett az ereket kísérően illetve a meninxen is, tömegében lehet kereksejtekből álló infiltratumot megfigyelni. A sejtek immunfenotipizálása történt, melynek kapcsán a sejtek CD10 (Kalla) pozitívnak bizonyultak, L26-tal néhány



reaktívnek vélhető B sejt mutatott pozitivitást. A látott kép az alapbetegség meningeális és agyi manifesztációját támogatja.

Preventricularis localisatióban purpuriform, mm-es nagyságrendű vérzések a parenchymában

A mellkas megnyitásakor minimális szalmasárga folyadék látható, a tüdők együttes tömege 655 g. Mindkét tüdő oedemás tapintatú, a tüdőállományban gócos térfoglalás nem látható. Subpleuralisan pontszerű bevérzéseket lehet megfigyelni. A bronchusok, bronchiolusok nyákkal kitöltöttek.

A tüdőállományból származó számos kimetszésben az interalveolaris septumok kiszélesedése figyelhető meg, tüdő-oedemával, mely mellett macrophagok proliferatioja látható, azonban esetleges gennyes beolvadásra utaló jeleket nem észleltünk. Helyenként vastos hyalin membrán is az alveoláris térben, illetve bronchiolusokban azonosítható

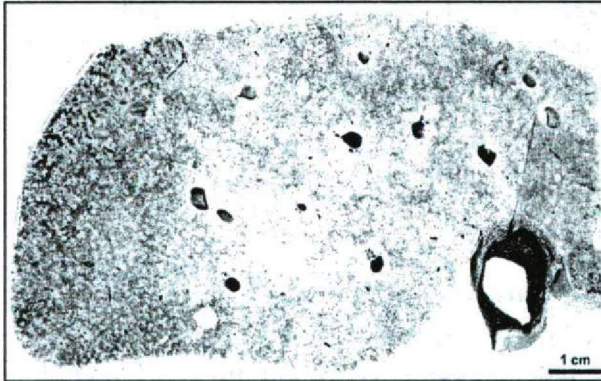
A trachea, garat, gégeképletek kóros elváltozást nem hordoznak. A nyaki szervek is anatómiai viszonyokat mutatnak, néhány megnagyobbodott nyirokcsomót találtunk, ezekből szövettani vizsgálat folyamatban.

A szív 160 g tömegű, a coronariák feltárhatóak. Az állomány petyhüdt, esetleges kóros elváltozást, fejlődési rendellenességet nem látni, metszlapon kóros nem azonosítható.

A szívből származó metszetekben helyenként contractios csíkok képződésével jellemezhető ischaemiás területek voltak megfigyelhetők. A rekessi kimetszésben is egy légzés elégtelenséggel összefüggésbe hozható contractios csíkképződést azonosítottunk

A hasüreg megnyitásakor kissé disztendált beleket lehet látni, melyek felszínén esetleges purulens izzadmány nem azonosítható, részben formált széklet töltötte ki a beleket, ugyanakkor a vastagbél, a rectum területén már megfigyelhető volt néhány ulceratív elváltozás, ugyanakkor a sigma és vastagbél és a rectum területén nagy területekben a nyálkahártya ulceratioja, helyenként a muscularis mucosae-ig terjedő fissura képző gyulladásos infiltratum volt látható, mely kép egy pseudomembrán képződéssel jellemezhető colitisnek felel meg.

A máj 1400 g, zsírfényű, szakadékony parenchymájú. Az epehólyag kőmentes, epeelfolyás szabad. A pancreas mirigyes szerkezetű, kóros elváltozás nélkül. Szövettani leírás: A májban részben a sinusoidok pangással összefüggő kiszélesedése, centrilobularis nagycseppes zsíros degeneratio, cholestasis együttesen figyelhető meg, mely mellett epéutvesztést nem észleltünk, átépülés, esetleges fibrosus expansio nem



volt látható a portális terekben. Mikroszkópos góccokban neutrophilekből álló gennyes, microabscessusok voltak a parenchymában megfigyelhetők.

Máj: pangás és abscessusok (1400 g)

A gyomor nyálkahártyája kissé elvékonyodott.

Az urogenitális rendszer vizsgálatakor a vesék együttes tömege 195 g, shock vesére jellemző képet mutatnak, a vizeletelfolyás szabad, kóros elváltozást nem észlelni. A lép 65 g tömegű, tokja feszes, állományában számos szürkésfehér gennyszerű tartalommal kitöltött mikroszkópos méretű elváltozás figyelhető meg. Szövettani vizsgálat folyamatban. Kismencedei szervek: A Douglas-térben lehet megfigyelni purulens exudatu-

mot, mely mellett a húgyhólyag kóros elváltozástól mentes. A csontvelő közepes cellularitású, vizsgálata folyamatban.

Kórboncolási diagnózis

1. Acut lymphoid leukaemia (Philadelphia chromosoma pozitív).
2. Csontvelő transplantatio utáni állapot.
3. Klinikailag leírt, Graft Versus Host Disease utáni állapot.
4. Peritonitis circumscripta. 5, Pseudomembranosus colitis.
6. Oedema pulmonum.
7. Degeneratio parenchymatosa organorum internorum.
8. Mikroszkópos abscessusok a lépben, illetve a májban.
9. Meningealis infiltratio, az agy perivascularis leukaemiás infiltratiójától kísérve.
10. Purpura cerebri.

A vékonybelekből, gyomorból származó kimetszésben kórosat nem láttunk. Továbbiakban a kismedencéből származó kimetszésekben is helyenként megfigyelhető volt a Douglas területén neutrophilek accumulatioja, localisált peritonitisnek a fennálltára utalva. A bőrből származó kimetszésben a makroszkóposan depigmentált és pigmentált terület határáról származó területekben megfigyelhető volt helyenként a papillaris és reticularis dermis sclerosisa bőrfüggelék vesztéssel, mely összhangban áll egy chronicus Graft Versus Host Disease-vel, azonban aktivitási jeleket nem látni. A veséből származó kimetszésben pangás volt megfigyelhető, további kórosat nem észleltünk. A csontvelőből származó metszetekben, arányaiban megtartott kiérő csontvelő haemopoiesis volt látható, sejtalakok reductiojával, azonban esetleges blastos infiltratumot jelen esetben nem észleltünk.

Epicrisis

2005. július közepén került a kisgyermek felvételre leukocytosis, nyaki lymphadenomegalia, thrombocytopenia miatt. Az elvégzett vizsgálatok acut lymphoid leukaemia Philadelphia pozitív variánsának a fennálltát igazolták. Ezt követően kezelés, majd csontvelő transplantatio történt, ahol őssejt transplantatiót végeztek (Szent László Kórház). Ezt követően Graft Versus Host betegségre tekintettel fototerápiában részesült. A közben kialakuló egyéb tünetek alapján neurológiai betegség lehetősége is felvetődött, jelenleg 2008. novemberében hydrocephalus miatt került felvételre, ventricolo-peritoneális shunt került kialakításra. A mintavétel kapcsán már a liquorban blaszt sejteket láttak, melyek az alapbetegség recidíváját támogatják. Tüneti terápiát kapott, a fájdalomcsillapítás mel-

lett, mindemellett alapbetegsége jelentős javulást nem mutatott, s jelen felvételének 16. napján hunyt el.

A pathologiai vizsgálat kapcsán tüdő oedemát, a parenchymás szervek degeneratív elváltozását észleltük, shock vesékkal, egészében egy sepsisre utaló tünetekkel. A szövettani vizsgálat a makroszkópos észleleteket kiegészítette, a meningeális infiltrációt, illetve a parenchyma érintettségét támogatta. A tüdőben pangást, a szívben ischaemiás jelenségeket észleltünk, a májban, lépben microabscessusokat tartalmazó góccokat lehetett megfigyelni, csontvelőben az alapbetegség recidíváját jelen fázisban nem láttuk, a vastagbél, illetve rectum területén lehetett egy pseudomembranosus colitisnek megfelelő képet azonosítani.

Diagnózisok: A halálhoz közv. vezető bet.: A4191 Septicaemia többszervi elégtelenség.

A fentire vezető megelőző bet.: C9100 Heveny lymphoblastos leukaemia.

A halál alapjául szolgáló bet.: C9100 Heveny lymphoblastos leukaemia.