

KRYPTOKOKÓZA U NEMOCNÉHO S PROGREDUJÍCÍ CHRONICKOU B-LYMFATICKOU LEUKÉMIÍ

MUDr. Ladislav Slováček^{1,2}, prof. MUDr. Ladislav Jebavý, CSc.^{1,2}, MUDr. Oldřich Šíroky²,
MUDr. Jaroslav Cerman, Ph.D.², MUDr. Pavel Žák, Ph.D.², MUDr. Petra Benešová³,
RNDr. Pavel Buchta⁴, MUDr. Martin Blažek², MUDr. Birgita Slováčková, Ph.D.⁵, MUDr. Jan M. Horáček, Ph.D.^{1,2}

¹Katedra válečného vnitřního lékařství Fakulty vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

²II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie FN a LF UK, Hradec Králové

³Fingerlandův patologický ústav FN a LF UK, Hradec Králové

⁴Ústav klinické mikrobiologie FN a LF UK, Hradec Králové, ⁵Psychiatrická klinika FN a LF UK, Hradec Králové

Autoři uvádějí kazuistiku kryptokokózy u nemocného s progredující chronickou B-lymfatickou leukémií.

Interní Med. 2006; 3: 135–137

Úvod

Chronická B-lymfatická leukémie (B-CLL) je níže agresivní (maligní) lymfoproliferativní onemocnění vznikající na podkladě proliferace klonálních, maligně transformovaných vyzrálých B lymfocytů (1, 2, 9, 16). Tento typ leukémie je nejčastější leukémií dospělých v Evropě a Severní Americe, (30–40 % všech leukémií) (13). Její incidence v Evropě je 3/100 000, 2× častěji se vyskytuje u mužů v porovnání se ženami a zpravidla se vyskytuje u osob starších 50 let (1, 2, 9, 13). V **etiologii** B-CLL se pravděpodobně uplatňují lymfotropní viry inhibující apoptózu v napadené B buňce. Diskutuje se i o úloze Epstein-Barrové viru a bovinního herpes viru (BHV-4), které indukují v B buňkách produkci antiapoptického proteinu Bcl-2. V úvahu připadají i adenoviry (E=1B55kDA) a papilomaviry inhibující antiapoptický gen p53 (11, 13). Vliv záření či chemických látek v etiopatogenezi B-CLL nebyl prokázán (13). **Klinický obraz** B-CLL se vyznačuje dlouhým, až desítky let trvajícím asymptomatickým obdobím. V tomto období je jediným symptomem nemoci lymfocytóza v periferní krvi a kostní dřeni (1, 2). B-CLL je klasifikována dle NCI-WG (jedná se o modifikaci dřívějších klasifikací dle Raie a Bineta) na: 1. B-CLL s nízkým rizikem: pouze lymfocytóza v periferní krvi (medián přežití cca 14 let), 2. B-CLL se středním rizikem: lymfocytóza v periferní krvi a zvětšení lymfatických uzlin či sleziny / jater (medián přežití cca 8 let), 3. B-CLL s vysokým rizikem: lymfocytóza v periferní krvi spolu s anémií (hemoglobin <100 g/l) nebo s trombocytopenií (počet trombocytů <100 000/ml) (medián přežití cca 4 roky) (11, 13). **Diagnóza** B-CLL je prováděna v souladu s protokolem NCI-WG dle následujících kritérií: 1. lymfocytóza v periferní krvi (absolutní počet lymfocytů 5000/ml), 2. jedná se o malé, zralé lymfocyty s imunofenotypem B1 (CD5+ B buň-

ky). Charakter B buněk určuje pozitivita CD19+ a/ nebo CD20+ či CD23+. Monoklonalitu těchto buněk potvrzuje buď kappa či lambda řetězců imunoglobulinů, přičemž exprese povrchových imunoglobulinů je u B-CLL nižší (11, 13). **Strategie léčby** chronické B-lymfatické leukémie vychází z toho, že se jedná o konvenčním způsobem nevyléčitelné onemocnění (1, 2, 9). Léčba je indikována při aktivaci procesu, která je charakterizována: váhový úbytek 10 % v posledních 6 měsících, nechutenství, teploty, noční poty, insuficience dřeňové krvetvorby, autoimunní hemolytická anémie či idiopatická trombocytopenická purpura rezistentní na léčbu glukokortikoidy, progresivní lymfadenopatie a zvýšení počtu lymfocytů během 2 měsíců o 50 % (11, 13). Je zaměřena na indukci apoptózy v B-CLL buňkách, účinné jsou zejména glukokortikoidy, z cytostatik chlorambucil, nově fludarabin, cladribin, pentostatin a mitoxantron (13). Zkouší se i léčba imunobiologická, tj. transplantace krvetvorných buněk u nemocných mladších 50 let, využívají se též některé monoklonální protilátky (zejména anti-CD20, anti-CD40) (13). Medián přežití nemocných s chronickou B-lymfatickou leukémií se pohybuje v závislosti na typu B-CLL mezi 4–14 lety. Je zaměřena na indukci apoptózy v B-CLL buňkách. Účinné jsou zejména glukokortikoidy, z cytostatik chlorambucil, fludarabin, cladribin, pentostatin a mitoxantron (13). Zkouší se i transplantace krvetvorných buněk a monoklonální protilátky (anti-CD20, anti-CD40) (13). Průměrná doba přežití nemocných s chronickou B-lymfatickou leukémií, pokud byla diagnostikována v iniciační fázi, je 8–10 let (1, 2, 16). Prognostický význam u B-CLL má stanovení chromozomálních aberací metodou FISH (fluorescenční in situ hybridizací). Významné jsou například delece 11q23, trisomie 12 apod. S horší prognózou je také spojen nález mutace genu p53 (11).

Chronická B-lymfatická leukémie je jednou z příčin rozvoje sekundárního imunodeficitu v důsledku poklesu aktivity protilátkové imunity – hypogamaglobulinémie a poklesu aktivity T-buněčné imunity. Poškození imunitního systému zahrnuje časté infekty, obvykle oportunní a recidivující respirační infekty (bakteriální, virové, plísňové apod.) (9, 15).

Vlastní pozorování

74letý muž.

Anamnesticky

V červnu roku 2000 byla diagnostikována chronická B-lymfatická leukémie – stadium 0 dle Raie. V období června 2000 až července 2001 nebyla pacientovi nasazena hematologická terapie, pouze dispenzarizace. V období srpna 2001 byla zaznamenána progresivní lymfocytóza, v terapii byl podáván chlorambucil v dávce 10 mg denně. Od září 2001 byl vysazen pro pancytopenii, v terapii nasazen Prednison v dávce 10 mg. V březnu roku 2002 byl diagnostikován generalizovaný zevní (krční, axilární, inguinální) a abdominální uzlinový syndrom, v terapii nasazen Cyklofosfamid v dávce 50 mg denně, ponechán stávající Prednison v dávce 10 mg denně. Tato léčba byla ponechána za kontrol krevního obrazu do června roku 2004.

V roce 1998 diagnostikována ischemická choroba srdeční, v lednu roku 1999 proveden aortokoronární bypass na ramus interventricularis anterior. V roce 1998 byla diagnostikována hyperlipidémie, v terapii byl nasazen statin (atorvastatin 20 mg denně). Týž rok byl diagnostikován diabetes mellitus II. typu na intenzifikovaném inzulinovém režimu.

Nynější onemocnění

10. 11. 2004 byl pacient neurologicky přešetřen na doporučení obvodního lékaře pro cca 1 mě-

síc trvající bolesti hlavy doprovázené změnou chování (ztráta zájmu o své okolí, nepřiměřená reakce na bolestivé podněty, změna osobnosti, výpadky paměti), nezvracel, apatický, unavený, v nedávné době (cca před 2 týdny) prodělal herpes labialis. Ze závěru neurologického vyšetření vyplývá: CT vyšetření mozku negativní, cefalea, pozvolna progredující apaticko-abulický syndrom, diferenciálně diagnosticky nutno zvažovat neuroinfekci. Doporučeno přešetření pacienta na infekční klinice pro suspektní neuroinfekci. **10. 11. 2004** infekto-logicky přešetřen se závěrem: bez známek akutní neuroinfekce. Doporučeno: interní, respektive hematologické vyšetření. **10. 11. 2004** hematologicky přešetřen se závěrem: 1. hospitalizace nemocného na II. interní klinice – Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Hradec Králové v červnu roku 2004 pro febrilní stav s cefaleou nejasné etiologie, anamnesticky a posléze i objektivně herpetická infekce, vyloučena akutní neuroinfekce (lumbální punkce – cytologické, biochemické a kulturační vyšetření – vše negativní, CT vyšetření mozku negativní). Z laboratorních výsledků: lymfocytóza $40,8 \times 10^9/l$, trombocytopenie $80 \times 10^9/l$, hyponatrémie 127 mmol/l, ostatní parametry v normě. Diagnosticky uzavřeno jako progredující apaticko-abulický syndrom, vyloučena akutní neuroinfekce, dle CT vyšetření mozku není ložiskový proces. Doporučena kontrola v hematologické ambulanci dne 11. 11. 2004. Dále doporučeno vyloučit event. progresivní multifokální leukoencefalopatii u imunokompromitovaného nemocného, objednáno MRI vyšetření mozku s kontrolou s výsledkem MRI vyšetření dne **18. 11. 2004**. Vzhledem k progresi výše uvedených obtíží doporučena hospitalizace pacienta k dovyšetření a léčebné intervenci. Diferenciálně diagnosticky nutno vyloučit: 1. progresivní multifokální encefalopatii, 2. neuroinfekci a 3. progresi základního onemocnění včetně možné infiltrace centrálního nervového systému.

Subjektivní potíže: v popředí obtíží narůstající celková únava a svalová slabost, alterace psychického stavu – dezorientace časem, místem i osobou, snížené psychomotorické tempo, změna emočního prožívání, povahové změny, výpadky paměti, zvýšená reakce na bolestivé podněty (údaje objektivizovala manželka pacienta).

Objektivní fyzikální nález při přijetí

Pacient byl anxiózně depresivně laděný, brady-psychický, měl snížené psychomotorické tempo, dysartrie, nelze navázat kvalitní verbální kontakt, není schopen podat validní anamnestické údaje, hypohydratován, s bledým kožním kóřem, uzlinový syndrom submandibulárně a axilárně do 1,5 cm, uzliny v obou tříslech do 1 cm, exkorie blíže neurčené

etiologie v oblasti bederní páteře. Ostatní interní fyzikální nález byl v normě.

Laboratorní vyšetření

Výsledky laboratorních, pomocných a zobrazovacích vyšetření jsou uvedeny v průběhu hospitalizace. V tabulkách 1 a 2 jsou přehledně uspořádány výsledky cytologického a biochemického vyšetření mozkomíšního likvoru.

Průběh hospitalizace

18. 11. 2004 pacient přijat k hospitalizaci na II. interní kliniku – Oddělení klinické hematologie k dovyšetření a léčebné intervenci pro suspektní neuroinfekci a progresi chronické B-lymfatické leukémie s infilrací centrálního nervového systému. Iničiálně byla u pacienta provedena diagnostická lumbální punkce, cytologicky verifikována nádorová meningeomatóza. **20. 11. 2004** provedeno vyšetření magnetickou rezonancí mozku (dále jen MRI) verifikující difúzní mozkovou atrofii s obrazem leukoaraiózy, obraz nesvědčí pro progresivní multifokální leukoencefalopatii. **22. 11. 2004** pacient neurologicky přešetřen se závěrem: 1. progredující apaticko-abulický syndrom, prefrontální syndrom, horní meningeální syndrom, suspektní nádorová infiltrace mening dle likvoru, MRI mozku nepotvrzena, 2. febrilní stav nejasné etiologie, centrální příčina nepravděpodobná. **24. 11. 2004** pacient meningeální, provedena kontrolní lumbální punkce, cytologicky verifikovány maligní buňky, imunofenotypizačně byl potvrzen maligní klon buněk, kulturační vyšetření negativní včetně kulturačního vyšetření na plísni, vyšetření na borellie negativní. Intrathékálně aplikován Hydrokortison v dávce 50 mg. **24. 11. 2004** kompletace dalších vyšetření, tj. vyšetření polymerázovou řetězovou reakcí (dále jen PCR) na cytomegalovirus a virus Epstein-Barrové – obojí negativní, vyšetření elektroimunoanalýzou (dále jen ELISA) na *borellia burgdorferi* negativní, ELISA na *toxoplasma gondii* IgG

pozitivní (2,869), IgM negativní. **26. 11. 2004** kontrolní lumbální punkce, likvor mikroskopicky negativní, kulturačně ojedinělé kvasinky blíže nezařazené – nelze vyloučit kontaminaci likvoru. Kulturační nález v likvoru konzultován s infekcionista, doporučeno preventivní systémové zajištění pacienta flukonazolem v dávce 200–600 mg denně. Pacient zajištěn flukonazolem v dávce 600 mg a empiricky širokospektrým antibiotikem, tj. Tazocinem v dávce 4,5 g 3x denně. Pro nově vzniklou febrilní špičku provedena kontrolní kulturační vyšetření včetně hemokultur – vše negativní. **1. 12. 2004** byla provedena kontrolní lumbální punkce, mikroskopicky likvor negativní, kulturačně byl verifikován *Cryptococcus neoformans*, ponechána stávající terapie flukonazolem v dávce 600 mg denně a piperacilen s tazobactamem (Tazocin) v dávce 4,5 g 3x denně, intrathékálně aplikován Methotrexat v dávce 12 mg z důvodu suspekce na progredující CNS infilraci při B-chronické lymfadenóze a Hydrokortison v dávce 50 mg. **7. 12. 2004** byl pacient meningeální, provedena kontrolní lumbální punkce, mikroskopicky kvasinky, kulturačně 10 kolonií *Cryptococcus neoformans*. Intrathékálně byl aplikován Methotrexat v dávce 12 mg, Dexona v dávce 4 mg a Amfotericin B v dávce 0,05 mg. V systémové terapii byl na doporučení infekcionisty vysazen flukonazol, nově nasazen Amfotericin B v dávce 50 mg denně. **10. 12. 2004** byla provedena kontrolní lumbální punkce, mikroskopicky kvasinky, kulturačně >10 kolonií *Cryptococcus neoformans*. Intrathékální aplikace ve stejném složení jako 7. 12. 2004. **14. 12. 2004** pacient meningeální, provedena kontrolní lumbální punkce, mikroskopicky kvasinky, kulturačně >10 kolonií *Cryptococcus neoformans*. Intrathékální aplikace ve stejném složení jako 07. a 10. 12. 2004, v systémové terapii navýšena dávka Amfotericinu B na 75 mg denně. **17. 12. 2004** pacient febrilní, kulturačně v moči *Pseudomonas aeruginosa*, cílená změna antibiotické terapie. Vzhledem k progresi trombocytopenie (pokles z $55 \times 10^9/l$ na 11

Tabulka 1. Přehled výsledků cytologického vyšetření (likvor – buňky) mozkomíšního likvoru

Datum	18. 11. 2004	07. 12. 2004	10. 12. 2004	14. 12. 2004	16. 12. 2004	18. 12. 2004
Segmenty	52/3	17/3	2/3	2/3	0/3	2/3
Lymfocyty	114/3	13/3	36/3	15/3	15/3	19/3

*referenční rozmezí seg. 0/3, lymfo 0–4/3, ery 0

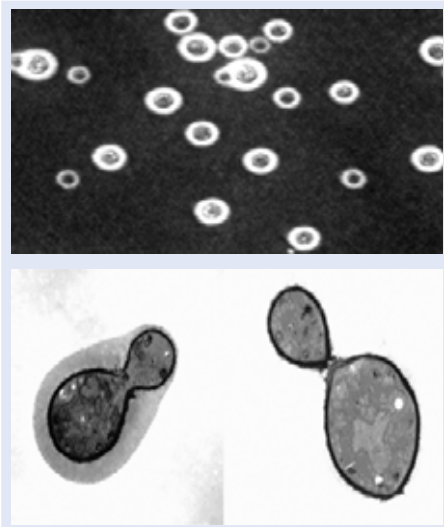
Tabulka 2. Přehled výsledků biochemického vyšetření mozkomíšního likvoru

Datum	18. 11. 2004	07. 12. 2004	10. 12. 2004	14. 12. 2004	16. 12. 2004	18. 12. 2004
Glukóza	1,96	1,66	3,98	4,12	3,34	3,55
Chloridy	110	107	116	117	119	124
Bílkovina	1,2	0,8	0,68	0,6	0,44	0,39
Laktát	5,7	4,5	4,2	4,0	3,5	3,9
Laktátdehydrogenáza	0,92	0,97	0,92	1,01	1,33	1,03

Výsledky biochemického vyšetření mozkomíšního likvoru jsou uváděny v mmol/l.

*Výsledky glukózy, chloridů a laktázy jsou uvedeny v mmol/l, výsledky laktátdehydrogenázy jsou uvedeny v $\mu\text{kat/l}$, výsledky bílkoviny jsou uváděny v g/l

Obrázek 1 a 2. *Cryptococcus neoformans* v elektronovém mikroskopu s charakteristickým mukopolysacharidovým pouzdrém



$\times 10^9/l$) byla provedena sternální punkce, cytologicky obraz infiltrace kostní dřeně při chronické B-lymfadenóze, imunofenotypizačně 80 % lymfoidních blastických elementů. V antineoplastické terapii přidán cyklofosamid v dávce 100 mg denně. Pro retenci dusíkatých katabolitů při intenzivní systémové antimykotické terapii probíhala intenzivní parenterální hydratace pacienta, redukce dávky Amfotericinu B na z 75 mg na 25 mg denně. **18. 12. 2004** kontrolní lumbální punkce, mikroskopicky kvasinky, kultivačně do 10 kolonií *Cryptococcus neoformans*. Intrathékální aplikace ve stejném složení jako 14. 12. 2004. **20. 12. 2004** vzhledem k povaze onemocnění – progredující kryptokoková neuroinfekce u imunokompromitovaného nemocného přes intenzivní kauzální léčbu, rozhodnuto zajistit pacienta pouze symptomatickou terapií. **21. 12. 2004 v 15:40 hod.** pacient umírá na septický šok (urosepsy s progredující kryptokokovou neuroinfekcí). Patologicko – anatomická pitva prokázala kryptokokovou meningitidu.

Diskuze a závěr

Kryptokokóza (synonymum: torulóza, evropská blastomycóza) je charakterizována jako infekční onemocnění vyvolané houbou *Cryptococcus neoformans* obvykle s primárním ložiskem v plicích a s charakteristickým šířením na mozkové pleny a ojediněle do ledvin, prostaty, jater, kostí a kůže (3, 4, 6, 12). Onemocnění se vyskytuje sporadicky. Je

zaznamenán 2× častější výskyt u mužů ve věku 40–60 let v porovnání se ženami. Velmi častý výskyt je u imunokompromitovaných nemocných, především nemocní s AIDS či hematologickými malignitami (5, 7, 8, 12, 14, 15). Agens je v okolí člověka rozšířeno především v půdních substrátech obsahujících trus některých ptáků (holubi) (8). Hostitelem plísňe je člověk, kočka, pes, kůň a primáti. Infekční dávka se vyznačuje nízkou úrovní patogenity pro zdravého dospělého člověka. Způsob přenosu plísňe je hlavně inhalační cestou. Inkubační doba není zcela známa, u plicních onemocnění a postižení centrálního nervového systému jsou udávány měsíce až roky (8). Postižení mozku zahrnuje difúzní meningitidu, meningeální granulomy, mozkové infarkty a malatická ložiska. Nejčastějším symptomem při meningitidě bývá cefalea s projevy meningizmu. Nemocný obvykle vyhledává lékaře pro cefaleu, poruchy vizu, psychické obtíže – úzkost, deprese, mnestické výpadky, poruchy koncentrace, psychomotorický neklid, dysartrie apod. (8, 10, 16). Diagnostika kryptokokózy se opírá o mikroskopický průkaz pučících kvasinek obklopených světlým pouzdrém v preparátu zhotoveném ze sputa, hnisavého exsudátu či mozkomíšního moku (obrázek 1, 2).

V krvi, moči či likvoru lze latexovou aglutinací detekovat specifický antigen. Diagnózu kryptokokózy jednoznačně potvrzuje kultivační průkaz a identifikace původce nákazy (5, 7, 8, 10, 12, 15, 16).

Léčba kryptokokové meningitidy spočívá v systémové antimykotické terapii. Lékem volby je kombinace amfotericinu B s 5-flucytosinem: amfotericin v dávce 0,3 mg/kg/den intravenózně po dobu 6 týdnů, 5-flucytosin v dávce 150 mg/kg/den perorálně ve 4 dílčích dávkách po dobu 6 týdnů. Tato léčba je úspěšná asi u 85 % pacientů, pokud nemají AIDS. U pacientů s AIDS je úspěšnost této léčby pouze 50 %. Vyléčené osoby vyžadují dlouhotrvající a pravděpodobně doživotní supresivní terapii nejlépe fluconazolem v dávce 200 mg denně perorálně (3, 4, 5, 7, 10, 14, 15, 16). K nežádoucím účinkům výše uvedené antimykotické terapie náleží dyspeptické obtíže, kožní projevy – nespecifická dermatóza, anémie, leukopénie a trombocytopénie, elevace jaterních transamináz a dusíkatých katabolitů (5, 7). Prognóza kryptokokózy je velmi závažná a v případě její diseminované formy je vždy infaustní (5, 7, 12).

Prezentovaná kazuistika „učebnicově“ vystihuje a charakterizuje průběh kryptokokózy v klinické praxi včetně toho, že klade důraz na její výskyt především u skupiny imunokompromitovaných nemocných. V neposlední řadě podává též informaci k problematice chronické B-lymfatické leukémie.

MUDr. Ladislav Slováček

Katedra válečného vnitřního lékařství
Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové 1
e-mail: ladislav.slovacek@seznam.cz

Literatura

- Adam Z, Vorlíček J, a kol. Hematologie II. Přehled maligních hematologických nemocí. Grada, Praha, 2001: 677.
- Anděl M, Gregor P, Horák J, Kment M, Widimský P. Vnitřní lékařství – díl IIIb – Hematologie. Galén, Praha, 2001: 230.
- Bailly MP, Boibieux A, Biron F, Durieu I, Piens MA, Peyramond D, Bertrand JL. Persistence of *Cryptococcus neoformans* in the prostate: Failure of fluconazole despite high doses (letter). J Infect Dis. 1991; 164: 435–436.
- Barber BA, Crotty JM, Washburn RG, Pegram PS. *Cryptococcus neoformans* myositis in a patient with AIDS. Clin Infect Dis. 1995; 21: 1510–1511.
- Berkow R, et al. Merck Manual: kompendium klinické medicíny. X-Egem, Praha, 1996: 2798.
- Durden FM, Elewski B. Cutaneous involvement with *Cryptococcus neoformans* in AIDS. J Amer Acad Dermatol. 1994; 37: 175–181.
- Dzúrik R, Trnovec T. Štandardné terapeutické postupy. Osveta, Martin, 1997: 974.
- Hrůzík J a kol. Infektológia. Osveta, Martin, 300.
- Klener P a kol. Klinická onkologie. Galén, Praha, 2002: 686.
- Korfel A, Menssen HD, Schwartz S, Thiel E. Cryptococcosis in Hodgkins disease: description of two cases and review of the literature. Ann. Hematol. 1998; 76: 283–286.
- Kvasnička J, Petrášek J. Apoptóza programovaná smrt buňky. Čas. Lék. Čes. 1995; 134, 259–264.
- Mahmoud YAG. First environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* and var. *gatti* from the Gharbia Governorate. Mycopathologia 1999; 148: 83–86.
- Pospíšil R, Kvasnička J. Chronická lymfatická leukémie z B-buněk: Význam CD5 antigenů a dalších superantigenů v etiologii. http://www.zdravcentra.cz/med/med499/med499_46.html.
- Seaton RA, Verma N, Naragi S, Wembri JP, Warrell DA. Visual loss in immunocomponent patients with *Cryptococcus neoformans* var. *gatti* meningitis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1997; 91: 44–49.
- Schettler G, Usadel KH, Deprermann D, Friedmann B, et al. Repetitorium praktického lékařství. Galén, Praha, 1995: 1172.
- Urbini B, Castellini C, Rondelli R, Prete A, Pierrinelli S, Pession A. Cryptococcal meningitis during front-line chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2000; 85: 1103–1104.