proLékaře.cz | 25.11.2026

Transformace chronické lymfocytární leukemie do Hodgkinovy varianty Richterova syndromu

Mašlejová S., Panovská A., Brychtová Y., Doubek M.
Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice, Brno

Transfuze Hematol Dnes. 2020;26(1):61–64.

SOUHRN

Hodgkinova varianta Richterova syndromu (HV-RS) je vzácná, prognosticky nepříznivá komplikace chronické lymfocytární leukemie (CLL), kdy se nemoc transformuje do Hodgkinova lymfomu. Kazuistika popisuje případ pacienta s CLL, u kterého byla histologicky prokázána HV-RS, vzniklá během terapie ibrutinibem.

KLÍČOVÁ SLOVA

chronická lymfocytární leukemie – Richterova transformace – Hodgkinův lymfom

SUMMARY

Mašlejová S., Panovská A., Brychtová Y., Doubek M.
Transformation of chronic lymphocytic leukaemia into Hodgkin lymphoma
The Hodgkin lymphoma variant of Richter transformation (HV-RS) is a rare, prognostically poor complication of chronic lymphocytic leukaemia (CLL), whereby CLL transforms into Hodgkin lymphoma. This case report presents a CLL patient, with histologically proven HV-RS diagnosed on ibrutinib therapy.

KEYWORDS

chronic lymphocytic leukaemia – Richter transformation – Hodgkin lymphoma

ÚVOD

Richterova transformace či Richterův syndrom (RS) je většinou prognosticky nepříznivá komplikace chronické lymfocytární leukemie (CLL). Přestože je CLL považována za *low-grade* lymfoproliferaci, u 2–10 % pacientů se nemoc transformuje do agresivnější lymfoidní malignity [1, 2].

Ve velké většině případů (85–90 %) se jedná o transformaci do difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL-RS), transformace do Hodgkinova lymfomu je mnohem vzácnější a vyskytuje se v 0,4–0,7 % všech případů [2, 3, 4]. V současné době je téma transformace CLL stále aktuálnější v souvislosti s nově používanými inhibitory signalizace B-buněčného receptoru.

Hodgkinova varianta Richterova syndromu (HV-RS) je charakterizována přítomností Reed-Sternbergových buněk s klasickým imunofenotypem CD30+ a CD15+. Zatímco 80 % případů DLBCL-RS má klonální vztah k původní CLL, až 50 % případů HV-RS je vzniklých *de novo*. Hodgkinova varianta RS je v porovnání s DLBCL-RS sice méně agresivní, proti *de novo* vzniklému Hodgkinovu lymfomu má ale prognózu výrazně horší, s mediánem přežití 24–44 měsíců [3, 5, 7].

Buňky sekundárního Hodgkinova lymfomu jsou ve většině případů (70 %) spojeny s EBV pozitivitou [7]. Právě u těchto pacientů je prognóza HV-RS horší, stejně jak u pacientů, kteří měli CLL léčenou fludarabinem. Fludarabinová imunosuprese a EBV pozitivita může být spouštěčem prolongované redukce CD4 a CD8 pozitivních T-lymfocytů, což může vést k proliferaci a akumulaci EBV pozitivních B-lymfocytů, a v některých případech rozvoji *high-grade* lymfomu [4].

V případě Richterovy transformace do Hodgkinova lymfomu je indikována chemoterapie určená k léčbě tohoto onemocnění (např. ABVD – doxorubicin, dakarbazin, vinblastin, bleomycin) [5].

Prezentovaná kazuistika popisuje případ polymorbidního pacienta s CLL, roztroušenou sklerózou,

proLékaře.cz | 25.11.2026

anamnézou maligního melanomu a retinoblastomu. K podání terapie byl indikován pro výraznou B-symptomatologii a generalizovanou lymfadenopatii. Po nedostatečném efektu klasické chemoimunoterapie byla zahájena terapie inhibitorem Brutonovy tyrozinkinázy – ibrutinibem, nejdříve se skvělou tolerancí a velmi dobrým efektem – po půl roce léčby dosažena klinická celková remise. Přibližně po roce terapie ale dochází k masivnímu nárůstu uzlin, výrazným B-symptomům. Histologicky byla prokázána Hodgkinova varianta Richterova syndromu.

KAZUISTIKA

41letý pacient J.F. přichází poprvé na naší ambulance v lednu 2017. Již 5 let byl sledován na regionální hematologii s CLL, doposud v klinickém stadiu bez nutnosti terapie. Postupně ale dochází k progresi nemoci – narůstá lymfocytóza, rozvíjí se B-symptomy (velká únava a noční pocení) a rychle rostoucí generalizovaná lymfadenopatie na krku a v nadklíčkách (5 × 5 cm), v axilách (8 × 8 cm) a v tříslech (2 × 2 cm). Podle provedeného ultrazvuku byly přítomné patologické lymfatické uzliny i v dutině břišní – pakety velikosti 6 × 6 cm. Hodnoty krevního obrazu byly následovné: leukocytóza 239 × 10^9/l, hemoglobin 110 g/l, trombocyty 148 × 10^9/l, lymfocytóza 229 × 10^9/l; zdvojovací čas lymfocytů byl méně než 6 měsíců. Z dostupných prognostických faktorů byl protein p53 funkční, *IgVH* nemutovaný, v cytogenetice přítomná delece genu *ATM* a trizomie chromozomu 12. Bylo tedy indikováno zahájení terapie.

I přes poměrně nízký věk měl pacient závažné komorbidity. Od roku 2010 byl léčen s roztroušenou sklerózou kortikosteroidy a azathioprimem, prodělal radioterapii pravé očnice a enukleaci levého očního bulbu pro bilaterální retinoblastom a v roce 2016 mu byl kompletně excidován povrchově se šířící maligní melanom. Právě s ohledem na anamnézu vícečetných solidních malignit bylo podání klasického fludarabinového režimu kontraindikováno.

Pro generalizovanou lymfadenopatii byla zahájená 1. linie terapie čtyřdenní prefází dexametazonu v dávce 20 mg/den, následně v únoru 2017 navázáno režimem RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon), s výraznou redukcí dávky cyklofosfamidu (100 mg/m^2). Již po podání pulzu dexametazonu pacient udával velké zlepšení stavu – pocit menšího tlaku uzlin, také zmírnění únavy a nočního pocení. Po 1. cyklu byl stav komplikován rozvojem febrilní neutropenie s nutností hospitalizace. Fokusem byla infekce dýchacích cest, podaná antibiotická terapie a růstové faktory (G-CSF), ale měly velmi dobrý efekt a stav pacienta se rychle upravil.

Další podání terapie již proběhlo bez větších komplikací, do června 2017 bylo podáno celkem 5 cyklů RCD. Krevní obraz se normalizoval a došlo k výrazné regresi patologické lymfadenopatie – zůstaly krční uzliny velikosti do 2 × 2 cm, axilární do 3 × 3 cm a jen drobné tříselné uzliny. Pacienta přestaly trápit B-symptomy, přibral na váze 5 kilogramů. Léčebná odpověď byla hodnocena jako parciální remise (PR) a dále byla v plánu observace pacienta.

Dosažená remise ale neměla dlouhé trvání. Již po 4 měsících, na ambulantní kontrole v říjnu 2017, pacient znovu udává návrat B-symptomatologie – výrazné noční pocení, únavu a hubnutí. V krevním obrazu došlo k progresi lymfocytózy (leukocytóza 90 × 10^9/l, lymfocytóza 85 × 10^9/l) a vrátila se patologická lymfadenopatie – lymfatické uzliny submandibulárně a v nadklíčkách velikosti 4 × 4 cm, axilární velikosti 7 × 7 cm, tříselné do 3 × 3 cm. Pro pacientem nově udávané pocity nafouklého břicha a pocity plnosti byl proveden také ultrazvuk břicha, kde popisována masivní patologická lymfadenopatie velikosti až 30 × 30 cm. Prognostické faktory byly beze změny: protein p53 funkční, gen *IgVH* nemutovaný, v cytogenetice delece genu *ATM* a trizomie 12 chromozomu.

Pro rychlou progresi nemoci bylo nutné rozhodnutí o další linii léčby. Chemoimunoterapii jsme neindikovali pro komorbidity, jako vhodná volba se jevil inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy – ibrutinib. K úhradě léčby byla podána žádost na zdravotní pojišťovnu, během doby čekání na vyjádření byly podávány pulzy dexametazonu, s minimálním efektem na stav pacienta. Žádost byla nakonec schválena a pacient zahájil terapii ibrutinibem v lednu 2018.

Od prvního dne byla léčba velmi dobře tolerována. Již po 14 dnech terapie vymizely B-symptomy, došlo k výrazné regresi periferní lymfadenopatie krku a axil – o více než 50 %, pohmatové zmenšení břišního infiltrátu na 8 × 8 cm. Počáteční vynikající efekt ibrutinibu pokračoval i dál, po necelých 3 měsících léčby v dubnu 2018 měl pacient fyziologické hodnoty krevního obrazu a až na malé reziduální uzliny na krku byl zcela bez patologické lymfadenopatie, regredoval infiltrát v dutině břišní. Nemocný dosáhl kompletní remise (CR), terapie ibrutinibem pokračovala.

Na ambulantní kontrolu v říjnu 2018 již ale pacient přichází se zvětšenou lymfatickou uzlinou na prvé straně krku velikosti 5 × 5 cm. Pacient neudává žádné zhoršení stavu, nemá B-symptomy, krevní obraz je také bez náznaků relapsu nemoci. Anamnesticky udává sanaci zubu ve stejné lokalizaci bez překrytí antibiotickou terapií, proto zvětšení uzliny hodnoceno jako reaktivní. Po nasazení empirické ATB léčby se uzlina zmenšuje.

proLékaře.cz | 25.11.2026

V lednu 2019 dochází k další progresi lymfadenopatie. Krevní obraz je beze změn, pacient je sice bez obtíží, narůstá ale jednostranně krční lymfadenopatie (6 × 6 cm), oboustranná axilární (3 × 3 cm). K vyloučení transformace chronické lymfocytární leukemie bylo objednáno PET/CT vyšetření. V únoru se stav pacienta skokově horší. Je hospitalizován pro velkou slabost, večerní horečky přes 39 °C bez zjevného fokusu infekce. Krční lymfadenopatie nadále narůstá do bodu, kdy pacient prakticky není schopen pohybu hlavou. Ibrutinib byl vysazen, byla urychleně zorganizována biopsie krční lymfatické uzliny a hned poté zahájeno podávání kortikoterapie – Solumedrol v dávce 80 mg/den.

Podle výsledků histologie se jednalo o klasický Hodgkinův lymfom, podtyp smíšená buněčnost. Bylo doplněno PET/CT vyšetření, které prokázalo patologickou lymfadenopatii krku a axil (vpravo SUV_{max} 25, vlevo SUV_{max} 19), mediastina (SUV_{max} 7), retroperitonea, radixu mezenteria, jaterního hilu (vše SUV_{max} 8) a pánve (SUV_{max} 6). K tomu vícečetné infiltrace skeletu – v hrudních a bederních obratlích, v žebru (vše SUV_{max} 9) a ložiska sleziny (SUV_{max} 5). Jednalo se o klinické stadium IV, byla zahájena terapie jako u Hodgkinova lymfomu vzniklého *de novo*. Do dnešního dne bylo podáno celkem 5 cyklů ABVD (doxorubicin, dakarbazin, viblastin, bleomycin). Úvodní cykly byly zpočátku doprovázeny infekčními komplikacemi a dřeňovým útlumem, po redukci dávek cytostatik je již tolerance dobrá, pacientovi regredovala lymfadenopatie a nemá B-symptomy. Pro chybění terapeutického výstupu se PET/CT k zhodnocení efektu terapie po 3. cyklu neprovádělo, v plánu je podání posledního 6. cyklu ABVD a až poté provedení kontrolního restagingového PET/CT.

ZÁVĚR

CLL je spojená s celou řadou genetických, molekulárních a imunologických změn. Kvůli nízké incidenci je ale informací k Hodgkinově variantě RS v literatuře jen málo. Právě v souvislosti s nově používanými inhibitory signalizace z B-buněčného receptoru je téma transformace CLL stále aktuálnější.

Patologicky zvýšená signální aktivita B-buněčného receptoru je považována za jeden z nejdůležitějších mechanismů vedoucích k rozvoji, progresi a relapsu CLL [7]. S nově používanou cílenou léčbou – inhibitory signalizace B-buněčného receptoru, je možné dosáhnout dlouhotrvající remise.

I přes pozoruhodnou protinádorovou aktivitu ibrutinibu dojde u 10–18 % pacientů s CLL k progresi nemoci, u třetiny z nich k RS. Bez léčby je přežití těchto pacientů krátké – medián přežití 2,6–3,5 měsíce, míra mortality je velmi vysoká, přes 75 % [8]. Richterova transformace vzniklá na terapii ibrutinibem není spojená se vznikem rezistentních mutací *BTK* a *PLG2* genu klonálně spojených s primární CLL, což jen dokazuje transformaci původní nemoci. Nové léky, jako idelalisib a venetoclax, jsou sice efektivní v některých případech progrese CLL, to ale neplatí u pacientů s Richterovým syndromem [9, 10].

Zavedení ibrutinibu do běžné klinické praxe u nemocných s CLL bude nutně provázeno častějším rozvojem rezistence a transformace nemoci. Právě porozumění mechanismům, které vedou k vzniku rezistence a relapsu na terapii ibrutinibem, je nutné pro rozvoj nových terapeutických přístupů, nových léků a lékových kombinací.

LITERATURA

1. Janjetovic S, Bernd HW, Bokemeyer C, et al. Hodgkin's lymphoma as a rare variant of Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia: A case report and review of the literature. Mol Clin Oncol. 2016;4(3):390–392.
2. Mauro FR, Galieni P, Tedeschi A, et al. Factors predicting survival in chronic lymphocytic leukemia patients developing Richter syndrome transformation into Hodgkin lymphoma. Am J Hematol. 2017;92:529–535.
3. Bockorny B, Codreanu I, Dasanu CA. Hodgkin lymphoma as Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective analysis of world literature. Br J Haematol. 2012;156:50–66.
4. Doubek M, Špaček M, Pospíšilová Š, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL) – 2018. Transfuze Hematol Dnes. 2018;24(3):208–220.
5. Parikh SA, Habermann TM, Chaffee KG, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: Incidence, outcomes, and comparison to de novo Hodgkin lymphoma. Am J Hematol. 2015;90(4):334–338.
6. Xiao W, Chen WW, Sorbara L, et al. Hodgkin lymphoma variant of Richter transformation: morphology, Epstein-Barr virus status, clonality, and survival analysis - with comparison to Hodgkin-like lesion. Hum Pathol. 2016;55:108–116.
7. Tadmor T, Shvidel L, Goldschmidt N, et al. Hodgkin's variant of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia; a retrospective study from the Israeli CLL study group. Anticancer Res. 2014;34(2):785–790.
8. Pospíšilová Š, Jarošová M, Doubek M. Chronická lymfocytární leukemie – současné využití moderních prognostických a prediktivních faktorů v diagnostice. Transfuze Hematol Dnes. 2019;25(4):66–71.
9. Kadri S, Lee, J, Fitzpatrick, C, et al. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL. Blood Adv. 2017;1(12):715–727.

proLékaře.cz | 25.11.2026

10. Innocenti I, Rossi D, Trapè G, et al. Clinical, pathological, and biological characterization of Richter syndrome developing after ibrutinib treatment for relapsed chronic lymphocytic leukemia. Hematol Oncol. 2018;36:600–603.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

SM: návrh a příprava první verze rukopisu, vyšetřování a terapie pacientů na hematologické ambulanci.
AP, YB: vyšetřování a terapie pacientů na hematologické ambulanci, připomínkování a schválení konečné verze.
MD: vyšetřování a terapie pacientů na hematologické ambulanci, revize rukopisu a schválení konečné verze.

Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne 26. 8. 2019.
Přijato po recenzi dne 8. 10. 2019.

MUDr. Stanislava Mašlejová
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: maslejova.stanislava@fnbrno.cz

Inzerce A201001354 ▶