proLékaře.cz | 9.11.2026

Chronická benigní CD8+ lymfoproliferace u pacientky po terapii rituximabem

Osovská M.[1], Janíková A.[1], Křen L.[2], Marečková A.[3]

[1]Interní hematoonkologická a onkologická klinika, FN Brno a LF MU, Brno
[2]Ústav patologie, FN Brno a LF MU, Brno
[3]Centrum molekulární biologie a genové terapie, FN Brno

Transfuze Hematol. dnes, 24, 2018, No. 1, p. 53–57

SOUHRN

Chronická benigní CD8+ proliferace je vzácná afekce, jež může napodobovat řadu jiných onemocnění. Klinicky se manifestuje cytopeniemi nebo infiltrací lymfatických uzlin, jater, ledvin, střeva, či jiných orgánů. CD8+ expanze může být neklonální i klonální a vyskytuje se zpravidla u pacientů s vrozeným nebo získaným imunodeficitem (HIV+) nebo u pacientů léčených imunosupresivní léčbou. Byla také zaznamenána u pacientů po podání protilátky anti-CD20 (rituximabu). Diagnostika bývá obtížná, klinický i laboratorní obraz může věrně napodobit progresi lymfomu. Standardně vyšetřená biopsie uzliny pomůže sice vyloučit relaps lymfomu, avšak tuto poruchu na první pohled nemusí odhalit. Popisujeme případ pacientky v remisi folikulárního lymfomu předléčené rituximabem. Pro podezření na systémový relaps lymfomu (lymfadenopatie, subfebrilie, elevace jaterních enzymů) byla provedena biopsie patologické uzliny, která však v odebrané uzlině zachytila pouze nekrotizující lymfadenitidu. V laboratorním nálezu byla zachycena nově agamaglobulinemie. Flowcytometrické vyšetření odhalilo patologickou populaci CD8+ lymfocytů v krvi, kostní dřeni a následně i v uzlině. Léčba, která se zásadně liší od léčby relapsu lymfomu, spočívá v podání kortikoidů a důsledné substituce intravenózními imunoglobuliny (IVIG), vedla k regresi klinických i laboratorních symptomů. S častějším podáváním rituximabu lze očekávat i stoupající výskyt této doposud velmi vzácné afekce.

KLÍČOVÁ SLOVA

chronická CD8+ lymfoproliferace – folikulární lymfom – udržovací léčba – rituximabem – nežádoucí účinky rituximabu

SUMMARY

Osovská M., Janíková A., Křen L., Marečková A.
Chronic benign CD8+ lymphoproliferation in a patient after rituximab treatment

Chronic benign CD8+ proliferation is a rare affection that can mimic a variety of other diseases. It clinically manifests as cytopenia or infiltration of lymph nodes, liver, kidneys, the bowel and other organs. CD8+ expansion can be clonal or non-clonal and generally occurs in patients with innate or acquired immunodeficiency (HIV+) or in patients on immunosuppressive treatment. It has also been detected in patients following rituximab (anti-CD 20 antibody) treatment. The diagnosis can be difficult a standard biopsy may not identify the problem at first sight. We describe the case of a patient with lymphoma in remission pre-treated with rituximab, who was suspected of systemic relapse of her lymphoma (lymphadenopathy, fever, liver enzymes elevation). Biopsy of an enlarged lymph node showed "reactive lymphadenitis". Flow cytometry revealed a pathological population of CD8+ lymphocytes. The treatment, quite different from that of lymphoma relapse, consisted of corticosteroids and regular IVIG administration led to regression of all clinical and laboratory signs. As rituximab is used more and more frequently, we can expect an increased incidence of this entity.

KEY WORDS

chronic CD8+ lymphoproliferation – follicular lymphoma – maintenance rituximab therapy – adverse effects of rituximab

ÚVOD

Chronická CD8+ T-buněčná expanze (lymfoproliferace) je vzácná heterogenní skupina chorob charakteristická zvýšením populace CD8+CD3+ buněk ve tkáních a orgánech, morfologicky zpravidla ve formě velkých granulárních lymfocytů (LGL). V literatuře se rozlišují dvě formy neklonální (reaktivní) a klonální [1]. Expanze CD8+ T-lymfocytů je tvořena populací (ať již klonální nebo neklonální) aktivovaných cytotoxických T-buněk v konečné fázi jejich vývoje nesoucí znaky stár-

proLékaře.cz | 9.11.2026

nutí. Tyto buňky již pozbyly své cytotoxické vlastnosti a staly se paměťovými regulačními T-lymfocyty [2]. „Stárnoucí" T-lymfocyty obvykle koexprimují současně povrchový marker CD57. Lymfocyty CD8+/CD57+ reprezentují obvykle 15–20 % T-lymfocytů v krvi mladých zdravých lidí, jejich počet se zvyšuje s věkem [2, 3].

Expanze CD8+ lymfocytů byla popsána zejména u pacientů s HIV infekcí, kde se jedná pravděpodobně o součást imunitní odpovědi proti viru HIV [4,5]. CD8+ expanze byla pozorována také u dalších stavů spojených s imunodeficiencí včetně pacientů s běžným variabilním imunodeficitem (CVID = *common variable immunodeficiency*) či u pacientů na imunosupresivní léčbě [8]. U pacientů s CVID bývá CD8+ lymfoproliferace sdružena s postižením jater připomínajícím lymfom (nodulární regenerativní hyperplazie jater) [9].

Klinická praxe za posledních 20 let ukázala velmi dobrou efektivitu rituximabu v monoterapii i kombinované léčbě především B-lymfomů [10–12]. Rituximab se stal součástí léčby první linie i léčby relapsu CD20+ lymfomů, u některých podtypů (folikulární lymfom, *mantle cell* lymfom) se podává dlouhodobě ve formě tzv. udržovací léčby po dobu zpravidla kolem 2 let [13–17]. Rituximab se jeví ve srovnání s chemoterapií prakticky netoxický, nicméně u řady pacientů dochází k rozvoji imunodeficience, která se projevuje častými infekcemi, neutropenií a hypogamaglobulinemií [18–20].

Podle několika studií léčba obsahující rituximab dopomáhá k trvalé zástavě diferenciace a zvýšené apoptóze B-linie a ke změnám v populaci T-buněk, která následně vede k hypo- nebo až agamaglobulinemii [23]. Mechanismus navození CD8+ lymfoproliferace po rituximabu spočívá v redukci CD27+IgM-IgD-paměťových buněk. B-buňky se nediferencují v paměťové buňky či plazmocyty, což vede ke snížené produkci IgG. Současně dochází ke změnám v T-buněčné linii s převahou vysoce diferenciovaných paměťových CD8+ T buněk, které ztrácejí své cytotoxické vlastnosti na úkor nezralých T-lymfocytů [1]. Zmnožení CD8+ buněk klonální či neklonální může vést k symptomatické infiltraci různých orgánů, včetně krve, kostní dřeně, jater apod. s velmi pestrou symptomatologií (cytopenie, autoimunitní projevy, hepatitida, kolitida či lymfadenitida). V následujícím sdělení chceme upozornit na případ dosud poměrně vzácné chronické CD8+ lymfoproliferace diagnostikované u pacientky v remisi folikulárního lymfomu po léčbě s rituximabem. Dosud bylo celosvětově popsáno jen několik málo pacientů s podobným vývojem a diagnózou, v české literatuře pak jde o případ zcela ojedinělý. Domníváme se, že s masivním dlouhodobým používáním anti-CD20 protilátek v léčbě B-lymfoproliferací, se pravděpodobně bude počet pacientů s touto sekundární afekcí zvyšovat. Klinická i laboratorní symptomatologie je velmi zrádná – může snadno napodobovat návrat původního lymfomu.

POPIS PŘÍPADU

Pacientka (74 roků) v dlouhodobé remisi folikulárního lymfomu přichází v květnu 2016 s intermitentními teplotami do 39 °C, nočním pocením, slabostí, únavou a výrazným hubnutím. Opakovaně byla empiricky přeléčena antibiotiky bez efektu.

Folikulární lymfom grade IIIA byl pacientce diagnostikován v roce 1999 v klinickém stadiu IIIA s postižením uzlin na krku, mediastina a retroperitonea. Byla léčena 6 cykly chemoterapie CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m^2, doxorubicin 50 mg/m^2, vinkristin 2 mg – vše den 1, prednison 100 mg 5 dní) s efektem celkové remise. V roce 2003 došlo k relapsu v původních lokalizacích, relaps byl ověřen histologicky a byla podána léčba 6 cykly imunochemoterapie R-COPP (rituximab 375 mg/m^2, cyklofosfamid 600 mg/m^2, vinkristin 2 mg – vše den 1, prokarbazin 150 mg denně celkem 14 dní, prednison 160 mg 5 dní. Léčba byla ukončena v roce 2005, opět s efektem celkové remise.

Remise trvala až do roku 2015, kdy byla na kontrolním vyšetření pozitronovou emisní tomografií/počítačovou tomografií (PET/CT) zaznamenána drobná generalizovaná lymfadenopatie s mírnou nadhraniční aktivitou (SUVmax 2,88 až 5,79.) V laboratoři byla současně zachycena elevace obstrukčních enzymů (ALP 9,39 µkat/l, GGT 9,86 µkat/l) PET/CT nevykazoval zvýšenou aktivitu jater, sonografie byla taktéž bez nálezu patologie. Pacientka byla v době nálezu zcela asymptomatická, proto byla opět pouze sledována.

Během roku 2016 dochází k rozvoji již klinicky zjevné lymfadenopatie na krku a také celkových příznaků. V laboratorním nálezu je další elevace jaterních enzymů (ALT 6,01 ukat/l AST 5,96 ukat/l ALP 22,69 ukat/l GGT 20,40 ukat/l), zvýšení LDH (8,19 ukat/l) a CRP (27,6 mg/l). PET/CT ukazuje progresi generalizované lymfadenopatie (uzliny však maximálně 27 x 15 mm; SUVmax 2,5-8,9). Játra jsou nadále bez patologické aktivity či strukturálních změn. V červenci 2016 byla provedena biopsie krční uzliny s nálezem reaktivní zánětlivé infiltrace s centrální kolikvací bez známek nádoru. Stav pacientky se dále zhoršoval, kromě horečky, hubnutí a slabosti se nově objevil ascites. V rámci extenzivního došetřování byla provedena trepanobiopsie kostní dřeně včetně histologie, průtokové cytometrie a B-klonality, rovněž punktován ascites, obojí bez průkazu nádorových buněk. Průtoková cytometrie periferní krve, kostní dřeně i vzorku ascitu shodně popisuje převahu T-lymfocytů a nulové hladiny B-lymfocytů. V perifer-

proLékaře.cz | 9.11.2026

ní krvi zachycen invertovaný imunoregulační index (IRI 1,86). Vyšetření na autoimunitní onemocnění, sérologické vyšetření na antropozoonózy, HIV a vyšetření na virové infekce metodami PCR (CMV, EBV, HHV6, adenoviry apod.) byla všechna negativní. Sérologická negativita CMV a EBV byla u pacientky neočekávaná, neboť v roce 2004 byla prokázána pozitivita paměťových protilátek na CMV, EBV a HAV. Ztráta imunoreaktivity byla zcela zjevná, kvantitativní vyšetření imunoglobulinů IgG, IgA, IgM prokázalo jejich téměř nulové hodnoty (IgG < 0,4g/l, IgA < 0,05g/l, IgM = 0,09g/l). Srovnáním archivních výsledků bylo zjištěno, že se u pacientky vyvinula mezi roky 2004 a 2016 klinicky asymptomatická agamaglobulinemie. Podrobné imunologické vyšetření následně ukázalo zvýšenou hladinu CD8+ T-lymfocytů v krvi až 57 % (norma do 39 %), populace CD19+buněk nebyla prakticky detekovatelná. Cílená vyšetření jater (CT, ultrazvuk) nepřinesla žádné nové informace, necílenou jaterní biopsii jsme neprováděli.

Na základě dominujících laboratorních nálezů: těžká B-lymfodeplece a agamaglobulinemie v kombinaci s CD8+ lymfocytózou, jsme začali pracovat s hypotézou chronické CD8+ lymfoproliferace. Cíleně bylo doplněno barvení na CD8+ buňky v bioptických vzorcích uzliny a kostní dřeně, kde byla prokázána neobvyklá masivní CD8+ T-lymfocytární infiltrace, konzistentní s diagnózou CD8+ chronické expanze. Doplněno bylo rovněž vyšetření na T-klonalitu z periferní krve a kostní dřeně s pozitivním výsledkem.

Po uzavření diagnózy CD8+ chronické klonální expanze jsme zahájili v září 2016 léčbu podle několika publikovaných zkušeností [1, 7, 8, 18, 22]. Pacientku jsme léčili kombinovanou terapií kortikoidy s počáteční dávkou 1 mg/kg prednisonu a substitucí imunoglobuliny 0,3 g/kg každé tři týdny tak, abychom hladinu IgG udrželi alespoň na 7 g/l. Během prvních 4 týdnů léčby došlo k evidentní regresi lymfadenopatie, vymizení ascitu a celkových příznaků. V laboratoři bylo patrné snížení jaterních enzymů. Vzhledem k dobré léčebné odpovědi bylo možno postupně snižovat dávky prednisonu. Na poslední kontrole v říjnu 2017 byla pacientka na dávce prednisonu 2,5mg/den zcela klinicky asymptomatická s hodnotami jaterních enzymů (ALT 0,89 µkat/l, AST 0,94 µkat/l, ALP 5,45 µkat/l, GGT 4,29 µkat/l).

DISKUSE

Prozatím v literatuře není popsáno mnoho případů chronické CD8+ T-lymfoproliferace, která se vyskytla u pacientů předléčených rituximabem. V jednom z největších publikovaných souborů 14 pacientů s CD8+ lymfoproliferací, zmiňují autoři pouze dva pacienty, kteří dostávali rituximab (1krát udržovací léčba a 1krát FCR režim = fludarabin, cyklofosfamid, rituximab). V obou případech byli pacienti v době diagnózy CD8+ expanze v kompletní remisi lymfomu, stejně jako naše pacientka a oba pacienti vyvinuli výraznou hypogamaglobulinemii teprve s časovým odstupem. V prvním případě se expanze objevila rok od začátku udržovací terapie pod obrazem aseptické meningitidy s horečkami, průjmy a lymfocytózou. Kromě lymfocytózy se objevila i infiltrace kostní dřeně CD8+ lymfocyty. Tento pacient byl léčen substitucí imunoglobuliny v dávce 0,5 g/kg každé 3 týdny po dobu 6 měsíců léčba rituximabem byla ukončena. Po uvedené léčbě úplně zmizely neurologické příznaky a v kontrolní lumbální punkci se CD8+ T-lymfocyty již nevyskytovaly. U druhého pacienta se vyvinula výrazná pancytopenie, portální hypertenze s ascitem a dlouho trvající průjmy. Portální hypertenze a ascites byly způsobené tzv. regenerativní nodulární hyperplazií jater. CD8+ T-lymfoproliferace byla prokázána v kostní dřeni, v punktátu ascitu i v periferní krvi. Rovněž v biopsii odebrané z kolon byla přítomna infiltrace mukózy. Po léčbě imunoglobuliny (0,5 g/kg každé 3 týdny po dobu 6 měsíců) zcela ustoupily průjmy a došlo k restituci v krevním obraze [1]. V jiné kazuistice se uvádí případ pacientky s folikulárním lymfomem, která vyvinula hypogamaglobulinemii, která trvala 6 let od ukončení léčby rituximabem [22]. Před léčbou měla pacientka hladinu imunoglobulinů v mezích normy a v anamnéze žádný příznak imunodeficitu. V době zjištění CD8+ expanze byla rovněž v kompletní remisi lymfomu. Deset měsíců po léčbě však vyvinula těžkou hypogamaglobulinemii, kdy hladiny IgG, IgA a IgM klesly k nulovým hodnotám. V tomto případě byla hypogamaglobulinemie zcela asymptomatická, nicméně i při substituci imunoglobulinů v dávce 5 g/měsíčně a restituci v počtu B lymfocytů zůstaly hladiny Ig stále nízké i po 6 letech substituční léčby imunoglobuliny.

Ve všech třech zmiňovaných případech se hypogamaglobulinemie vyvinula v průběhu maximálně 1 roku od ukončení léčby rituximabem. U námi popisovaného případu však došlo k manifestaci imunodeficitu až po 11 letech od léčby. Je proto třeba na tuto diagnózu myslet i u pacientů, kteří jsou dlouhodobě v remisi a pomocí rebiopsie uzliny vyloučit relaps onemocnění, případě nádorovou duplicitu či transformaci lymfomu. V budoucnu bude pravděpodobně takovýchto případů po léčbě rituximabem přibývat, proto je nesmírně důležitá jednak precizní diagnostika založená na biopsii a zvláště pak komunikace s patology, se kterými je třeba o podezření na tuto diagnózu diskutovat. Při standardním požadavku na vyšetření suspektního re-

proLékaře.cz | 9.11.2026

lapsu lymfomu lze CD8+ lymfoproliferaci identifikovat pouze velmi obtížně.

ZÁVĚR

Chronická benigní CD8+ proliferace je vzácná afekce, se kterou je ale třeba v budoucnu počítat zejména u imunokompromitovaných pacientů a u pacientů po léčbě rituximabem. Projevy CD8+ expanze mohou klinicky i laboratorně imitovat relaps lymfomu. Léčba tohoto syndromu je však zcela odlišná a podání imunochemoterapie u těchto pacientů by mohlo být fatální. Diagnostika není snadná, biopsie je základem, avšak při nálezu „reaktivní" lymfadenitidy je třeba po CD8 infiltraci cíleně pátrat.

Použité zkratky

ANCA – protilátky proti cytoplazmě neutrofilů
CIK – cirkulující imunokomplexy
CMV – cytomegalovirus
CVID – běžný variabilní imunodeficit
DILS – difuzní infiltrativní lymfocytární syndrom
EBV – virus Epstein-Barrové
HAV – virus hepatitidy A
HHV-8 – lidský herpes virus 8
IRI – imunoregulační index
IVIG – intravenózní imunoglobuliny
LGL – velké granulární lymfocyty
PET/CT – pozitronová emisní tomografie a výpočetní tomografie
R-COPP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison
CHOP – cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, prednison

LITERATURA

1. Ghrenassia E, Roulin L, Aline-Fardin A, et al. The spectrum of chronic CD8+ T-cell expansions: clinical features in 14 patients. PLoS ONE 2014;9(3):e91505.
2. Pereira BI, Akbar AN. Convergence of innate and adaptive immunity during human aging. Front Immunol 2016;7:445.
3. Strioga M, Pasukoniene V, Characiejus D. $CD8^+$ $CD28^-$ and $CD8^+$ $CD57^+$ T cells and their role in health and disease. Immunology 2011;134(1):17–32.
4. Brugnoni D, Prati E, Cattaneo R, et al. The primary response to HIV infection is characterized by an exapansion of activated CD8+CD28 – cells. AIDS 1996;10:104–106.
5. Mudd JC, Lederman MM. CD8 T cell persistence in treated HIV infection. Curr Opin HIV AIDS 2014;9(5):500–505.
6. Smith PR, Cavenagh JD, Milne T, et al. Benign monoclonal expansion of CD8+ lymphocytes in HIV infection. J Clin Pathol 2000;53(3): 177–181.
7. Ghrenassia E, Martis N, Boyer J, et al. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS). A comprehensive review. J Autoimmun 2015;59:19–25.
8. Viallard JF, Ruiz C, Guillet M, Pellegrin JL, Moreau JF. Perturbations of the CD8(+) T-cell repertoire in CVID patients with complications. Rsults Immunol 2013;3:122–128.
9. Szablewski V, René C, Costes V. Indolent cytotoxic T cell lymphoproliferation associated with nodular regeneratve hyperplasia: a common liver lesion in the context of common variable immunodeficiency disorder. Virchow Arch 2015;467(6):733–740.
10. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Ann Oncol 2013;24:561–576.
11. Griffin MM, Morley N. Rituximab in the treatment of non-Hodgkin´s lymphoma – a critical evaluation of randomized controlled trials. Expert Opin Biol Ther 2013;13:803–811.
12. Zinzani PL, Marchetti M, Billio A, et al. SIE, SIES, GITMO revised guidelines for the management of follicular lymphoma. Am J Hematol 2013;88:185–192.
13. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2011;377:42–51.
14. Vidal L, Gafter-Gvilli A, Sales G, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Natl Cancer Inst 2011;103:1799–1806.
15. Cohen JB, Zain JM, Kahl BS. Current approaches to mantle cell lymphoma: diagnosis, prognosis, and therapies. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2017;37:512–525.
16. Vaishalee K, Walter L, Jense E, et al. Maintenance rituximab following induction chemo-immunotherapy for mantle cell lymphoma: long-term follow-up of a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. Leuk Lymphoma 2011;52(9):1675–1680.
17. Inoue N, Nishimura N, Takahasho A, et al. Rituximab maintenance therapy is an effective therapy in over-sixties with mantle cell lymphoma. Blood 2015;126(23):5081.
18. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz A. Incidence of hypogamaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13(2):106–111.
19. Cattaneo C, Spedini P, Casari S, et al. Delayed-onset peripheral blood cytopenia after rituximab: frequency and risk factor assessment in a consecutive series of 77 patients. Leuk Lymphoma 2006;47(6):1013–1017.
20. Nabhan C, Ollberding NJ, Villines D, et al. A systematic review of comparative schedule-related toxicities with maintenance rituximab in follicular and mantle cell lymphomas. Leuk Lymphoma 2014;55:1288–1294.
21. Obořilová A, Mayer J. Účinnost monoklonální protilátky anti-CD20 – rituximabu v léčbě folikulárního lymfomu. Transfuze Hematol dnes 2003;9(4):170–177.

proLékaře.cz | 9.11.2026

22. Irie E, Shirota Y, Suzuki C, et al. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis. Int J Hematol 2010;91(3):501–508.
23. Janíková A, Mayer J, Král Z. Aktuální pohled na udržovací terapii rituximabem ("rituximab-maintenance") u folikulárního lymfomu. Transfuze Hematol dnes 2008;14:79–85.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

MO – sepsání rukopisu
AJ – sepsání rukopisu, revize rukopisu
KL – výsledky histologie
MA – výsledky vyšetření PCR

Čestné prohlášení

Autorka práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů, a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Tohle prohlášení se vztahuje i na spoluautory.

Doručeno do redakce dne 3. 7. 2017.
Přijato po recenzi dne 28. 11. 2017.

MUDr. Marcela Osovská
Interní hematologická a onkologická klinika
FN Brno
Jihlavská 20
625 00
e-mail: Osovska.Marcela@fnbrno.cz