

УДК 616.006-15-07:155.392

## ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ, БЛАСТНЫЕ ВАРИАНТЫ И ВТОРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

### *Редкие формы лейкозов*

В.И. Бабский\*д.м.н., профессор, А.П. Серяков, д.м.н., Ю.М. Кучма, к.м.н., А.В.  
Смолин, к.м.н.

\* Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ Москва  
Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н.Бурденко,  
Москва, Госпитальная пл., д.3, 105229

*Адрес для переписки: Бабский Владимир Иванович, e-mail: [oncology@list.ru](mailto:oncology@list.ru)*

*Ключевые слова: лейкозы, волосатоклеточный лейкоз, иммунофенотип*

### **Введение**

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — хроническое зрелоклеточное лимфопролиферативное заболевание, составляющее около 2% среди всех лейкозов [1, 6, 17, 24, 25]. В США ежегодно диагностируется лишь 600 случаев ВКЛ [3]. По сообщению А.Е.Virschis и А.В.Mehta (1997), частота ВКЛ в Великобритании — 3 случая на 1.000.000 населения в год [24]. Большинство отечественных и зарубежных исследователей относят ВКЛ к редкому варианту хронического лимфолейкоза [1, 6]. В качестве самостоятельной нозологической формы ВКЛ впервые был выделен В.А. Vouignonle и соавторы в 1958 г. под названием «лейкемический ретикулоэндотелиоз» [8]. Этиология ВКЛ, как и других зрелоклеточных лимфопролиферативных заболеваний, не известна [2, 25]. Есть сообщения о связи перенесенного облучения и последующего развития ВКЛ, но они остаются противоречивыми [2]. Существуют отдельные случаи заболевания целых семей [2]. В литературе описаны случаи редкого Т-клеточного ВКЛ, ассоциированного с наличием ретровируса HTLV-II [2]. Болеют преимущественно

взрослые (средний возраст — 50 лет) [1, 9, 13, 25]. Однако возраст больных может колебаться от 19 до 90 лет [6]. Мужчины болеют в 4-6 раз чаще, чем женщины [1, 2, 24, 25].

Морфология ВКЛ представлена малыми клетками с овальной или бобовидной формой ядра, менее глыбчатым хроматином, чем у нормальных лимфоцитов, обильной, бледной цитоплазмой с «ворсинчатыми» отростками на цитологических препаратах («волосатые» клетки). «Волосатые» клетки дают высокую активность кислой фосфатазы, не ингибирующейся натрия тартратом [1, 4]. В большинстве случаев тартрат-резистентная кислая фосфатаза положительна, но это не специфично для диагноза, так как в редких случаях эта реакция положительна и при других лимфопролиферативных заболеваниях [1, 2]. Костный мозг поражен всегда; инфильтрация интерстициальная, диффузная; характерный вид — широко, свободно лежащие маленькие ядра (в отличие от картины с плотно набитыми ядрами, типичной для других индолентных лимфоидных опухолей, поражающих костный мозг). Диагноз лучше всего ставить по биопсии костного мозга. Костномозговой пунктат обычно имеет вид гиперклеточный вид. В селезенке опухоль поражает красную пульпу; белая пульпа обычно атрофична. Лимфатические узлы поражаются редко (< 5%); при вовлечении же их — инфильтрация носит диффузный характер; могут быть сохранены фолликулы, что напоминает лимфому маргинальной зоны [2, 3, 9, 13]. Описаны случаи выраженной лимфаденопатии отдельных групп [1, 9]. Так, по данным J. Merciesca и соавт. (1994) абдоминальная лимфаденопатия диагностирована у 28% исследуемых больных ВКЛ [19].

Иммунофенотип опухолевых клеток при ВКЛ: SIg+(M+A), G, или A), антигены, ассоциированные с В-клетками - CD 19+, CD20+, CD22+, CD79a+; CD5-, CD10-, CD23-, CD11c+, CD25+, FMC7+, CD103+ (MLA: антигены лимфоцитов слизистой, распознаваемы антителами HML-1, B-ly7, Ber-ACT8, LF61) [5,9,13,18]. Наиболее полезный маркер, позволяющий отличить ВКЛ от других В-клеточных

лейкозов — это CD103, поскольку CD22, CD11c, CD25, FMC7 и даже положительная тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP) могут быть и при других болезнях, не только при ВКЛ. Сильная экспрессия этих маркеров, в совокупности с CD 103 и морфологическими данными являются ключами к диагнозу [9, 13, 25]. В отличие от хронического лимфолейкоза, волосатоклеточный лейкоз CD5 негативный [9].

Генетические признаки ВКЛ: Описаны перестройки генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов [11, 13]. Специфических аномалий не описано [13].

Одним из ведущих клинических симптомов является спленомегалия. Она встречается в 60 - 85% случаев. В 25% случаев селезенка достигает очень больших размеров. Гепатомегалия встречается в 40% случаев [9, 15, 25]. Периферические лимфатические узлы нормальных размеров [4]. Панцитопения обнаруживается у 2/3 больных; небольшое количество опухолевых клеток циркулирует в периферической крови. Тромбоцитопения, анемия и нейтропения объясняются повышенной секвестрацией форменных элементов в селезенке и уменьшением плацдарма нормального кроветворения в связи с инфильтрацией костного мозга патологическими элементами [1, 2]. Лейкоцитоз более  $10 \times 10^9$  г/л встречается только у 10-15% больных [2]. Встречается редкий вариант ВКЛ с высоким уровнем лейкоцитов (более  $200,0 \times 10^9$ /л) и спленомегалией [1,9,25].

Течение ВКЛ, как правило, спокойное. Описаны спонтанные ремиссии [3, 5, 6, 13]. По сообщениям ряда авторов, продолжительность жизни при ВКЛ колеблется в широких пределах — от 1 года до 32 лет, с медианой выживаемости — 5 лет [8]. Характерна повышенная восприимчивость к инфекциям.

Тактика лечения ВКЛ значительно изменилась за последние 15 лет [1, 2]. В течение многих лет спленэктомия считали наиболее эффективным лечебным мероприятием [1]. От этого метода в настоящее время практически отказались, поскольку разработано несколько высокоэффективных режимов медикаментозной терапии с применением новых лекарственных средств. ВКЛ не отвечает на

"стандартную" химиотерапию лимфом, но альфа-интерферон, деоксикоформицин (пентостатин) или 2-хлородеоксиаденозин (леустатин) могут индуцировать длительные ремиссии [1, 3, 9, 13]. Последние два препарата являются препаратами выбора.

Предполагаемый нормальный аналог при ВКЛ — периферическая В-клетка неизвестной стадии дифференцировки [13].

Литературные данные о бластных вариантах при ВКЛ, развитии вторых лейкозов на фоне ВКЛ единичны.

Так, Т. Sun и соавт. (1990) в своей работе сообщают о гибридных формах ВКЛ и хронического лимфолейкоза, когда присутствуют признаки двух индолентных лимфоидных опухолей [22].

J.L. Diez Martin и соавт. (1987) описали три случая заболевания с бластным вариантом [12]. Клинические проявления при этом включали синдром интоксикации, чувство дискомфорта в левом подреберье, лимфаденопатию, панцитопению. Костный мозг был гиперклеточным за счет бластных клеток с высоким ядерноцитоплазматическим соотношением. Тартрат-устойчивая кислая фосфатаза в них была положительной. Все больные достаточно хорошо ответили на спленэктомию в начале заболевания. Один больной с множественными хромосомными аберрациями имел короткую продолжительность жизни. Двое больных на момент публикации работы оставались живыми. Один пациент после операции получал хлорбутин, другие — 2-деоксикоформицин.

Jacobs и соавт. (1985) в своей статье сообщают, что вторые опухоли у больных ВКЛ встречаются в 9% случаев [14]. R. Pawson и соавт. (1996) при ретроспективном исследовании 200 больных ВКЛ в 8 случаях (4%) выявили развитие вторых опухолей [20]. Возможную роль и влияние альфа-интерферона на развитие вторых опухолей авторы не отметили. В то же время, R.T. Spielberger и соавт. (1993) сообщают о случае развития острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) через 6 лет от начала лечения ВКЛ альфа-интерфероном [21].

## Описание клинических случаев

Мужчине 57 лет была выполнена спленэктомия по поводу ВКЛ. Через 3 месяца у пациента появилась лихорадка, высевался *Mycobacterium kansasii*. В течение последующих 2 лет больной получал противотуберкулезное лечение (изониазид, рифампицин, этамбутол). Через один год от начала болезни у больного развилась нейтропения, был назначен альфа-2Б интерферон ( $1 \times 10^6$  МЕ/м) 3 раза в неделю в течение 18 месяцев. Через 6 лет у больного вновь появилась лихорадка. В миелограмме большое количество миелобластов, а также гранулоцитов разной степени зрелости и «волосатых» клеток — 38%, 12% и 10% соответственно. Цитохимически миелопероксидаза в бластах положительная. Выявлялась трехлинейная дисплазия кроветворения. Цитогенетически и с помощью проточной цитометрии в костном мозге определялось два опухолевых клона клеток — «волосатые» и миелобласты. Обнаруживались транслокации 5 и 7 хромосом в клетках обоих клонов. Диагностировано сочетание острого миелобластного лейкоза с созреванием (FAB M.2) и ВКЛ. Назначена стандартная терапия ОМЛ, но несмотря на проводимое лечение через один год больной скончался. Аутопсийное исследование подтвердило диагноз ОМЛ. Авторы сообщения высказывают осторожное мнение о возможной роли альфа-интерферона в развитии ОМЛ на фоне ВКЛ.

В то же время авторы пишут, что причинную связь между альфа-интерфероном и вторыми опухолями на малом количестве больных установить не представляется возможным. Необходимы сообщения о новых случаях таких сочетаний.

J. Demeter и соавт. (1994), комментируя публикацию R.T.Spielberger (1993), отмечают, что нет разницы в развитии ОМЛ, как второй опухоли у больных ВКЛ, лечившихся альфа-интерфероном и не получавшим лечение этим препаратом [10]. Есть сообщение Н.Knecht и соавт. (1991) о развитии Т-клеточного лейкоза у больного ВКЛ с удаленной селезенкой и леченного в последующем

алкилирующим агентом и альфа-интерфероном [16]. В публикациях R.T. Spielberger (1993) и H. Knecht (1991) есть два общих признака: обоим пациентам ВКЛ была выполнена спленэктомия и оба получали в последующем лечение альфа-интерфероном.

Известно, что онкогематологические заболевания встречаются у больных, которым выполнялась спленэктомия. Так, F. Arnalich и соавт. (1987) сообщали о развитии агрессивной неходжкинской лимфомы у больных ВКЛ, которым выполнялась спленэктомия и нелеченных другими методами [7]. Спленэктомия сама по себе обсуждается, как фактор риска в развитии ОМЛ у пациентов с болезнью Ходжкина [23].

J. Demeter и соавт. (1994) наблюдали двух пациентов с хроническим лимфолейкозом из 102 с посттравматической спленэктомией; одного пациента, 47 лет, с острым В-лимфобластным лейкозом, которому была выполнена спленэктомия после травмы в 20-летнем возрасте; одного пациента с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой, резистентного к терапии стероидами и внутривенным иммуноглобулином и развившего агрессивную В-клеточную неходжкинскую лимфому в 68-летнем возрасте, спустя 3 года после спленэктомии [10]. В последнем случае удаленная селезенка имела гистологическую картину, характерную для аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры без каких либо признаков злокачественности. Авторы делают вывод, что отсутствие селезенки (спленэктомия) является одним из потенциальных факторов риска в развитии вторых опухолей у гематологических больных.

Таким образом, ряд авторов опубликованных работ, пытаясь выявить этиологический фактор в развитии вторых неоплазий у больных ВКЛ, предполагали роль альфа-интерферона, что в последующих исследованиях не подтвердилось. Определенная этиологическая роль отводится спленэктомии, как фактору риска в развитии другой злокачественной опухоли у больных ВКЛ.

Учитывая актуальность обсуждаемой проблемы, мы сочли целесообразным представить собственные клинические наблюдения.

### **Собственные клинические наблюдения**

В период с 1988 по 2000 годы в ГВКГ имени академика Н.Н.Бурденко проходили лечение девять больных ВКЛ в возрасте от 36 до 75 лет, медиана возраста составила 49 лет. Восемь больных получали лечение препаратами интерферона, двум больным была выполнена спленэктомия. На январь 2001 г. выбыли из-под наблюдения трое больных, двое больных умерло, четверо продолжали наблюдаться. Срок наблюдения за больными составил от 3 до 231 месяцев (пациент №1 — 3 месяца - потеря контакта, пациент №2 — 6 месяцев - потеря контакта, пациент №3 — 15 месяцев - потеря контакта, пациент №4 — 5 месяцев - умер, пациент №5 — 136 месяцев - умер, пациент №6 — 85 месяцев - продолжает наблюдаться, пациент №7 — 108 месяцев - продолжает наблюдаться, пациент №8 — 171 месяц - продолжает наблюдаться, пациент №9 — 231 месяц - продолжает наблюдаться).

У одного больного наблюдали развитие острого миеломонобластного лейкоза (FAB M.4) на фоне ремиссии ВКЛ. Приводим наше наблюдение.

У больного Ш., 63 лет, в июле 1988 г. диагностирован ВКЛ. При первичном исследовании отмечалась умеренная гепатомегалия (размеры печени по Курлову 11х9х8 см), спленомегалия (селезенка пальпировалась на уровне пупка), периферические лимфатические узлы не увеличены. Радиоизотопное исследование печени и селезенки: увеличение левой доли печени, спленомегалия (размеры селезенки 17х10 см). Анализ крови: гемоглобин - 105 г/л, эритроциты -  $3,6 \times 10^{12}$  г/л, цветовой показатель (ЦП) - 0,88, лейкоциты -  $3,2 \times 10^9$  г/л, тромбоциты -  $36 \times 10^9$  г/л, «волосатые» клетки 59%, лимфоциты 19%. Миелограмма: количество миелокариоцитов  $41 \times 10^9$  г/л, миелоидный росток 25,6% с преобладанием зрелых форм нейтрофилов, эритроидный росток 17,2% без нарушения в созревании нормобластов, единичные мегакариоциты без отшнуровки тромбоцитов,

моноциты - 0,4%), плазмоциты - 0%, лимфоциты - 11,6%, «волосатые» клетки 45,2%», полиморфные по величине, со складчатой структурой ядерного хроматина, с полиморфизмом в строении ядра, в части клеток просматриваются нуклеолы, цитоплазма с «ворсинчатыми» отростками. Цитохимическая характеристика "волосатых" клеток: PAS-реакция, диффузная форма — слабоположительная в 35% клеток; кислая фосфатаза, диффузно-гранулярная форма положительна в 93% клеток; тартрат-устойчивая кислая фосфатаза положительна в 78% клеток; кислая эстераза, диффузно-пятнистая форма положительна в 80%) клеток; альфа-нафтилацетат-эстераза, зернистая форма положительна в 94%) клеток; эстераза, ингибируемая фторидом натрия — отрицательная. Был назначен преднизолон 45 мг/сут с кратковременным уменьшением степени тромбоцитопении и анемии. В октябре 1988 г. в пунктате костного мозга выявлялось 15,6% бластных клеток, 37,2%» лимфоцитов. Цитохимическое исследование бластных клеток не проводилось. В ноябре 1988 г. больному была выполнена спленэктомия. Селезенка 21x15x7 см, масса — 1200 г. Гистологическое исследование селезенки: полное стирание рисунка стромы с диффузной инфильтрацией ее незрелыми лимфоидными и плазматоидными клетками. После спленэктомии анемия и тромбоцитопения купировались. В течение 11 лет состояние оставалось стабильным. Химиотерапия и интерферонотерапия не проводились. Состояние больного резко ухудшилось 6 ноября 1999 года после пищевой токсикоинфекции. Отмечался многократный жидкий стул, рвота, лихорадка с ознобами. Далее, 16.11.1999 г. вновь был госпитализирован в ГВКГ им. Н.Н.Бурденко. Выявлялись увеличение подмышечных лимфатических узлов и печени (размеры по Курлову 18x16x10 см), гиперлейкоцитоз ( $162 \times 10^9$ /л), бластоз периферической крови (65%) и костного мозга (66%»). Гемоглобин 131 г/л, тромбоциты  $103 \times 10^9$ /л. Трепанобиопсия: костномозговые полости расширены, жировые клетки не выявляются, ядродержащие клетки лежат плотно. Биохимический анализ крови: АЛТ 138-142 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), АСТ 130-142 МЕ/л (норма до 37 МЕ/л),



ЩФ 488-621 МЕ/л (норма до 112 МЕ/л), ЛДГ 2889-3955 МЕ/л (норма до 480 МЕ/л), общий билирубин 86,8 мкмоль/л (норма до 26 мкмоль/л), глюкоза 1,4 ммоль/л (норма 4,2-6,2 ммоль/л). Анти-HCV от 18.11.99 - результат отрицательный. Иммунофенотип методом проточной цитофлуориметрии мононуклеаров периферической крови: CD 19 25,6%, CD22 24,6%, CD7 12,5%, CD3 17,7%, CD4 7,2%, CD8 10,2%, CD33 0%, CD11b 71,7%, CD34 8,5%, CD10 37,6%, CD38 11,6%, Ia 47,3%). В цитопрепаратах на большинстве бластов слабо положительный антиген CD13.

**Заключение:** состав мононуклеаров периферической крови гетерогенен, количество В-клеток около 25%, преобладают клетки с маркерами миелоидного ряда. Цитохимическое исследование бластных клеток: пероксидаза положительная в 37% клеток; липиды положительны в 100% клеток; кислая фосфатаза, диффузная форма положительная в 52% клеток; тартрат-устойчивая кислая фосфатаза — отрицательная; гликоген, диффузная форма в 39%, диффузно-зернистая форма в 28% клеток; альфа-нафтилацетатэстераза, зернистокоричневая форма — в 20%, коричнево-черная форма - в 80% клеток; эстераза, ингибируемая фторидом натрия положительная в 80% клеток. Таким образом, диагностирован острый миеломонобластный лейкоз (FAB M.4). Через два дня после госпитализации больной скончался от острой коронарной недостаточности. Период времени между диагностикой ВКЛ и ОМЛ составил 136 месяцев.

### **Обсуждение случая**

Описанный нами случай является достаточно редким событием. В литературе нам удалось обнаружить только одно описание сочетания ВКЛ и ОМЛ [21] и три случая бластных вариантов ВКЛ [12]. Цитохимическая характеристика и иммунофенотип бластных клеток больного Ш. достоверно подтверждают острый миеломонобластный лейкоз на момент смерти. Тартрат-устойчивая кислая фосфатаза в бластах отрицательная. «Волосатые» клетки в крови и костном мозге

не обнаружены. В тоже время на момент диагностики ВКЛ, до спленэктомии, в костном мозге обнаруживались 15,6% бластов, линейная принадлежность которых не была определена. Ретроспективно нельзя исключить бластный вариант ВКЛ в дебюте заболевания. Остается открытым вопрос о влиянии спленэктомии на развитие у пациента ОМЛ.

Мы не ставили перед собой задачу как-то расширить рамки обсуждаемой проблемы. В то же время необходимо отметить, что спектр сочетания двух и более злокачественных новообразований широк, и каждый онколог и гематолог могут привести свои наблюдения, сообщения о которых будут полезны.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А., Лепков СВ., Френкель М.А. и др. Волосатоклеточный лейкоз (обзор литературы и собственные данные)// Тер. архив, 1994.- N7. - С.43-49.
2. Вуд М., Банн П. Секреты гематологии и онкологии/ Пер. с англ.- М.: "Бином", 1997.-С.184-189.
3. Лепков СВ. Клиника, диагностика и лечение волосатоклеточного лейкоза: Дисс. ... канд.мед.наук. - М., 1996.
4. Руководство по гематологии/ Под ред. А.И.Воробьева. М.: "Медицина", 1985. - Том I. - 447 С
5. Справочник по гематологии / Под ред. А.Ф.Романовой. - Киев: "Здоровье", 1997.-320 С
6. Файнштейн Ф.Э., Козинец Г.И., Бахрамов СМ., Хохлова М.П. Болезни системы крови. - Ташкент: «Медицина», 1987. - 671 с.
7. Arnalich F., Camacho J., Jimenez C. et al. Occurrence of immunoblastic B-cell lymphoma in hairy cell leukemia// Cancer. - 1987. - Vol.59. - P.1161-1164.
8. Bouroncle B.A., Wiseman B.K., Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis// Blood. - 1958. -Vol.13. -P.609-629.

9. Catovsky D. Chronic lymphoid leukaemias// The seventh European tutorial on haematopathology leukaemias and lymphomas. - London, 1998.- P. 1-20.
10. Demeter J., Turbucz P., Lehoczky D., Porzsolt F. Considerations on the pathogenesis of acute myeloid leukemia in a splenectomized hairy-cell leukemia patient treated with interferon-alfa [letter; comment]// Br.J.Haematol., 1994. - Vol.86. - N3. - P.236.
11. Diebold J. Small B-cell lymphomas// The seventh European tutorial on haematopathology leukaemias and lymphomas. - London, 1998. - P.8-14.
12. Diez Martin J.L., Li C.Y., Banks P.M. Blastic variant of hairy-cell leukemia// Am.J.Clin.Patol., 1987. - Vol.87. - P.576.
13. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A revised European classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the international lymphoma study group// Blood, 1994. - Vol.84. - N5.-P.1361-1392.
14. Jacobs R.H., Vokes E.E., Golomb H.M. Second malignancies in hairy cell leukemia// Cancer. - 1985. - Vol.56. - P. 1462.
15. Jansen J., den Ottolander G.J., Haldrinet R.S.G. et al.// Semin.Oncol. - 1984. - Vol.11.-P.472-478.
16. Knecht H., Sarraj A., Delacretex F. et al. Genotypic and phenotypic evidence of T-cell leukemia in a patient successfully treated by interferon-alpha for typical hairy cell leukemia// Leukemia. -1991. -Vol.5. - P.1031-1036.
17. Kroft S.H., Finn W.G., Peterson L.C. The pathology of the chronic lymphoid leukaemias// Blood Rev., 1995. - Vol.9. - N4. -P.234-250.
18. Marianovic B.P., Alojz Ihan. Algoritm for immunophenotyping of low-grage B lymphomas// Blood, 1996. - Vol.88. - N6. - P.2361-2362.
19. Mercieca J., Puga M., Matutes E., et al. Incidence and significance of abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukaemia// Leuk. Lymphoma, 1994. - 14 Suppl.1. - P.79-83.

20. Pawson R., A'Hern R., Catovsky D. Second malignancy in hairy-cell leukemia: no evidence of increased incidence after treatment with interferon alhpa// *Leuk.Lymphoma*, 1996. - Vol.22. - N1-2. - P.103-106.
21. Spielberger R.T., Dickstein J.I., Le Beau M.M. et al. Acute myeloid leukemia following interferon-alpha treatment of hairy-cell leukemia// *Br.J.Haematol.*, 1993. - Vol.83.-N3.-P.519-520.
22. Sun T., Susin M., Shevde N., Teichberg S. Hybrid form of hairy cell leukemia and chronic lymphocytic leukemia// *Hemalol. Oncol.*, 1990. - Vol.8. - N5. - P.283-294.
23. Tura S., Fiacchini M., Zinzani P.L. et al. Splenectomy and the increasing risk of secondary acute leukemia in Hodgkin's disease//*J.Clin.Oncol.* - 1993. - Vol.11. - P.925-930.
24. Virchis A.E., Mehta A.B. Familial occurrence of hairy cell leukemia in a father and daughter - A case report// *Blood*, 1997. - Vol.90. - N10. - P.303B.
25. Williams hematology companion handbook, fifth edition/ editor in chief W.J.Williams.- 1995.-452 p.