

ВАРИАНТНЫЙ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ (диагностика, лечение)

Н.В. Пеленьо, Я.И. Выговская, З.В. Масляк,
Ю.Л. Евстахевич, В.Е. Логинский

ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины»,
Львов

Резюме. *Учитывая редкость заболевания, представлены клинические, гематологические проявления и ответ на лечение у 9 больных с «вариантной» формой ВКЛ (ВКЛ-В). ВКЛ-В – характеризуется наличием типичных «волосистых» лимфоидных клеток в костном мозге и периферической крови, спленомегалией, и нормальным или повышенным числом лейкоцитов. Иммунофенотип лимфоидных клеток определяется как CD20+, CD19+, CD22+, FMC-7+, но CD5-, CD10-, CD23-, CD24-, CD27-, CD25-, однако CD11c+, а CD103 +/-.* С 4 больных, у которых 2-CdA применен в качестве первой линии лечения, полную ремиссию констатировано у одного пациента, частичную – в 3. Рецидив ВКЛ-В возник на протяжении 4–26 мес. у трех больных.

Применение препаратов ИФН-α в качестве первой линии терапии было малоэффективным. Может быть эффективна спленэктомия.

Ключевые слова: *вариантный волосатоклеточный лейкоз, лечение, интерферон-α, 2-хлордезоксаденозин, спленэктомия.*

HAIRY CELL LEUKEMIA VARIANT (diagnostics, treatment)

N.V. Pelenyo, Y.I. Vyhovska, Z.V. Maslyak,
Y.L. Yevstakhevych, V.E. Lohinsky

SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine, NAMS of Ukraine», Lviv

Summary. *Considering the rarity of this disease the article presents clinical, hematological manifestations and treatment response in 9 patients with hairy-cell leukemia variant (HCL-V). HCL-V is characterized with typical «hairy» lymphoid cells in the bone marrow and peripheral blood, splenomegaly and normal or increased leukocyte count. Immune phenotype of the lymphoid cells is as follows: CD20+, CD19+, CD22+, FMC-7+, CD5-, CD10-, CD23-, CD24-, CD27-, CD25-, CD11c+, CD103+/-.*

Among 4 patients treated with 2-CdA frontline complete response was detected in one patient and partial response – in 3 of them. HCL-V relapsed after 4–26 months in three patients. Administration of IFN drugs as first-line treatment had poor effect. In some cases splenectomy may be an effective option.

Key words: *hairy cell leukemia variant, treatment, interferon-alfa, 2-chlorodeoxy-adenosine, splenectomy.*

Волосистоклітинна лейкемія – варіант (ВКЛ-В; hairy cell leukemia – variant) вперше була описана Sawley та співавт. у 1980 р.[4]. Згідно класифікації ВООЗ 2008 р. ВКЛ-В виділено як окрему нозологічну одиницю [22]. Частота ВКЛ-В, за повідомленнями різних авторів, становить 10–25% усіх випадків ВКЛ [1,16,22], що складає 0,4% усіх лімфоїдних лейкемій [16, 19, 21, 22]. ВКЛ-В – характеризується наявністю типових «волосистих» лімфоїдних клітин (ВК) у кістковому мозку та периферичній крові, спленомегалією, та, на відміну від «класичної» ВКЛ, нормальним або помірно підвищеним числом лейкоцитів [1, 3, 4, 16, 18, 19]. ВКЛ-В відрізняється за морфологією та імунофенотипом ВК, відсутністю фіброзу кісткового мозку, а також за перебігом і ефективністю лікування [16, 18, 19].

Мета. Визначення характерних клініко-гематологічних проявів, особливостей морфологічної структури волосистих клітин та аналіз ефективності лікування хворих на ВКЛ-В.

Матеріали і методи досліджень. Серед 110 хворих на волосистоклітинну лейкемію варіантну форму спостерігали у 9 (8,25%) пацієнтів віком 30-74 років (медіана 57,55±5,00 років), серед них 5 жінок та 4 чоловіки, співвідношення чоловіків і жінок становить – 1:1,25.

Діагноз ВКЛ-В встановлювали на основі анамнезу, результатів об'єктивного та інструментального обстеження, гематологічного та гістоморфологічного дослідження, імунофенотипового аналізу субстратних клітин та клінічного перебігу відповідно до прийнятих критеріїв [22].

Результати та їх обговорення. Тривалість захворювання до встановлення діагнозу коливалась у діапазоні від 1 до 60 місяців (в середньому 9,33±6,36 міс.).

До моменту встановлення точного діагнозу одна пацієнтка спостерігалась з приводу залізодефіцитної анемії, ще одна – хронічної лімфоїдної лейкемії. У іншого хворого зміни в аналізі крові та спленомегалію виявлено при обстеженні з приводу загострення панкреатиту та холециститу.

Більшість пацієнтів на момент встановлення діагнозу скаржились на прогресуючу загальну слабкість та швидку втомлюваність, задишку при незначному фізичному навантаженні, підвищену пітливість, яка є характерною скаргою для даного захворювання. Значну частину хворих турбували відчуття дискомфорту чи болі у лівій половині живота, що були зумовлені розтягненням капсули селезінки.

У 5 пацієнтів у дебюті захворювання спостерігались інфекційно-запальні ускладнення (часті ГРВІ, плевропневмонія, загострення хронічного бронхіту, панкреатиту та холециститу).

У 3 випадках ВКЛ-В спостерігався геморагічний синдром, який у двох пацієнтів проявився носовими кровотечами і кровотечами з ясен, а в

одної хворої окрім кровотечі з носа та ясен спостерігалась маткова кровотеча, а на шкірі відмічались гематоми.

Лімфаденопатію було виявлено у 4 пацієнтів. Збільшення печінки констатовано у 6 хворих, причому у всіх випадках нижній край печінки пальпувався на 2-4 см нижче реберної дуги.

Спленомегалію виявлено у всіх обстежуваних. У 4 хворих селезінка займала всю ліву половину живота, у інших 3-х хворих селезінка пальпувалась на рівні пупка, а ще у двох виступала на 1 см з-під реберної дуги.

Показники периферичної крові у хворих на ВКЛ-В представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Основні показники крові у хворих на ВКЛ-В

Показники, одиниці вимірювання	Середнє значення показника
Hb, г/л	92,44±8,68
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,26±0,50
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	14,05±3,09
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	142,25±27,30
ШОЕ, мм/год	41,22±6,88
Лімфоцити, %	78,16±11,67

При дослідженні периферичної крові у 2 хворих були нормальні показники гемоглобіну, у 7 хворих виявлено анемію різного ступеня важкості: у 3 – спостерігали анемію легкого ступеня, 1 пацієнт мав анемію середнього ступеня та ще 3 – анемію важкого ступеня. Середній показник гемоглобіну становив (92,44±8,68) г/л.

Кількість тромбоцитів у обстежуваних нами пацієнтів досить варіабельна: від поодиноких до нормальних показників, середнє значення $(142,25\pm 27,30)\times 10^9/\text{л}$. Рівень тромбоцитів у 2 хворих був $<50\times 10^9/\text{л}$, ще у 2 осіб коливався на рівні $(50-100)\times 10^9/\text{л}$ і у 5 хворих $>100\times 10^9/\text{л}$.

Показник швидкості осідання еритроцитів у всіх обстежуваних пацієнтів був значно вищий норми і становив $(41,22\pm 6,88)$ мм/год. Межі коливань показника досить великі і становили 8–75 мм/год.

Серед обстежуваних нами пацієнтів у 4 хворих рівень лейкоцитів був у межах норми $(5,2-9,5)\times 10^9/\text{л}$, а у 5 пацієнтів коливався в межах $(14,7-34,7)\times 10^9/\text{л}$. Середнє значення лейкоцитів становило $(14,05\pm 3,09)\times 10^9/\text{л}$.

При підрахунку лейкограми кількість гранулоцитів коливалась від 1% до 31%, у всіх хворих виявляли лімфоцитоз у діапазоні від 68% до

99%. Серед лімфоцитів спостерігали атипову популяцію з характерною «волосистою» морфологією цитоплазми (від поодиноких до 77%).

Кількість моноцитів у 6 хворих була зниженою (від 0 до 1%), а у 3 пацієнтів коливалась у межах 3-4%.

При підрахунку мієлограми та оцінці клітинності пунктату встановлено, що у 4 пацієнтів він був гіпоклітинним, у 2 – нормоцелюлярним та 3 – гіперцелюлярним. Гранулоцитарний, еритроїдний та мегакаріоцитарний паростки кісткового мозку часто були звужені, а в окремих випадках редуковані за рахунок основного клітинного субстрату кісткового мозку – лімфоїдних елементів (середнє значення $(68,41 \pm 7,36)\%$). Серед лімфоцитів виявлялись "волосисті" форми в кількості від 21,5 до 74%, які були морфологічно ідентичні до тих, які циркулювали в крові.

В дослідженні на тартратрезистентну кислоту фосфатазу (ТРКФ) її слаба активність спостерігалась у 7 хворих, лише у 2 пацієнтів вона була чутлива до дії інгібітору.

Імунофенотипове дослідження лейкомічних клітин виконано у 8 з 9 хворих на ВКЛ-В (у 4 хворих досліджували лімфоцити периферичної крові, а у інших 4 – кісткового мозку).

У всіх обстежених пацієнтів виявлена домінуюча В-клітинна популяція, яка характеризувалася високими показниками експресії рапВ-клітинних антигенів CD19, CD20, CD22. Популяція Т-клітин (CD3, CD5, CD4 та CD8) була значно зниженою у всіх випадках. На пухлинних лімфоцитах у 6 з 8 хворих встановлено слабку або помірну експресію активаційного маркера – CD25.

У 50% хворих виявляли експресію активаційних маркерів CD11c та CD103.

Препарат 2-хлордезоксиденозин (2-CdA), як першу лінію лікування, застосували у чотирьох хворих (віком 30–70 років). 2-CdA в дозі 0,12 мг/кг маси вводили внутрішньовенно у 2-х годинній інфузії на 200 мл фізіологічного розчину протягом 5 послідовних днів.

В результаті проведеного лікування в одного пацієнта констатовано повну клініко-гематологічну ремісію, яка триває 23 міс. У трьох хворих спостерігалась часткова ремісія.

У всіх трьох пацієнтів з частковою ремісією спостерігався ранній рецидив хвороби (через 4, 11 та 26 міс.).

У двох випадках з рецидивом хвороби було застосовано повторний курс лікування аналогами пуринових нуклеозидів. У одного пацієнта, який отримав другий курс лікування 2-CdA, часткова ремісія спостерігалась протягом 12 міс. У пацієнтки Н. повторне призначення 2-CdA ефекту не дало, тому проведено операцію спленектомії, після якої протягом 120 міс. спостерігається клініко-гематологічна ремісія.

Ще одному пацієнту з рецидивом хвороби було проведено спленектомію з наступними 4 курсами хіміотерапії за схемою ритуксимаб+бендамустин. Після проведеного лікування у цього пацієнта спостерігається клініко-гематологічна ремісія протягом 8 міс.

Таким чином, повторне застосування 2-CdA у двох пацієнтів з рецидивом хвороби було малоефективним.

Препарати інтерферону α (ІФН α), як лікування першої лінії, застосували у 3 хворих (1 чоловік віком 53 років та 2 жінки віком 61 та 74 роки). Препарати ІФН α призначали в дозі 3 млн. Од підшкірно через день (3 рази на тиждень).

У 2 хворих спостерігається часткова ремісія. Один хворий на лікування ІФН α не відповів.

Дані літератури, як і наші спостереження, показали, що у більшості хворих на ВКЛ-В ІФН α є неефективним [20].

Таким чином, незважаючи на доволі характерну клінічну, гематологічну і морфологічну картину, діагностика ВКЛ-В часто представляє труднощі, оскільки всі наведені ознаки можуть бути виражені нечітко або не в повній мірі. Крім того клінічні прояви при обидвох формах ВКЛ подібні та пов'язані з наявністю спленомегалії, анемії, тромбоцитопенії [10, 11, 12, 19], що може затруднювати диференціальну діагностику класичної форми ВКЛ та ВКЛ-В [7].

Згідно даних літератури у периферичній крові хворих на ВКЛ-В спостерігається нормальна кількість лейкоцитів або помірний лейкоцитоз [4, 6, 18, 19]. Також для ВКЛ-В не характерна нейтропенія та моноцитопенія. Таку ж характеристику периферичної крові спостерігали у обстежуваних нами хворих.

Характерно, що лейкомічні клітини при ВКЛ-В дещо менших розмірів порівняно з «класичною» формою, мають характерні відростки цитоплазми, центрально розміщене округле ядро з виразним ядерцем [21].

На відміну від «класичного» ВКЛ, при аспірації кісткового мозку у хворих на ВКЛ-В труднощі не виникають. Кістковий мозок клітинний, фіброз менш виражений, спостерігається інфільтрація лімфоїдними клітинами, морфологічно аналогічними як у периферичній крові [13, 16].

Згідно даних літератури, реакція на кислу фосфатазу, резистентну до дії інгібітору, в лімфоїдних клітинах (ТРКФ), яка зазвичай позитивна при «класичному» ВКЛ, при ВКЛ-В переважно від'ємна [9]. У частини обстежених нами хворих ТРКФ була позитивною. Такі ж результати отримала Аль-Раді Л.С. [1].

За даними літератури, при імунофенотиповому дослідженні лімфоїдних клітин хворих на ВКЛ-В виявляється моноклональна В-клітинна популяція – CD20⁺, CD19⁺, CD22⁺, FMC-7⁺, але CD5⁻, CD10⁻,

CD23⁻, CD24⁻, CD27⁻. На відміну від «класичного» ВКЛ, експресія антигену CD25 відсутня, однак CD11c⁺, а CD103^{+/+} [2,6,12,14,15,21]. Серед обстежених нами хворих слаба або помірна експресія антигену CD25 виявлена у 6 із 8 пацієнтів. Слід відзначити, що експресія антигену CD25 на лімфоцитах хворих ВКЛ-В виявлялась і іншими дослідниками. Так, за даними Matutes та співавт. [16] експресія CD25 спостерігалась у 6% хворих на ВКЛ-В, а Аль-Раді Л.С. [1] слабку або помірну експресію антигену CD25 виявила у 86% хворих на ВКЛ-В.

ВКЛ-В характеризується складним каріотипом. Brito-Babapulle та співавт. [3] описують транслокацію t(14;18)(q32;q21) і t(2;8)(p12;q24), які не є специфічними при ВКЛ-В, а більш характерні для фолікулярної лімфоми та лімфоми Беркїтта. З низьким виживанням при ВКЛ-В пов'язана перебудова VH4-34 [25].

Відомо, що, незважаючи на успіхи в лікуванні аналогами пуринових нуклеозидів хворих на «класичну» ВКЛ, при її варіантній формі повна або часткова ремісія спостерігається тільки у 30-50% пролікованих [19,21]. В цьому відношенні отримані нами дані повністю співпадають з даними літератури. Є повідомлення, що можна досягти повної ремісії після 3-4 курсів кладрибіну [18]. Останнім часом описані добрі результати при застосуванні комбінації рїтуксимабу + 2-CdA або пентостатину [5,9,17,18,23]. Саме цю схему рекомендують як лікування першої лінії у хворих на ВКЛ-В [18,20].

Таким чином, ефективність терапії, що застосовується при «класичній» ВКЛ, у хворих на ВКЛ-В значно менша, а тривалість ремісії коротша [20,23]. Медіана виживання у хворих на ВКЛ-В становить 9 років [16,18,24]. Після спленектомії часткова ремісія може бути досягнута у половини хворих [8,16]. Спленектомія виявилась ефективною і у 2-х нами обстежених хворих.

Оптимального стандарту лікування для ВКЛ-В досі не існує. Вивчається ефективність імунотоксинів BL22 та CAT-8015 [18,20,21].

Висновки

1. ВКЛ-В – характеризується наявністю типових «волосистих» лімфоїдних клітин у кістковому мозку та периферичній крові, спленомегалією, проте, у гемограмі поряд з анемією та тромбоцитопенією число лейкоцитів є нормальним або помірно підвищеним. Кістковий мозок переважно клітинний, фіброз менш виражений, спостерігається інфільтрація лімфоїдними клітинами.

2. Імунофенотип лімфоїдних клітин визначається як CD20⁺, CD19⁺, CD22⁺, FMC-7⁺, але CD5⁻, CD10⁻, CD23⁻, CD24⁻, CD27⁻, CD25⁻,

однак CD11c⁺, а CD103^{+/-}, хоча у частини хворих може виявлятися слаба або помірна експресія антигену CD25.

3. Ефективність лікування хворих на ВКЛ-В значно менша порівняно з «класичною» формою ВКЛ. Так, проведення одного курсу лікування аналогами пуринових нуклеозидів 4 хворим призвело до повної ремісії лише у одного пацієнта, часткова відповідь констатована у 3 пролікованих. У трьох хворих з частковою ремісією після курсу лікування 2-CdA рецидив хвороби спостерігався протягом 4-26 міс.

4. У частини хворих на ВКЛ-В може бути ефективною спленектомія.

Література

1. Аль-Ради, Л. С. Волосатоклеточный лейкоз: особенности лечения, современная тактика терапии [Текст]: дис... канд. мед. наук / Аль-Ради Любовь Саттаровна; – ГУ ГНЦ РАМН. – М., 2008. – 183 с.

2. B cell lymphoma subtypes Hairy cell leukemia – Variant type [Електронний ресурс] : / N. Sangle. – Pathology Outlines, 2012. Режим доступу: <http://www.pathologyoutlines.com>

3. Brito-Babapulle, V. Hairy Cell Leukemia (HCL) and Hairy Cell Leukemia Variant (HCL-V) / V. Brito-Babapulle, E. Matutes, D. Catovsky // Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol. – 2000.

4. Cawley, J. C. A chronic lymphoproliferative disorder with distinctive features: a distinct variant of hairy-cell leukaemia / J. C. Cawley, G. F. Burns, F. G. Hayhoe // Leuk Res. – 1980. – Vol. 4, № 6. – P. 547–559.

5. Clinical and molecular complete remission in a case of variant hairy cell leukemia treated with DHAP followed by high-dose chemotherapy plus rituximab / M. Goldaniga, A. Guffanti, U. Gianelli, et al. // Haematologica. – 2004. – Vol. 89, № 11. – P. 138e.

6. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: Development and validation of diagnostic criteria / H. Shao, K. Calvo, M. Grönberg [et al.] // Leuk. Res. – 2013. – Vol. 37, № 4. – P. 401–409.

7. Dunphy, C. H. Reaction patterns of TRAP and DBA.44 in hairy cell leukemia, hairy cell variant, and nodal and extranodal marginal zone B-cell lymphomas / C.H. Dunphy // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. – 2008. – Vol. 16, № 2. – P. 135–139.

8. Effective Treatment of a Refractory Hairy Cell Leukemia Variant with Splenic Pre-Irradiation and Alemtuzumab / M. Sasakia, K. Sugimotoa, T. Moria, K. Karasawab [et al.] // Acta Haematol. – 2008. – Vol. 119, № 1. – P. 48–53.

9. Gerrie, A. S. Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia / A. S. Gerrie, L. N. Zypchen, J. M. Connors // Blood. – 2012. – Vol. 119, № 9. – P. 1988–1991.

10. Hairy cell leukemia-variant – a case report / K. Gupta, A. Jasmina, P. Malhotra [et al.] // Indian. J. Pathol. Microbiol. – 2005. – Vol. 48, № 3. – P. 387–389.

11. Hairy cell leukemia and variant in Taiwan: report of a variant case and literature review / Y. Hsieh, S. Chang, S. Chuang, et al. // *Int J. Clin. Exp. Pathol.* – 2011. Vol. 4, № 2. – P. 183–189.
12. Hairy cell leukemia variant – Fact or fiction / M.H. Cessna, L. Hartung, S. Tripp [et al.] // *American Journal of Clinical Pathology.* – 2005. – Vol. 123, № 1. – P. 132–138.
13. Hairy cell leukemia variant with features of intrasinusoidal bone marrow involvement / C. Ya-In, J. Brandwein, D. Pantalony, H. Chang // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2005. – Vol. 129, № 3. – P. 395–398.
14. Immunophenotypic Variations in Hairy Cell Leukemia / Y. Chen, M. Tallman, C. Goolsby, L. Peterson // *Am J. Clin. Pathol.* – 2006. – Vol. 125. – P. 251–259.
15. Matutes, E. Immunophenotyping and differential diagnosis of hairy cell leukemia / E. Matutes // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 2006. – Vol. 20, № 5. – P. 1051.
16. Matutes, E. The variant form of hairy-cell leukaemia / E. Matutes, A. Wotherspoon, D. Catovsky // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2003. – Vol. 16, № 1. – P. 41–56.
17. Quach, H. Complete remission of hairy cell leukemia variant (HCL-v) complicated by red cell aplasia post treatment with rituximab / H. Quach, H. Januszewicz, D. Westerman // *Haematologica.* – 2005. – Vol. 90. – P. 26.
18. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant / G. Jones, N. Parry-Jones, B. Wilkins [et al.] // *Br. J. Haemat.* – 2012. – Vol. 2. – P. 186–195.
19. Robak, T. Hairy cell leukemia variant: recent view on diagnosis, biology and treatment / T. Robak // *Cancer Treat. Rev.* – 2011. – Vol. 37. – P. 3 – 10.
20. Robak, T. Management of hairy cell leukemia variant / T. Robak // *Leuk. Lymphoma.* – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 53–56.
21. Robak, T. Rzadsze przewlekłe białaczki limfoidalne / T. Robak // *Acta Haematol. Pol.* – 2011. – Vol. 42, № 3. – P. 343–355.
22. Splenic B-cell lymphoma/leukaemia: unclassifiable. In: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, J. Thiele & J.W. Vardiman. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed by) / M. Piris, K. Foucar, M. Mollejo [et al.] // Lyon: IARC Press. – 2008.
23. Successful treatment of hairy cell leukemia variant with rituximab / S. Narat, J. Gandla, A. Dogan, A. Mehta // *Leuk. Lymphoma.* – 2005. – Vol. 46, № 8. – P. 1229–1232.
24. The prognostic impact of clinical and molecular features in hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma / S. Hockley, M. Else, A. Morilla [et al.] // *Br. J. Haemat.* – 2012. – Vol. 158. - P. 347–354.
25. VH4-34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy / E. Arons, T. Suntutum, M. Stetler-Stevenson [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 114, № 21. – P. 4687–4695.