

## Лейкемоидная реакция при солидных опухолях: клиническое наблюдение, обзор литературы

А. А. Мещеряков

### Leukemoid reaction in solid tumors: a case report and review of literature

A. A. Meshcheryakov, MD

#### SUMMARY

Leukemoid reactions occur in association with a variety of infections, malignant diseases, intoxications and other clinical conditions.

The presentation of leukemoid reactions is rare. A described medical history offers to pay attention on clinical presentation of leukemoid reaction with high leukocytosis without immaturity once again.

#### Keywords:

leukemoid reaction.

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

Контакты: [a\\_meshcheryakov@mail.ru](mailto:a_meshcheryakov@mail.ru)

Принято в печать: 18 февраля 2009 г.

#### РЕФЕРАТ

Лейкемоидные реакции наблюдаются при различных инфекциях, злокачественных новообразованиях, интоксикациях, других заболеваниях.

Описание лейкемоидной реакции в литературе встречается редко. Приведенная история болезни позволяет еще раз обратить внимание на клиническую картину лейкемоидной реакции, которая сопровождается высоким лейкоцитозом без появления незрелых форменных элементов.

#### Ключевые слова

лейкемоидная реакция.

#### ВВЕДЕНИЕ

Лейкемоидная реакция — это патологическое изменение состава крови, сходное с картиной крови при лейкозах, но патогенетически не связанное с ними. Различные инфекции, интоксикации, злокачественные новообразования, некроз тканей, аллергические реакции, острое кровотечение могут служить причиной лейкемоидной реакции.

Несмотря на схожесть с картиной крови при лейкозах, дифференциальный диагноз между лейкозом и лейкемоидной реакцией обычно несложен. В некоторых случаях только лейкоцитоз и левый сдвиг лейкоцитарной формулы напоминают лейкоз. Анемия или тромбоцитопения могут затруднять диагноз. Однако только в редких случаях при одновременной лимфаденопатии, спленомегалии, гипертермии и геморрагическом диатезе исключение лейкоза вызывает большие затруднения.

Миелоидные лейкемоидные реакции могут быть условно разделены на три варианта. При первом отмечается исключительно высокий лейкоцитоз лишь с незначительным сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Высокий

лейкоцитоз встречается, например, при различных инфекциях, злокачественных опухолях, алкогольном гепатозе, остром гломерулонефрите, ревматоидном артрите.<sup>1</sup> Постановка правильного диагноза в таких ситуациях несложна. При втором варианте лейкоцитоз различной степени выраженности сопровождается значительным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, включая появление миелоцитов, промиелоцитов и даже бластов. Чаще всего подобные изменения встречаются при различных злокачественных опухолях с метастазами в костный мозг или кости. Характерна триада в картине периферической крови: умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, нормобластоз и тромбоцитопения. Лейкоцитоз со значительным сдвигом лейкоцитарной формулы влево может также встречаться при туберкулезе, тяжелых инфекциях, дифтерии, ревматоидном артрите, отравлении тяжелыми металлами и во многих других случаях.<sup>2</sup> Для подтверждения лейкемоидной реакции используются морфоцитохимическое исследование активности щелочной фосфатазы в лейкоцитах и цитогенетическое исследование для исключения наличия

Rh-хромосомы в тех случаях, когда картина крови напоминает таковую при хроническом миелолейкозе. Третий вариант лейкемоидной реакции проявляется картиной крови, напоминающей острый миелобластный лейкоз. Наиболее часто встречается при диссеминированном туберкулезе, регенерации костного мозга после агранулоцитоза и сопутствующей тяжелой инфекции.<sup>3</sup>

Миелоидные лейкемоидные реакции наблюдаются также при некоторых генетических заболеваниях, в частности при синдроме Дауна. В последнем случае своевременный дифференциальный диагноз особенно важен, поскольку при синдроме Дауна отмечается повышенная частота острого миелоидного лейкоза.

Лимфоцитарные лейкемоидные реакции также могут быть условно разделены на две группы.

Картина крови, сходная с хроническим лимфолейкозом, характеризующаяся высоким лимфоцитозом, преимущественно из зрелых лимфоцитов, может встречаться у детей с коклюшем.<sup>4</sup> Дифференциальный диагноз с хроническим лимфолейкозом несложен при проведении иммунологического исследования лимфоцитов, кроме того, следует помнить, что хронический лимфолейкоз практически не встречается у детей. При коклюше очень редко отмечается незначительная лимфаденопатия и не бывает спленомегалии. Лимфоцитарная картина крови может иметь место при эксфолиативном дерматите, ветряной оспе, злокачественных опухолях и туберкулезе. Лимфоидные лейкемоидные реакции различной степени выраженности в сочетании с появлением юных мононуклеаров могут напоминать острый лимфобластный лейкоз. Частым заболеванием с подобной картиной крови является инфекционный мононуклеоз. Туберкулез, цитомегаловирусная инфекция, гепатит, лекарственная аллергия могут манифестировать в виде лимфоидной лейкемоидной реакции со сдвигом влево.

В литературе описаны также эозинофильные лейкемоидные реакции, связанные с амебиазом и злокачественными опухолями.

После открытия гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и его биологических эффектов появилась возможность патогенетического объяснения лейкемоидных реакций при злокачественных новообразованиях.<sup>5</sup>

Действительно, при лейкемоидных реакциях удается выявить повышенную продукцию различных цитокинов. Усиленное высвобождение Г-КСФ, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерлейкинов (ИЛ-3, ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа может быть причиной лейкемоидной реакции.<sup>6-12</sup> Подтверждение повышенной продукции цитокинов может быть получено при определении их концентрации в сыворотке крови или при иммуногистохимическом окрашивании биопсийного материала опухоли.

Вследствие патогенетического механизма продукции цитокинов опухолью лейкемоидная реакция часто следует за течением заболевания. В литературе описаны клинические наблюдения лейкемоидных реакций, разрешение которых происходило самопроизвольно через 12–48 ч после радикального удаления опухоли.<sup>13</sup>

Лейкемоидные реакции, связанные со злокачественными опухолями, могут появляться задолго до выявления злокачественных опухолей, их обусловивших. А. Feger и соавт. описали персистирующий лейкоцитоз от  $12\ 900 \times 10^9/\text{л}$  до  $40\ 000 \times 10^9/\text{л}$  за 4 года до первых симптомов рака толстой кишки. Удаление опухоли привело к быстрой нормализации состава крови, неоднократно подтвержденной при дальнейшем наблюдении.<sup>14</sup>

Лейкемоидная реакция при туберкулезе была воспроизведена при введении туберкулина предварительно сенсибилизированным кроликам. Наблюдался исключительно высокий лейкоцитоз со значительным сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Лимфоцитарная лейкемоидная реакция при коклюше связана с высвобождением микроорганизмом субстанции, предотвращающей возврат лимфоцитов в лимфоидные органы.<sup>15</sup>

Поводом для написания настоящей статьи послужило необычное клиническое наблюдение пациента с лейкемоидной реакцией. У пациента с метастазами низкодифференцированной аденокарциномы из невыявленного первичного очага отмечался лейкоцитоз более  $50\ 000 \times 10^9/\text{л}$ . Рак из невыявленного первичного очага — частая нозологическая единица, составляющая, по данным американского регистра SEER, около 2 % всех злокачественных новообразований. Разработка иммуногистохимических исследований биопсийного материала привнесла существенный прогресс в данную нозологию. Однако до сегодняшнего дня современные инструментальные и морфологические исследования не всегда могут обнаружить первичную опухоль. Данное клиническое наблюдение позволяет еще раз обратить внимание на редкое проявление паранеопластического синдрома.

### **Клиническое наблюдение**

Больной В., 55 лет. В июне 2008 г. в Германии по поводу опухолевого образования в мягких тканях левой поясничной области с вращением в спинномозговой канал выполнено удаление опухоли с ламинэктомией L<sub>1</sub>. При гистологическом исследовании выявлен метастаз низкодифференцированной аденокарциномы. Иммуногистохимическое исследование не позволило уточнить локализацию первичной опухоли. При тщательном клиническом обследовании обнаружить локализацию первичной опухоли также не удалось. После операции проведена дистанционная лучевая терапия на область метастаза, 12 фракций по 3 Гр, всего 36 Гр. Лечение закончено в июле 2008 г. Лечение больной получал в Германии. Уже в то время отмечался лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка, расцененные как проявления инфекции. Пациент получал антибактериальную терапию без эффекта.

С августа 2008 г. больной наблюдался в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. При осмотре области рубца в левой поясничной области определяется зона гиперпигментации и продолженный рост опухоли размером до 6 см в диаметре. В области верхних конечностей и туловища 5 метастазов до 2,5 см в диаметре, болезненных при пальпации, с гиперемией кожи над наибольшим из них. При пересмотре готовых гистологических препаратов, дополнительном иммуногистохимическом исследовании в мягких тканях и прилежащем фрагменте кости диагностирован метастаз низкодифференцированной аденокарциномы с участками разнонаправленной дифференцировки. В опухоли выявлена выраженная диффузная экспрессия цитokerатина 7, диффузная экспрессия цитokerатина 20, фокальная экспрессия Cdx2 и TTF1. Опухоль негативна по экспрессии виллина и рецепторов андрогенов. При коэкспрессии цитokerатинов 7 и 20 наряду с фокальной экспрессией Cdx2 вероятной локализацией первичной опухоли могут быть органы верхних отделов ЖКТ (поджелудочная железа, желудок). Однако данный иммунофенотип (фокальная экспрессия TTF1) может также наблюдаться и в аденокарциноме легкого с энтероидной дифференцировкой.

При КТ грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием выявлен левосторонний плеврит (толщина слоя жидкости до 6 см), вызывающий компрессионный ателектаз нижней доли левого легкого. Минимальный правосторонний гидроторакс. Очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани правого и левого легких не выявлено. В правом надпочечнике опухоль до 3,6 см. Минимальный асцит. Массивная мягкотканая опухоль в толще мышц спины слева до 10 см в диаметре, неравномерно накапливающая контрастный препарат, разрушающая позвонки L<sub>1</sub>–L<sub>III</sub>, смещающая поясничную мышцу слева и инфильтрирующая ее. Опухоль сдавливает дуральный мешок (состояние после ламинэктоми). Поджелудочная железа без опухолевых образований. Другие органы и пространства грудной и брюшной полостей без

опухолевых образований. При эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии опухолевых образований не выявлено.

В гемограмме: лейкоциты  $29,16 \times 10^9/\text{л}$  (палочкоядерные 28 %, сегментоядерные 65 %, лимфоциты 3 %, моноциты 4 %), эритроциты  $3,03 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 8,2 г/дл, тромбоциты  $578 \times 10^9/\text{л}$ , С-реактивный белок 252,7 мг/мл. При посеве крови роста не получено. Эмпирическая антибактериальная терапия по поводу предполагаемой инфекции без выявленной локализации оказалась без эффекта.

В августе 2008 г. проведена химиотерапия по схеме СР (паклитаксел 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни и карбоплатин АUC2 300 мг в 1-й и 8-й дни).

При повторном поступлении в сентябре 2008 г. отмечены новые подкожные метастазы и рост определявшихся ранее. В гемограмме: лейкоциты  $49,75 \times 10^9/\text{л}$  (палочкоядерные 22 %, сегментоядерные 76 %, лимфоциты 2 %), эритроциты  $3,19 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 9,1 г/дл, тромбоциты  $121 \times 10^9/\text{л}$ , С-реактивный белок 168,1 мг/мл.

В сентябре 2008 г. проведена химиотерапия по схеме FOLFOX с авастинем (авастин 7,5 мг/кг в 1-й день, элоксатин 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, 5-фторурацил 1500 мг/м<sup>2</sup> в течение 24 ч в 1-й день).

С целью дифференциальной диагностики лейкомоидной реакции и миелопролиферативного заболевания выполнена пункция костного мозга (на фоне химиотерапии).

Описание миелограммы: пунктат среднечеточный, мегакариоциты в достаточном количестве, часть из них представлена одноядерными формами. Бласты 0,2 %. Гранулоцитарный росток расширен за счет зрелых нейтрофилов, среди них встречаются гигантские и гиперсегментированные формы (промиелоциты 0 %, нейтрофильный росток: миелоциты 2,6 %, метамиелоциты 1,4 %, палочкоядерные 30,2 %, сегментоядерные 46,4 %, индекс созревания нейтрофилов 0,1). Эритроидный росток представлен единичными элементами. Метастазы при просмотре препаратов не обнаружены (рис. 1).

С целью уточнения диагноза повторно выполнена биопсия метастаза в подкожную клетчатку грудной клетки: метастаз низкодифференцированной аденокарциномы, аналогичной по строению опухоли в ранее представленном материале. Обращает на себя внимание выраженная нейтрофильная инфильтрация опухолевой ткани с формированием микроабсцессов, а также нейтрофильная инфильтрация окружающей опухоль фиброзно-жировой ткани.

На фоне лечения в октябре 2008 г. отмечено дальнейшее прогрессирование: рост имевшихся метастазов, появление множественных метастазов в печени, правом надпочечнике, селезенке, метастазов в лимфатических узлах брюшной полости и таза.

Прогрессирование роста опухоли сопровождалось увеличением лейкоцитоза.

В гемограмме: лейкоциты  $131,1 \times 10^9/\text{л}$  (палочкоядерные 15 %, сегментоядерные 82 %, лимфоциты 1 %, моноциты 1 %, базофилы 1 %), эритроциты  $1,7 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 5,9 г/дл, тромбоциты  $160 \times 10^9/\text{л}$ , щелочная фосфатаза — цитохимический коэффициент 245 (норма до 80), С-реактивный белок 144,8 мг/мл.

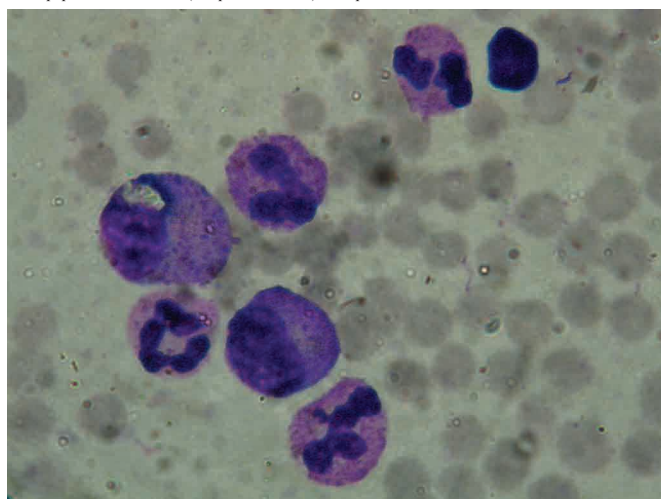


Рис. 1. Препарат костного мозга (объяснение в тексте). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

Описание миелограммы: пунктат клеточный, число мегакариоцитов снижено. Бласты 0 %. Клеточный состав пунктата представлен клетками гранулоцитарного роста разной степени зрелости (промиелоциты 0,2 %, нейтрофильный росток — миелоциты 10,6 %, метамиелоциты 10,6 %, палочкоядерные 34,4 %, сегментоядерные 40,8 %, индекс созревания нейтрофилов 0,3). Эритроидный росток резко сужен. Отмечается наличие токсической зернистости в нейтрофилах. Метастазы при просмотре препаратов не обнаружены.

Несмотря на отсутствие сомнений в лейкомоидной реакции у больного, учитывая необычно высокий лейкоцитоз, все же было сделано цитогенетическое исследование.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга: проанализировано 20 метафаз, кариотип 46,XY; патологических изменений не выявлено.

В течение курса противоопухолевого лечения предпринято несколько попыток антибактериальной, противогрибковой терапии в связи с невозможностью исключения сопутствующих инфекционных осложнений. Лечение без эффекта: сохранялась эпизодическая гипертермия, повышение С-реактивного белка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноз лейкомоидной реакции при опухоли может быть установлен после исключения других причин лейкоцитоза. В приведенном клиническом наблюдении отмечался спектр осложнений: эпизодическая лихорадка, повышение С-реактивного белка.

Рост лейкоцитоза при прогрессировании болезни, отсутствие эффекта от антибактериальной терапии, отрицательный посев крови, окраска лейкоцитов на щелочную фосфатазу, миелограммы и цитогенетическое исследование клеток костного мозга позволили установить диагноз.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hilts S. V., Shaw C. C. Leukemoid blood reactions. N. Engl. J. Med. 1953; 249: 434.
- Hughes J. T. et al. Leukemoid reactions in disseminated tuberculosis. J. Clin. Pathol. 1959; 12: 307.
- Twomey J. J., Levell B. S. Leukemoid reactions to tuberculosis. Arch. Intern. Med. 1965; 116: 21.
- Albert J., Jongco A. P. Leukemoid blood as a malignant sign in pertussis. J. Philippine Med. Assoc. 1941; 21: 63.
- Bradley T. R., Metcalf D. The growth of mouse bone marrow cells in vivo. Aust. J. Exp. Med. 1986; 44: 287–99.
- Lee M. Y., Kaushansky K., Judkins S. et al. Mechanisms of tumor-induced neutrophilia: constitutive production of colony-stimulating activity. Blood 1989; 74: 115–22.
- Lin H.-C., Chai C.-Y., Su Y.-C. et al. Leukemoid reaction resulting from Granulocyte Colony-stimulating Factor Producing Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis. Kaohsiung J. Med. Sci. 2007; 23: 89–92.
- Watanabe M., Ono K., Ozeki Y. et al. Production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in a patient with metastatic chest wall large cell carcinoma. Jpn. J. Clin. Oncol. 1998; 28: 559–62.
- Chen Y. M., Whang-Peng J., Liu J. M. et al. Leukemoid reaction resulting from multiple cytokine production in metastatic mucocutaneous carcinoma with central necrosis. Jpn. J. Clin. Oncol. 1995; 25: 168–72.
- Hisaoka M., Tsuji S., Hashimoto H. et al. Dedifferentiated liposarcoma with an inflammatory malignant fibrous histiocytoma-like component presenting a leukemoid reaction. Pathol. Int. 1997; 47: 642–6.
- Melhem M. F., Meisler A. I., Saito R. et al. Cytokines in inflammatory malignant fibrous histiocytoma presenting with leukemoid reaction. Blood 1993; 82: 2038–44.
- Azuma T., Sakai I., Matsumoto T. et al. Leukemoid reaction in association with bone marrow necrosis due to metastatic prostate cancer. Int. Med. 2005; 44: 1093–6.
- Stav K., Leibovici D., Siegel Y. I. et al. Leukemoid reaction associated with transitional cell carcinoma. IMAJ 2002; 4: 223–4.
- Ferer A., Cervantes F., Hernandez-Boluda J.-C. et al. Leukemoid reaction preceding the diagnosis of colorectal carcinoma by four years. Haematologica 1999; 84: 671–2.
- Taub R. N. et al. Migration patterns of 51-Cr-labeled lymphocytes during pertussis-induced lymphocytosis in mice (abstr). Blood 1971; 38: 798.