

Волосатоклеточный лейкоз с массивным увеличением лимфоузлов

Л. С. Аль-Ради, О. В. Марголин, С. К. Кравченко, А. М. Кременецкая,
Н. В. Гайдамака, А. Н. Соколов, В. Г. Исаев, Е. Н. Устинова

РЕФЕРАТ

Hairy cell leukemia with massive lymph node enlargement

L. S. Al-Radi, O. V. Margolin, S. K. Kravchenko,
A. M. Kremenetskaja, N. V. Gaidamaka, A. N. Sokolov,
V. G. Isaev, E. N. Ustinova

SUMMARY

Lymphadenopathy is the most common unusual clinical manifestation which may be encountered in 10–25% of patients with hairy cell leukemia (HCL), mostly in the abdomen. However, massive lymphadenopathy is rather rare. The present paper presents a case of HCL in a young woman 29 years old with massive abdominal lymph node enlargement. The standard therapy by interferon- α followed cladribine led to complete remission with full resorption of the enlarged lymph nodes. At the same time the remission was quite short — only 2.5 years, and in the time of relapse lymph node enlargement also occurred.

Keywords:

hairy cell leukemia, lymph nodes, young age.

Hematological Research Center RAMS, Moscow

Контакты: lalradi@gmail.com

Принято в печать: 18 сентября 2009 г.

Увеличение лимфоузлов является наиболее частым из атипических проявлений волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ), выявляемым в 10–25% случаев, преимущественно в абдоминальной области. В то же время лимфаденопатия при ВКЛ очень редко бывает значительной. В настоящей работе приведено описание случая ВКЛ у молодой пациентки 29 лет с массивным увеличением абдоминальных лимфоузлов. Стандартная терапия интерфероном- α и кладрибином позволила достичь полной ремиссии с исчезновением лимфаденопатии. Тем не менее продолжительность ремиссии оказалась короткой — 2,5 года, и в рецидиве вновь было выявлено увеличение абдоминальных лимфоузлов.

Ключевые слова

волосатоклеточный лейкоз, лимфоузлы, молодой возраст.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, классическим проявлением волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ) является изолированное увеличение селезенки без увеличения лимфоузлов, что до некоторой степени служит одним из дифференциально-диагностических признаков этого заболевания. Увеличение лимфоузлов изредка встречается при ВКЛ, тем не менее лимфаденопатия очень редко бывает значительной, и почти всегда это увеличение касается не периферических, а внутри- и забрюшинных групп лимфоузлов в воротах печени и селезенки. Однако с распространением применения компьютерной томографии в рутинной диагностике увеличение абдоминальных лимфоузлов при этом заболевании стали выявлять примерно в 25% случаев.^{1,2} Таким образом, вовлечение абдоминальных (гораздо реже — медиастинальных) лимфоузлов — наиболее частое нетипичное проявление ВКЛ. Так, среди необычных проявлений заболевания у 11 пациентов, опубликованных В. Vouillon (автор первого описания ВКЛ в качестве отдельной нозологии) с соавторами в 1987 г., наиболее частым атипичным проявлением ВКЛ было

поражение лимфоузлов (абдоминальных, медиастинальных и паравертебральных), изредка достигающих степени «bulky-disease».³ D. Nakimian и соавт. выявили увеличение висцеральных лимфоузлов у 6 (14%) из 43 пациентов, при этом ни у кого из 19 больных с впервые диагностированным ВКЛ лимфаденопатия не была обнаружена.¹ Авторы сделали вывод, что лимфаденопатия, вероятно, развивается на более поздних стадиях заболевания. Известен ряд публикаций из клиники проф. D. Catovsky о частоте встречаемости и результатах лечения ВКЛ с абдоминальной лимфаденопатией.^{2,4,5} Авторы обнаружили увеличение абдоминальных лимфоузлов у 25 (28%) из 88 пациентов, чаще в рецидиве, чем в дебюте заболевания (56 и 17% соответственно). Связи возникновения лимфаденопатии с возрастом и полом пациентов выявлено не было, однако была отмечена зависимость от длительности заболевания и выраженности спленомегалии. Также было показано, что вовлечение лимфоузлов чаще встречалось при вариантной форме ВКЛ и что терапия препаратами интерферона- α и аналогами пуринов у этих пациентов была менее эффективной.

В результате наблюдения за более чем 200 больными ВКЛ мы выявили увеличение лимфоузлов лишь у 30 (15 %) больных, причем только у двух отмечалось незначительное увеличение периферических (шейных и подмышечных) лимфоузлов до 15 мм, у остальных пациентов были увеличены абдоминальные лимфоузлы. Увеличенные лимфоузлы были расположены в воротах селезенки, печени, в малом сальнике, и у 28 (93 %) больных их размер был небольшим (10–32 мм, медиана 19 мм). Лишь у 2 пациентов мы наблюдали значительно увеличенные лимфоузлы, сливающиеся в крупные конгломераты. Оказалось, что в нашей популяции больных лимфаденопатия гораздо чаще встречалась как при вариантной форме ВКЛ (33 %), так и при возникновении заболевания в молодом возрасте (32 % вне зависимости от формы болезни), при типичной же форме ВКЛ увеличение лимфоузлов было редким — 9 % случаев. В 27 (90 %) случаях увеличение лимфоузлов наблюдалось у больных сразу же при установлении диагноза, и только у 3 (10 %) больных лимфаденопатия развилась в рецидиве болезни. Мы в своем исследовании так же, как другие авторы,^{2,4,5} чаще выявляли случаи лимфаденопатии при выраженном увеличении селезенки. Снижения эффекта терапии препаратами интерферона- α и аналогами пуринов мы не отметили.

Изученные к настоящему времени признаки позволяют отнести «волосатые клетки» к В-лимфоцитам, активированным Т-независимым путем. Предполагается, что эти клетки могут быть опухолевым пулом, возникшим вследствие отмены неизвестным онкогенным событием дальнейшей дифференцировки В-клеток и блокировки Т-зависимой клеточной активации.⁶ С большой степенью вероятности онкогенная трансформация В-лимфоцитов при этом лейкозе связана с блокадой межклеточных взаимодействий и сигналов к дальнейшей дифференцировке. Прогресс в изучении этих проблем позволяет надеяться на скорое выяснение ключевых событий в трансформации активированных В-лимфоцитов в опухолевые «волосатые клетки», а молекулярные исследования позволят уточнить характер лежащих в ее основе генетических механизмов.

Причины, приводящие к вовлечению в опухолевый процесс лимфоузлов в отдельных случаях ВКЛ, пока точно не выяснены. Несомненно, многие, если не все, особенности патогенеза и течения ВКЛ связаны с отдельными биологическими характеристиками опухолевых «волосатых клеток». К настоящему времени установлено, что «волосатые клетки» являются аномальным клоном резко активированных зрелых В-лимфоцитов, достигших поздней стадии созревания.^{7,8} Эта активация, по-видимому, определяет большинство специфических особенностей «волосатых клеток» и проявлений ВКЛ, т. к. сопровождается появлением у этих клеток специфического профиля рецепторов адгезии, ответственных, вероятно, за характерную для ВКЛ лимфоидную инфильтрацию красной пульпы селезенки и печеночных синусов.⁹ В то же время ранние стадии реализации лимфоидными клетками «инстинкта дома» связаны с рецепторами семейства селектинов, при этом L-селектин — наиболее важный на начальных этапах миграции лимфоцитов в лимфоузлы — утрачен «волосатыми клетками», что, вероятно, служит одной из причин отсутствия лимфаденопатии в большинстве случаев ВКЛ.¹³ Возможно, варианты ВКЛ, протекающего с увеличением лимфоузлов (особенно при развитии лимфаденопатии в дебюте болезни, при исходной массивной лимфаденопатии, при вовлечении периферических и медиастинальных лимфоузлов), могут быть связаны с сохранением в ряде случаев на поверхности «волосатых клеток» субстанций, способствующих миграции лимфоцитов в лимфоузлы. С другой стороны, поражение преимущественно абдоминальных лимфоузлов

в области ворот селезенки при длительно существующем или прогрессирующем заболевании может быть следствием миграции лимфоцитов из пораженной селезенки в регионарные лимфоузлы. Приводим описание ВКЛ с выраженной лимфаденопатией у молодой больной.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

У пациентки П.М.А., 29 лет, на ранних сроках второй беременности возникли слабость, головокружения, носовые кровотечения. В крови отмечалась анемия и тромбоцитопения, в связи с чем больная получала заместительную гемотрансфузионную терапию и препараты железа. На сроке беременности 35 нед. в связи с глубокой панцитопенией (уровень гемоглобина 50 г/л, тромбоциты 40×10^9 /л, лейкоциты $3,0 \times 10^9$ /л) пациентке было выполнено кесарево сечение, родился здоровый ребенок (масса тела 1,9 кг, рост 43 см). С подозрением на острый лейкоз больная была переведена в клинику ГНЦ РАМН в тяжелом состоянии с панцитопенией и двусторонней нижнедолевой пневмонией. При обследовании выявлены абсолютный лимфоцитоз и гигантская спленомегалия с абдоминальной лимфаденопатией. Лимфоциты в гемограмме составляли 90 %, из них 25 % характеризовались как крупные лимфоциты округлой формы с неровными контурами светло-серой цитоплазмы и слабо-выраженными ворсинками, со стертой неплотной структурной хроматиной, отсутствием перинуклеарного просветления. При цитохимическом исследовании на тартрат-устойчивую кислотную фосфатазу (TRAP) обнаружено 26 % клеток TRAP+. Иммунофенотипирование лимфоцитов костного мозга выявило В-лимфоциты, клональные по легкой λ -цепи, несущие маркеры ВКЛ (CD103+, CD11c+, CD25+). В миелограмме определялся лимфоцитоз до 70 %, при этом до 40 % лимфоидных клеток составляли ворсинчатые клетки со стертой структурой ядра и обрывчатым краем цитоплазмы. В трепанобиоптате основную массу миелокариоцитов составляли диффузно расположенные лимфоидные клетки небольшого размера с маркерами CD20+, CD45RA+, CD79a+, DBA44+, CD25+, CD68+, CD23-, CD5-. Увеличенная селезенка занимала всю брюшную полость, ее размер по УЗИ превышал 300 × 120 мм. Помимо этого визуализировались сливающиеся в общую массу конгломераты внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов в области ворот печени, малого сальника, мезентериальных сосудов, вокруг аорты и нижней полой вены с переходом на подвздошные области, общим размером более 120 × 70 мм (рис. 1).

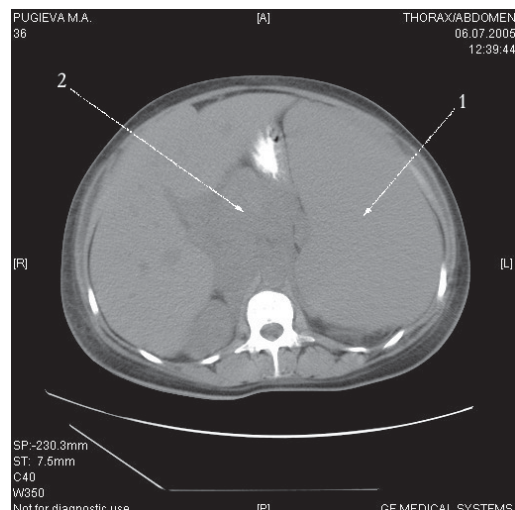


Рис. 1. Спленомегалия и массивная лимфаденопатия у больной волосатоклеточным лейкозом:
1 — увеличенная селезенка; 2 — конгломерат лимфоузлов

ЛИТЕРАТУРА

1. *Hakimian D., Tallman M., Hogan D.* et al. Prospective evaluation of internal adenopathy in a cohort of 43 patients with hairy cell leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 268–72.
2. *Mercieca J., Matutes E., Moskovic E.* et al. Massive abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukaemia: A report of 12 cases. *Br. J. Haematol.* 1992; 82: 547.
3. *Bouroncle B.* Unusual presentations and complications of hairy cell leukemia. *Leukemia* 1987; 1(4): 288–93.
4. *Mercieca J., Puga M., Matutes E.* et al. Incidence and significance of abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukaemia. *Leuk. Lymph.* 1994; 14(Suppl. 1): 79–83.
5. *Mercieca J., Matutes E., Emmett E.* et al. 2-Chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukaemia: differences in response in patients with and without abdominal lymphadenopathy. *Br. J. Haematol.* 1996; 93: 409–11.
6. *Burthem J., Zuzel M., Cawley J.* What is the nature of the hairy cell and why should we be interested? *Br. J. Haematol.* 1997; 97: 511–4.
7. *Burns G., Cawley J., Worman C.* et al. Multiple heavy chain isotypes on the surface of the cells of hairy cell leukemia. *Blood* 1978; 52: 1132–6.
8. *Kluin-Nelemans H., Krouwels M., Jansen J.* et al. Hairy cell leukemia preferentially expresses the IgG3-subclass. *Blood* 1990; 75: 972–5.
9. *Burthem J., Baker P., Hunt J., Cawley J.* Hairy cell interactions with extracellular matrix: expression of specific integrin receptors and their role in the cell's response to specific adhesive proteins. *Blood* 1994; 84: 873–82.
10. *Cordingley F., Bianchi A., Hoffbrand A.* et al. Tumour necrosis factor as an autocrine growth factor for chronic B-cell malignancies. *Lancet* 1988; 1: 969–71.
11. *Curlos T., Schwartz B., Kovach N.* et al. Vascular cell adhesion molecule 1 mediates lymphocyte adherence to cytokine activated cultured human endothelial cells. *Blood* 1990; 76: 965–70.
12. *Vincent A., Burthem J., Brew R., Cawley J.* Endothelial interactions of hairy cells; the importance of $\alpha 4\beta 1$ in the unusual tissue distribution of hairy cell leukemia. *Blood* 1996; 88: 3945–52.
13. *Girard J., Springer T.* High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunology* 1995; 16: 449–57.

