

**Н.В. Пелень, Я.І. Виговська, О.О. Шалай, З.В. Масляк, Г.Б. Лебедь, В.Є. Логінський**  
Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини  
Національної академії медичних наук України», Львів

## Особливості перебігу та принципи діагностики волосистоклітинної лейкемії

Проведено аналіз клінічних проявів та лабораторних показників у хворих на волосистоклітинну лейкемію (ВКЛ). Діагностика класичного варіанту ВКЛ базується на виявленні у периферичній крові та/або кістковому мозку лейкемічних волосистих клітин із позитивною реакцією на тартратрезистентну кислоту фосфатазу і фенотипом раpВ+, CD5-, CD10-, CD11c+, CD25+, CD103+; панцитопенією; реактивним фіброзом кісткового мозку і спленомегалією. Клінічна картина, а саме початок та перебіг ВКЛ, залежить від ступеня вираженості цитопенії у периферичній крові. ВКЛ необхідно диференціювати зі всіма захворюваннями, для яких характерні цитопенія та спленомегалія, а також з іншими хронічними лімфопроліферативними хворобами.

**Ключові слова:** волосистоклітинна лейкемія, варіантна форма волосистоклітинної лейкемії, діагностичні ознаки, диференційна діагностика.

### Вступ

Волосистоклітинна лейкемія (ВКЛ; hairy cell leukemia) належить до рідкісних (3 випадки на 1 млн населення) хронічних лімфоїдних В-зрілоклітинних неоплазій (раpВ+: CD19+, CD22+, CD79b+, але CD21-, CD23-, CD5-, CD10-, CD11c+, CD25+, CD103+) з типовим «волосистим» клітинним субстратом у кістковому мозку та периферичній крові, спленомегалією, панцитопенією, фіброзом кісткового мозку та тривалим клінічним перебігом (Boungocle B.A et al., 1958; Diebold J., 2001; Dore G.M. et al., 2008; Виговська Я.І. та співавт., 2008; Шалай О.О. та співавт., 2011). Часто до пухлинного процесу залучається печінка, рідше — лімфатичні вузли і вкрай рідко відмічають екстрадодальні прояви (Yetgin S. et al., 2001; Al-Za'abi A.M. et al., 2008).

Крім класичної, описана варіантна форма ВКЛ (ВКЛ-В), що становить 10% усіх випадків ВКЛ. Перебіг ВКЛ-В характеризується лейкоцитозом у периферичній крові, відсутністю нейтропенії та моноцитопенії, волосисти лімфоцити відрізняються за морфологією та імунофенотипом (CD25-), у кістковому мозку відсутній фіброз (Matutes E. et al., 2001; Matutes E. et al., 2003; Gupta K. et al., 2005; Ya-In C. et al., 2005). Дуже рідко діагностують у мешканців Японських островів ще третій, японський, варіант ВКЛ (Miyazaki M. et al., 2004).

Однак атипичний перебіг деяких гематоонкологічних хвороб, як і самої ВКЛ, створює проблеми діагностики та вчасного адекватного лікування.

У роботі представлені особливості клінічного перебігу ВКЛ, визначення яких сприятиме вдосконаленню діагностики та диференційної діагностики хвороби.

### Об'єкт і методи дослідження

Під нашим спостереженням перебували 90 хворих на ВКЛ віком 29–80 років (медіана 50 років), серед них 24 жінки

та 66 чоловіків (співвідношення чоловіків і жінок 2,8:1).

Незважаючи на те що хворіють на ВКЛ в основному особи середнього та старшого віку, нами виявлено значну частину (21,1%) молодих пацієнтів віком <40 років.

Для кращого розуміння перебігу захворювання всіх пацієнтів було розділено на дві групи за віком і проведено порівняльний аналіз клініко-лабораторних характеристик. 1-ша група включала 19 пацієнтів віком 29–40 років (медіана 32 роки), серед яких було 6 жінок та 13 чоловіків. 2-га група налічувала 71 пацієнта віком 40–80 років (медіана 53 роки), з них 18 жінок і 53 чоловіки.

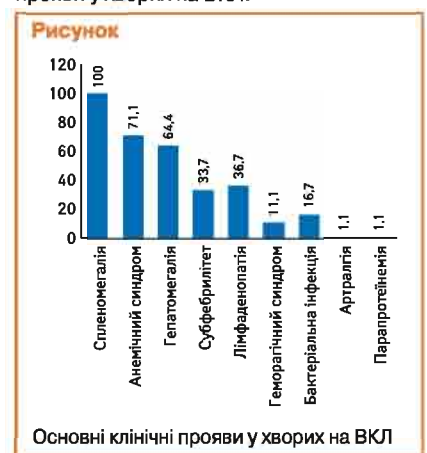
Діагноз ВКЛ встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічного перебігу, результатів об'єктивного та інструментального обстеження, гематологічного та гістоморфологічного дослідження, імунофенотипового аналізу субстратних клітин відповідно до загальноприйнятих критеріїв.

### Результати та їх обговорення

Перебіг ВКЛ повільний і часто на початкових етапах безсимптомний, що стає причиною більш пізньої діагностики даного захворювання — на етапі повної клініко-гематологічної картини. Крім того, частина пацієнтів тривалий час перебувала під спостереженням із іншими діагнозами. Таким чином, тривалість захворювання до встановлення діагнозу становила 1–36 міс. У 12 молодих пацієнтів діагноз встановлено протягом 1–2 міс від початку перших проявів хвороби. Іншим 7 пацієнтам цієї групи діагноз встановлено пізніше (6–36 міс) з різних причин: 1 хворий отримував лікування з приводу гіпопластичної анемії, 1 — хронічної лімфоїдної лейкемії (ХЛЛ), 1 — неходжкінської лімфоми, у 4 випадках — у зв'язку з відмовою пацієнтів провести всі необхідні додаткові обстеження. У 52 пацієнтів старшого віку діагноз встановлено протягом 1–3 міс, у 13 —

протягом 4–6 міс і у 6 — 7–15 міс від перших проявів хвороби. До встановлення точного діагнозу 2 пацієнтів отримували лікування з приводу неходжкінської лімфоми, 1 — залізодифіцитної анемії, 3 — не бажали проходити діагностичні дослідження.

Початок та перебіг ВКЛ є досить варіабельним і залежить від показників периферичної крові, а саме від ступеня вираженості цитопенії, що супроводжується підвищенням частоти інфекційно-запальних ускладнень та геморагічними проявами. На **рисунку** представлені основні клінічні прояви у хворих на ВКЛ.



При надходженні до стаціонару стан більшості пацієнтів був тяжким (14 хворих молодого та 56 — старшого віку). Більшість пацієнтів скаржилися на прогресуючу загальну слабкість та швидку втомлюваність, задишку при незначному фізичному навантаженні, які найчастіше були наслідком анемії різного ступеня. Значну частину хворих турбували відчуття дискомфорту чи болю у лівій половині живота, зумовлених розтягненням капсули селезінки. У 4 (21,1%) пацієнтів молодого та 11 (15,5%) старшого віку хвороба маніфестувала інфекційно-запальними ускладненнями, що проявилися піддермією, гнійним отитом, гаймороектоїдитом, плевропнев-

монією, пневмонією, холециститом, пієлонефритом, парапроктитом, загостренням хронічного бронхіту та були зумовлені гранулоцитопенією у периферичній крові. Тяжка нейтропенія часто супроводжувалася тривалим субфебрилітетом. Підвищення потовидлення, яке є характерною скаргою для даного захворювання, виявляли практично у всіх пацієнтів.

У 10 хворих, серед яких 4 (21,1%) молодого та 6 (8,5%) старшого віку, хвороба дебютувала геморагічним синдромом, що проявлявся носовою кровотечею і кровотечею з ясен, метрорагією. В одному випадку відмічали субарохноїдальний крововилив. В окремих пацієнтів на шкірі візуалізували петехіальний висип. Однак слід зазначити, що, незважаючи на низький рівень тромбоцитів у деяких пацієнтів, клінічно ознаки геморагічного синдрому були відсутні. Одного пацієнта турбував біль у суглобах. Ще в одного хворого виявлено парапротеїнемію.

При об'єктивному обстеженні блідість шкірних покривів та видимих слизових оболонок виявили у 64 (71,1%) пацієнтів. У 6 (6,7%) випадках на шкірі помітили геморагічні висипи різного характеру (від дрібних петехій до великих синців).

За даними літератури, для ВКЛ нехарактерне збільшення периферичних лімфоузлів (Al-Za'abi A.M. et al., 2008; Dorez G. et al., 2008). Проте серед обстежуваних нами хворих незначне збільшення лімфатичних вузлів розмірами до 1×1; 1×2 см виявлено у 10 (52,6%) пацієнтів молодого та у 23 (32,4%) старшого віку. Збільшення печінки відмічено у 11 (57,9%) хворих молодого та у 47 (66,2%) старшого віку, причому нижній край печінки пальпували на 1–4 см нижче реберної дуги. У 2 хворих печінка сягала рівня пупка. Збільшення печінки прямо залежало від ступеня спленомегагалії.

Характерним для ВКЛ є збільшення розмірів селезінки. Спленомегагалію виявлено у всіх (100,0%) хворих на ВКЛ з наявною селезінкою (у 2 пацієнтів попередньо проведено спленектомію — в одного молодого хворого з приводу розриву селезінки, а в іншого, який входив до групи пацієнтів старшого віку, — з приводу помилково діагностованої лімфоми селезінки). У 10 (52,6%) хворих молодого та у 26 (36,6%) старшого віку селезінка була значно збільшена в розмірах і пальпувалася на >10 см нижче реберної дуги.

Характерними ознаками ВКЛ є наявність одно-, дво- чи триросткової цитопенії, типових волосистих клітин у периферичній крові та кістковому мозку. У таблиці представлено головні показники гемограми хворих на ВКЛ.

Анемію різного ступеня тяжкості виявлено у 64 (71,1%) хворих (з них 11 молодого та 53 — старшого віку). Вміст гемоглобіну в групі пацієнтів віком <40 років становив в середньому  $101,9 \pm 7,5$  г/л, а  $\geq 40$  років —  $88,4 \pm 3,2$  г/л. Нормальні показники червоної крові частіше виявляли у хворих молодого віку.

Характерною ознакою ВКЛ є лейкопенія, яку діагностовано у 69 (76,7%) хворих.

Більше ніж у половини з них кількість гранулоцитів зменшувалася до  $0,5 \cdot 10^9$ /л. Середня кількість лейкоцитів у хворих старшого віку становила  $(3,0 \pm 0,3) \cdot 10^9$ /л, а молодшого —  $(3,4 \pm 0,6) \cdot 10^9$ /л.

Лейкоцитоз при ВКЛ відзначають рідко. Ми виявили збільшену кількість лейкоцитів ( $>10,0 \cdot 10^9$ /л) у поєднанні з анемією (рівень гемоглобіну  $<70,0$  г/л) та з тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів  $<140,0 \cdot 10^9$ /л) у 1 пацієнта молодшої та 1 — старшої вікової групи. У пацієнта молодшого віку хвороба проявилася розривом селезінки, лейкоцитоз виявлено після спленектомії.

Для ВКЛ, як правило, характерна тромбоцитопенія в поєднанні з іншими цитопеніями. Середній вміст тромбоцитів у групі хворих молодшого віку становив  $(104,4 \pm 20,0) \cdot 10^9$ /л, старшого —  $(80,8 \pm 5,3) \cdot 10^9$ /л.

Середній показник швидкості осідання еритроцитів обстежуваних був значно вищий норми і становив  $40,0 \pm 5,9$  мм/год у молодих пацієнтів та  $37,4 \pm 2,5$  мм/год у хворих старшої вікової групи.

Ізолювану лейкопенію діагностовано у 2 хворих молодого та у 1 — старшого віку; в поєднанні з анемією — у 3 пацієнтів старшого віку, а з тромбоцитопенією — у 2 молодого та 5 старшого віку. Панцитопенію виявлено у 8 (42,1%) випадках у групі віком <40 років та у 47 (66,2%) —  $\geq 40$  років.

У лейкограмі 78 (86,7%) хворих відзначали відносний лімфоцитоз  $46,0$ – $99,0\%$ . Серед лімфоцитів виявляли різну кількість (від поодиноких до  $60,0\%$ ) дещо більших за розміром лімфоїдних клітин з округлим або овальним ядром, розташованим дещо ексцентрично, та блідо-блакитною, інколи базофільною цитоплазмою з нерівним краєм та характерними вільними (волосисті клітини; hairy cells).

Для ВКЛ характерні труднощі в отриманні аспірату кісткового мозку внаслідок його фіброзу (dry tap — «суха» пункція). Кістковий мозок у більшості пацієнтів однаковою мірою був гіпо- чи нормоклітинним. Лімфоїдну інфільтрацію кісткового мозку відзначали у всіх хворих. Серед лімфоцитів виявляли волосисті (15–100%), морфологічно ідентичні до тих, що циркулювали в периферичній крові. Всі паростки нормального кровотворення були різною мірою звужені, а в окремих випадках — редуковані.

При гістологічному дослідженні трепанобіоптатів кісткового мозку в більшості випадків виявлено нормальний клітинний склад; інфільтрація кісткового мозку лейкоциними клітинами носила дифузний, змішаний з клітинами нормального гемопоезу, або вогнищово-інтерстиціальний характер. У частини хворих відмічали зни-

жену клітинність кісткового мозку, що нагадувало картину аплазії кровотворення. Паростки нормального кровотворення пригнічені, мітози клітин відсутні. У всіх пацієнтів констатували кістковомозковий фіброз з ніжною сіткою ретикулінових волокон. Ядра волосистих клітин, на відміну від ядер лімфоцитів при інших лімфопроліферативних хворобах, розміщені вільно й оточені широкою облямівкою блідої цитоплазми.

Наявність в цитоплазмі лімфоїдних клітин кислої фосфатази, резистентної до дії її інгібітора — іонів тартрату, виявили у 83 (92,2%) хворих. Лише у 3 (3,3%) пацієнтів кисла фосфатаза була чутливою до дії інгібітора, а у 4 (4,4%) фермент інгібувався частково.

За допомогою імунофенотипування на пухлинних лімфоцитах виявляли такі антигени: рап-В+, CD23–, CD5–, CD10–, CD25+, CD11c+, CD103+.

Детальний аналіз початкових лабораторно-діагностичних ознак ВКЛ описаний нами раніше (Шалай О.О. та співавт., 2011).

Незважаючи на доволі характерну клінічну, гематологічну та морфологічну картину, діагностика ВКЛ часто представляє труднощі, оскільки всі ці ознаки можуть бути виражені нечітко. Своєчасна правильна діагностика ВКЛ має особливе значення, оскільки ВКЛ належить до однієї з найбільш успішно лікованих лейкемій. Проведення лише одного курсу лікування кладрибіном (2-chlorodeoxyadenosine — 2-CdA) забезпечує тривалу ремісію у 66–88% хворих. ВКЛ необхідно диференціювати зі всіма хворобами, для яких характерні цитопенія та спленомегагалія, з іншими хронічними лімфопроліферативними захворюваннями (хронічна лімфолейкемія, В-клітинна пролімфоцитарна лейкемія, лімфома селезінки з ворсинчастими лімфоцитами), апластичною анемією, мієлофіброзом та патологією печінки.

При цьому диференційну діагностику в першу чергу слід проводити із захворюваннями печінки, які супроводжуються спленомегагалією та гіперспленізмом (лейкопенія, тромбоцитопенія). За відсутності характерних ознак патології печінки (портальна гіпертензія, порушення функціональних проб) необхідне проведення стерильної пункції з метою виявлення типової для ВКЛ лімфоїдної інфільтрації, а імунофенотипування лімфоїдних клітин та цитохімічне дослідження дозволять підтвердити діагноз ВКЛ.

Значна спленомегагалія, цитопенія, «бідний» кістковий мозок та фіброз кісткового мозку характерні також для ідіопатичного мієлофіброзу. Однак йому притаманна проліферація мієлоїдного паростка, ней-

Таблиця

Основні показники крові у хворих на ВКЛ,  $M \pm m$ 

Показники, одиниці вимірювання	Хворі віком <40 років	
	Хворі віком <40 років (n=19)	Хворі віком $\geq 40$ років (n=71)
Гемоглобін, г/л	$101,9 \pm 7,5$	$88,4 \pm 3,2$
Еритроцити, $\cdot 10^{12}$ /л	$3,48 \pm 0,8$	$3,14 \pm 1,7$
Лейкоцити, $\cdot 10^9$ /л	$3,4 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,3$
Тромбоцити, $\cdot 10^9$ /л	$104,4 \pm 20,0$	$80,8 \pm 5,3$
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	$40,0 \pm 5,9$	$37,4 \pm 2,5$
Лімфоцити, %	$78,0 \pm 3,5$	$73,9 \pm 2,2$

трофілоз у периферичній крові та високі показники лужної фосфатази нейтрофілів.

Цитопенію виявляють і при мієлодиспластичному синдромі (МДС). Проте у хворих на МДС немає спленомегалії. Незначне збільшення селезінки можна відзначити у хворих на МДС із надлишком blastів. У кістковому мозку цих хворих збільшена кількість blastів, що нетипово для ВКЛ.

Панцитопенія характерна також для апластичної анемії, однак у хворих на апластичну анемію не збільшена селезінка, кістковий мозок бідний клітинами, немає лімфоїдної інфільтрації.

Серед інших лімфопроліферативних захворювань ВКЛ слід диференціювати з лімфомою селезінки з ворсинчастими лімфоцитами, оскільки для цієї лімфоми характерні також спленомегалія та наявність лімфоцитів з ворсинчастою цитоплазмою. Проте хроматин ядра більш конденсований, з нуклеолою. У кістковому мозку відсутній фіброз. У селезінці інфільтрована біла пульпа. Цитохімічна реакція на тартрат-резистентну кислоту фосфатазу може бути чутливою. Імунофенотип лімфоцитів може бути такий самий, як і при ВКЛ, але з менш вираженою експресією антигенів, CD103 частіше не виявляють.

Варіанту ВКЛ слід диференціювати з ХЛЛ. Для ХЛЛ характерні периферична лімфаденопатія, інші морфологія лімфоцитів та характер інфільтрації кісткового мозку, ураження білої пульпи селезінки, імунофенотип з типовими для ХЛЛ маркерами CD5+, CD23+, без експресії CD25, CD11c та CD103.

Спленомегалія притаманна для пролімфоцитарної лейкемії, але В-клітинна пролімфоцитарна лейкемія, на відміну від ВКЛ, супроводжується гіперлейкоцитозом, пухлинні клітини більші за розміром, з широкою цитоплазмою без відростків, ядро велике з нуклеолою. В імунофенотипі, окрім спільних В-клітинних маркерів CD19, CD20, можуть бути слабопозитивні CD11c, CD25, але CD103 зазвичай не виявляють.

### Висновки

Основними проявами ВКЛ є спленомегалія, панцитопенія та наявність в периферичній крові та кістковому мозку характерних лейкемічних волосистих клітин. У хворих із вказаною симптоматикою слід проводити додаткові обстеження з метою верифікації діагнозу.

Через складність діагностики в деяких випадках ВКЛ виявляють на пізніх етапах, а частину пацієнтів тривалий час спостерігають та лікують під іншими діагнозами.

Хоча ВКЛ відносять до хвороб старшого віку, але у 21% пацієнтів ВКЛ може розвинути у віці <40 років.

У хворих на ВКЛ молодого віку більш виражена спленомегалія та частіше розвиваються інфекційні ускладнення.

### Список використаної літератури

**Виговська Я.І., Логінський В.Є., Масляк З.В. та ін.** (2008) Ефективність лікування 2-хлордезоксиаденозином хворих на волосистоклітинну лейкемію. Український журнал гематології та трансфузіології, 3(8): 40–44.

**Шалай О.О., Виговська Я.І., Масляк З.В. та ін.** (2011) Лабораторна діагностика волосистоклітинної лейкемії. Онкологія, 3(13): 203–208.

**Al-Za'abi A.M., Boerner S.L., Geddie W.** (2008) Hairy cell leukemia presenting as a discrete liver mass: diagnosis by fine needle aspiration biopsy. Diagn. Cytopathol., 36(2): 128–132.

**Bouroucle B.A., Wiseman B.K., Doan C.A.** (1958) Leukemic reticuloendotheliosis. Blood, 13(7): 609–630.

**Diebold J.** (2001) The World Health Organization classification of malignant lymphomas, Exp. Oncol., 23: 101–103.

**Dores G.M., Matsuno R.K., Weisenburger D.D. et al.** (2008) Hairy cell leukaemia: a heterogeneous disease? Br. J. Haematol., 142(1): 45–51.

**Gupta K., Jasmina A., Malhotra P. et al.** (2005) Hairy cell leukemia-variant — a case report. Indian J. Pathol. Microbiol., 48(3): 387–389.

**Matutes E., Wotherspoon A., Brito-Babapulle V., Catovsky D.** (2001) The natural history and clinico-pathological features of the variant form of hairy cell leukemia. Leukemia, 15(1): 184–186.

**Matutes E., Wotherspoon A., Catovsky D.** (2003) The variant form of hairy-cell leukaemia. Best Pract. Res. Clin. Haematol., 16(1): 41–56.

**Miyazaki M., Taguchi A., Sakuragi S. et al.** (2004) Hairy cell leukemia, Japanese variant, successfully treated with cladribine. Rinsho Ketsueki, 45(5): 405–407.

**Ya-In C., Brandwein J., Pantalony D., Chang H.** (2005) Hairy cell leukemia variant with features of intrasinusoidal bone marrow involvement. Arch. Pathol. Lab. Med., 129(3): 395–398.

**Yetgin S., Olcay L., Yenicesu I. et al.** (2001) Relapse in hairy cell leukemia due to isolated nodular skin infiltration. Pediatr. Hematol. Oncol., 18(6): 415–417.

### Особенности течения и принципы диагностики волосатоклеточной лейкемии

**Н.В. Пеленьо, Я.И. Виговская, О.А. Шалай, З.В. Масляк, Г.Б. Лебедь, В.Е. Логинский**

**Резюме.** Представлен анализ клинических проявлений и лабораторных показателей

у больных волосатоклеточной лейкемией (ВКЛ). Диагностика классического варианта ВКЛ основывается на выявлении в периферической крови и/или костном мозгу лейкоэмических волосатых клеток с положительной реакцией на тартратрезистентную кислоту фосфатазу и фенотипом panB+, CD5-, CD10-, CD11c+, CD25+, CD103+; панцитопенией; реактивным фиброзом костного мозга и спленомегалией. Клиническая картина, в частности начало и течение болезни, зависят от степени выраженности цитопении в периферической крови. ВКЛ необходимо дифференцировать со всеми заболеваниями, для которых характерны цитопения и спленомегалия, а также с другими хроническими лимфопролиферативными заболеваниями.

**Ключевые слова:** волосатоклеточная лейкемия, вариантная форма волосатоклеточной лейкемии, диагностические признаки, дифференциальная диагностика.

### Clinical features and diagnostic principles of hairy cell leukemia

**N.V. Peleny, Y.I. Vyhovska, O.O. Shalay, Z.V. Maslyak, H.B. Lebed, V.E. Loginsky**

**Summary.** Clinical manifestations and laboratory parameters in patients with hairy cell leukemia (HCL) are analysed. The diagnosis of common variant of HCL is based on the detection of hairy cells in peripheral blood and/or bone marrow with a positive reaction to tartrate-resistant acid phosphatase and panB+, CD5-, CD10-, CD11c+, CD25+, CD103+ phenotype; pancytopenia, reactive bone marrow fibrosis and splenomegaly. The clinical picture, in particular the beginning and course of HCL, depends on the severity of cytopenia in peripheral blood. HCL must be differentiated from all diseases with significant cytopenia and splenomegaly as well as other chronic lymphoproliferative disorders.

**Key words:** hairy cell leukemia, hairy cell leukemia variant form, diagnostic features, differential diagnosis.

### Адреса для листування:

Пеленьо Наталія Володимирівна  
79044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45  
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини  
НАМН України», відділення гематології

Одержано 02.07.2012