

DOI: 10.26693/jmbs05.01.172

УДК 616.155.392

Пісоцька Л. А.¹, Гетман М. Г.¹, Сімонова Т. А.¹,
Писаревська О. В.¹, Опрытняя Т. О.²

ГОСТРИЙ МОНОЦИТАРНИЙ ЛЕЙКОЗ

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

²ДЛК на залізничному транспорті Придніпровської залізниці, Дніпро, Україна

lpesotskaya23@gmail.com

Моноцитарні лейкози підрозділяються на гострий моноцитарний, гострий мієломоноцитарний і хронічний мієломоноцитарний лейкоз. Гострі лейкози моноцитарного походження зустрічаються рідко і складні для діагностики. Вони складають близько 3-6% всіх гострих мієлоїдних лейкозів. Середній вік пацієнтів біля 50 років, але це захворювання може зустрічатися в різному віці. Гострий монобластний лейкоз зустрічався найчастіше у молодих людей, а моноцитарний – у дорослих. Гострий моноцитарний лейкоз відрізняється від усіх гострих мієлоїдних лейкемій, до яких належить згідно МКБ 10, розповсюдженням на тканини без відповідних значних гострих скарг хворих, що обумовлює не рідко пізні звернення їх до лікаря. При цьому морфологічні змін в аналізі периферійної крові можуть бути ще не виражені, що також ускладнює діагностику для клініцистів. Тому, актуальними є літературні огляди про цей тип гострих мієлоїдних лейкемій для своєчасної його діагностики.

Мета – визначити клініко-лабораторні особливості і диференціально-діагностичні ознаки гострого моноцитарного лейкозу в порівнянні з гострими мієлобластними лейкеміями.

Матеріал та методи. Клінічні обстеження, морфологічні, цитохімічні, цитогенетичні, імунофенотипічні дослідження крові та кісткового мозку.

Результати дослідження. У клінічній картині перебігу гострий моноцитарний лейкоз відрізняється від інших типів гострих мієлоїдних лейкозів частим ураженням поза органів кровотворення: шкіри з висипками, гіперплазією ясен з кровотечею, що було і в нашому клінічному випадку.

Морфологічні ознаки клітин моноцитарного ряду частково диференційовані або зрілі, з негативною реакцією на мієлопероксидазу в них, на відміну від гострого мієлобластного лейкозу.

Наявність моноцитозу в периферійній крові з ознаками омолодження клітин, навіть при відсутності бластемії, потребує своєчасного цитологічного дослідження кісткового мозку для виключення гострого моноцитарного лейкозу.

Потрібне подальше накопичення світового досвіду спостереження клінічних випадків і сучасних методів діагностики гострого моноцитарного лейкозу для своєчасної його діагностики.

Ключові слова: гострі моноцитарні лейкемії, діагностика, перебіг.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є ініціативним.

Вступ. Моноцитарні лейкози підрозділяються на гострий моноцитарний (AMoL), гострий мієломоноцитарний (AMML) і хронічний мієломоноцитарний лейкоз [4, 21]. Гострі лейкози моноцитарного походження (AML-M5) зустрічаються рідко і складні для діагностики. Вони складають близько 3-6% всіх гострих мієлоїдних лейкозів. AMoL відрізняється від інших гострих мієлоїдних лейкозів не значною клінічною картиною і морфологічними змінами в периферійній крові деякий термін до типових клініко-лабораторних ознак. Тому, актуальними є літературні огляди випадків гострого моноцитарного лейкозу для своєчасної його діагностики.

Мета дослідження – визначити клініко-лабораторні особливості і диференціально-діагностичні ознаки гострого моноцитарного лейкозу в порівнянні з гострими мієлобластними лейкеміями.

Матеріал та методи дослідження. Клінічні обстеження, морфологічні, цитохімічні, цитогенетичні, імунофенотипічні дослідження крові та кісткового мозку.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Результати дослідження та їх обговорення. Гострий мієлоїдний лейкоз – це клональне пухлин-

не захворювання кровотворної тканини, пов'язане з мутацією в клітці-попередниці гемопоєзу, наслідком якої стає блок диференціювання і безконтрольна проліферація незрілих мієлоїдних клітин [3, 4].

Класифікація ВООЗ (2008) поділяє всі AML, ґрунтуючись на їх цитогенетичних і молекулярно-генетичних особливостях, і саме ці особливості формують клініко-патологічні групи. В останній версії ВООЗ (2016) до гострого мієломоноцитарного лейкозу (AML-M4) і AML-M5 додані мієлоїдна саркома (відома як гранулоцитарна саркома або хлорома), мієлоїдна проліферація, пов'язана з синдромом Дауна [9].

Середній вік пацієнтів біля 50 років, але це захворювання може зустрічатися в різному віці [1, 12, 14]. У молодших людей найчастіше зустрічається гострий монобластний лейкоз (AML-M5a), у дорослих – моноцитарний (AML-M5b) [2, 15, 18].

Скарги хворих і клінічні ознаки при гострому моноцитарному лейкозі подібні таким при гострому мієломоноцитарному лейкозі і є проявами недостатності кісткового мозку. Зокрема, характерні анемічний, геморагічний синдром у вигляді синців на шкірі і кровотеч із слизових оболонок, підвищення температури, загальна інтоксикація, інфекційні ускладнення, які погано піддаються лікуванню. Гіпертрофія ясен та інфільтрація шкіри частіше зустрічаються при AML [18, 19, 20].

Типовими для клініки моноцитарного лейкозу є розвиток пухлини з лейкемічних клітин поза кісткового мозку (мієлосаркома, хлорома), ураження шкіри з поширеним висипанням. Крім клінічних, вони мають певні гістологічні та імуногістохімічні ознаки [5, 7]. Гострий мієлолейкоз, на відміну від моноцитарних, зазвичай не утворює пухлин [9]. При M5b описані випадки синдрому лізису пухлини, ДВС-синдрому, тимчасове підвищена кількості тромбоцитів, яке передує лейкемічному шкірному лейкозу, грибоподібного мікозу із збільшеною кількістю циркулюючих незрілих мононуклеарів, синдром мононуклеозу, викликаний вірусом вітряної віспи, одночасної мієломної хвороби [18]. Дуже часті виразково-некротичні ураження порожнини рота і області прямої кишки, незначна лімфаденопатія і помірна гепатоспленомегалія. Лейкемічна інфільтрація шкіри, ясен і центральної нервової системи спостерігається виключно у пацієнтів з M5 [14, 16].

Найбільш поширеним є тип початкової предлейкемічної фази з характерною анемією та іншими цитопеніями разом з клітинним, не лейкозним кістковим мозком. Під час цієї фази ці випадки можуть клінічно нагадувати апластичну анемію, але є прогресуючі, хоча і повільні, зміни, які в кінцевому підсумку призводять до явної лейкемії [10]. Описа-

но пацієнтів з M5 з великою екстремедулярною лейкемічною інфільтрацією тканини, як приклади істинних гістіоцитарних «лімфом» [12, 20].

Лабораторна діагностика. Цитоморфологічно бластні клітини при M5 можуть бути недиференційованими або диференційованими моноцитарними, при M4 – змішані популяції моноцитарних і мієлобластних клітин [18, 19, 22]. Критеріями діагнозу AML є наявність більш, ніж 20% (ВООЗ- класифікація) або більше 30% (Американо-британська (FAB) класифікація) мієлобластів в аспіраті кісткового мозку, моноцитарних клітин більше 80% нееритроїдних клітин. При AML-M5a (гострий монобластний лейкоз) більше 80% моноцитарних клітин є монобласти, при AML-M5b (гострий моноцитарний лейкоз) – менше 80%, а промоноцити і моноцити складають більшість лейкозних клітин [4, 5, 8, 12, 14, 15]. У периферійній крові переважають зрілі моноцити або промоноцити (<80% клітин лінії моноцитів є монобласти, зазвичай <20%) [2, 18]. Кістковий мозок часто гіперклітинний, фіброз спостерігається рідше, палички Ауера бувають рідко [15].

Монобласти можна відрізнити за наявністю приблизно округлого ядра, тонкого мереживного хроматину і надмірної, часто базофільної цитоплазми, промоноцити мають більш звивисте ядро, і їх цитоплазма може містити метакроматичні гранули [6, 12]. Гістологічно промоноцити з менш базофільною цитоплазмою і великою кількістю азурофільних гранул, ніж монобласти, мають звернуті або церебриформні ядра з тонким хроматином, поширений еритрофагоцитоз [8, 9].

При цитохімічному дослідженні монобласти є мієлопероксидазо(МПО)–негативні. Як монобласти, так і промоноцити фарбуються позитивно на неспецифічну естеразу (NSE), яка інгібується фторидом натрію, проте NSE часто може бути негативним. При лейкозі мієломонобластному (M4) лейкозні клітини на МПО, неспецифічну естеразу - позитивні [6, 12, 13, 20]. AML-M5 слід враховувати навіть тоді, коли лейкемічні клітини слабо позитивні щодо фарбування α-NB [25].

Характерними для моноцитарного диференціювання, на відміну від мієлоїдного, є присутність Fc-рецептора для IgG і C'3, продукція колонієстимулюючої активності, адгезія до скла і фагоцитарна здатність, низька активність TdT, наявність поверхневих «оборок» і «гребенів» при електронно-мікроскопічному скануванні, і підвищення рівня сироваткового лізоциму [16, 21, 22].

Фенотипічно неопластичні клітини при AML можуть бути ідентифіковані, як CD45, CD4, CD11c, CD33, CD64, HLA Dr [12]. Клітини AML M5 в різному ступеню варіабельно експресують мієлоїдні (CD13, CD33) та моноцитарні (CD11b, CD11c)

поверхневі клітинні антигени, можуть також аберрантно експресувати В-клітинний маркер CD20 і / або NK маркер CD56. Монокласти можуть бути позитивні на маркер мієлоїдних стовбурових клітин CD34 [6, 20]. Недиференційовані і біфенотипічні гострі лейкози не є строго AML, мають як лімфоцитарні, так і мієлоїдні особливості. Їх іноді називають змішаним фенотипом гострих лейкозів (MPAL) [9]. Описано випадок лімфоми з «нульовою» клітиною, термінальними деоксинуклеотиділ-трансфераз-позитивними лімфобластами з моноцитарними ознаками клітин в кісткового мозку. Спостерігались випадки з подвійними популяціями лімфоїдних і моноцитоїдних лейкозних клітин [21]. Описаний випадок AML M5 з більшістю лейкоцитарних клітин, позитивних щодо глікофору-А, як специфічного маркеру еритроїдної лінії. Цей своєрідний імунотип можна інтерпретувати, як похідний від звичайного мієло-еритроїдного попередника, який зазнав лейкоемічної трансформації [13]. АМоL та хронічний мієломоноцитарний лейкоз відрізняються побічно експресованими антигенами та кількістю гранулоцитарних клітин [18].

Хвороба, як правило, виникає в зв'язку з набутими, а не спадковими мутаціями. У більшості випадків точні причини подібних змін невідомі [2]. Існує сильний зв'язок АМоL з делеціями і транслокаціями, що включають 11 хромосоми 11 [5, 12]. Каріотипи хворих на AML M5 були неоднорідними. CD11b був єдиним лейкоемічним клітинним антигеном, вираженим по-різному в M5a (53%) порівняно з M5b (77%) у значній мірі [23]. Мутації FLT3 спостерігались в 30% випадках і є причиною еритрофагоцитоза і коагулопатій [18]. AML з інверсією 16, 13 становить 5-8% всіх AML, характеризується ознаками моноцитарного і гранулоцитарного диференціювання бластів, наявністю в кістковому мозку. аномальних клітин еозинофільного ряду [1].

Прогноз AML M5 схожий на не-M5 AML, M5a та M5b не відрізняються за імунотипом, цитогенетикою або клінічним результатом [24]. Встановлено зв'язок між появою специфічного ураження шкіри і несприятливим прогнозом тривалості життя при гострому лейкозі [7]. Прогностично несприятливими ознаками перебігу АМоL є високий рівень лейкоцитів (> 100 000 / мм³) на момент постановки діагнозу [9, 17], наявність попереднього мієлодиспластичного синдрому, нейрорлейкемії, фенотипу клітин CD41, глікофору А. Сприятливими факторами для перебігу хвороби є позитивна відповідь на терапію, фенотип клітин CD13, CD14, CD68, CD61. Транслокація t(8; 16) часто спостерігається при AML-M5, асоціюється з гемофагоцитозом. Вважається, що транслокація MLL 11q23 при типі M5

прогностично несприятлива, у порівнянні з аналогічною транслокацією при інших типах AML, а також в порівнянні з іншими транслокаціями [9, 18].

Лікування складається з агресивних схем хіміотерапії. Основними препаратами є цитарабін, антрацикліни, етопозид. Хіміотерапія також вводиться інтратекально для лікування або, для запобігання ЦНС-лейкозу. Лікування аллоТКМ залежить від цитогенетичних аномалій, відповіді на хіміотерапію і наявності донора [14, 22]. Результат терапії AML-M5 залишається поганим із загальним виживанням 35-60% при інтенсивній хіміотерапії [14, 15]. Ведуться розробки препарату (Tan IIA), за допомогою якого при АМоL регулюються апоптоз та аутофагія клітин, що може бути потенційним агентом для поліпшення симптомів лейкозу в майбутньому [26].

Клінічний випадок

Жінка 45 років госпіталізована у стаціонар зі скаргами на значну загальну слабкість, швидку втомлюваність, головний біль, запаморочення, задишку, серцебиття при незначному фізичному напруженні, субфебрильну температуру. Хворіє 2 тижні, лікувалась з приводу ГРВІ. Була маточна кровотеча. Амбулаторно в гемограмі виявлено важку анемію, тромбоцитопенію, помірну лейкопенію, лімфо-, моноцитоз, високу ШОЕ. Стан хворої був важким. Правильної статури, достатньої ваги. Шкіра і слизові оболонки бліді, крововиливи в містах ін'єкцій. Л/вузли не збільшені. В легенях везикулярне дихання. Тони серця приглушені, ритм правильний. АД 120/90 мм рт ст, ЧСС 92 уд. в 1 хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка на 1 см нижче ребра, селезінка – на 2 см.

Результати лабораторних досліджень

Мієлограма 14.12.15: баластні клітини 22,4%, нейтрофільні мієлоцити 4,0%, метамієлоцити 1,8%, паличкоядерні нейтрофіли 8%, сегментоядерні нейтрофіли 4,8%, еозинофіли 0,4%, базофіли 0,2%, лімфоцити 17,8%, моноцити незрілі 43,6%, плазматичні клітини 0,8%, еритробласти 0,2%, пронормоцити 0,4%, нормоцити базофільні 0,8%, нормоцити оксифільні 0,4%. Мегакаріоцити 1:500 клітин, індекс зрілості нейтрофілів 0,88, індекс зрілості еритробластів 0,42. Клітин моноцитарного ряду було 58% від усіх клітин кісткового мозку і 75% від не-еритроїдних клітин. Спостерігались ознаки дисплазії кровотворення. При підрахунку препаратів кісткового мозку зустрічаються мієлобласти з паличкою Ауера в цитоплазмі і незрілі моноцитоїдні клітини з дрібними азурофільними гранулами в цитоплазмі. При цитохімічному дослідженні бластних клітин реакція на мієлопероксидазу (МПО) була позитивною у 31%, негативною – у 69%. (рис. 1, 2).

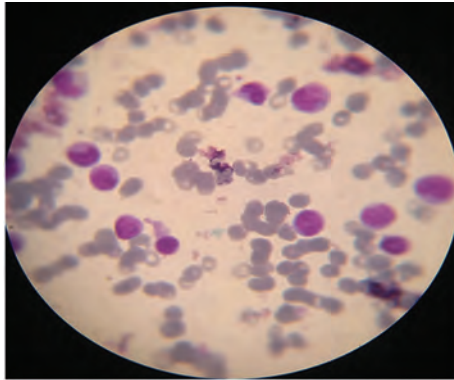


Рис. 1. Монобласти, мієлобласт, промоноцити, зрілі моноцити

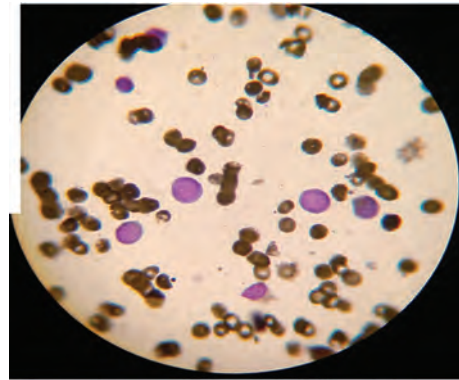


Рис. 2. Реакція на МПО в моноблестах негативна

У мазку ПК з'являлись нормобласти, гіпохромія еритроцитів, як прояви мієлодисплазії кровотворення (табл. 1). Результати біохімічних досліджень функції печінки і нирок в нормі, аналіз сечі без патології.

Особливістю випадку було наступне. Кількість бластів за критеріями ВООЗ класифікації характерна для гострого лейкозу, але не за поширеною ще сьогодні FAB-класифікацією. Кількість моноцитоїдних клітин також не відповідали критеріям гострого моноцитарного лейкозу [4, 5, 8, 12, 15], мала місце диплазія кровотворення. За діагностичними критеріями [4] це відповідало мієлодиспластичному синдрому (МДС) із надлишком бластів (РАІБ 2). Клінічний діагноз: з трансформацією в гострий мієломоноцитарний лейкоз. Ускладнення: анемія, тромбоцитопенія, інтоксикація. Після курсу стандартної хіміотерапії циторабіном з доксірубіцином за схемою (7+3) стан хворої покращився: нормалізувалась температура, печінка і селезінка зменшилися

в розмірах. Але в ПК залишалася панцитопенія, що вказувало на відсутність відновлення нормального кровотворення. Через тиждень хвора госпіталізована з фебрильною температурою, рясними висипками на кінцівках рожево-синього кольору, дрібними синцями розміром до 1 см, з'явилися припухлість і біль у яснах. За даними літератури лейкомічна інфільтрація поза органів кровотворення характерна для моноцитарних пухлин крові [4, 5, 8, 12, 15]. В аналізі крові важка анемія, в лейкоформулі зниження гранулоцитів, підвищення лімфоцитів і моноцитів, ознаки дисплазії кровотворення. При цьому були нормальні показники кількості лейкоцитів, незначна кількість бластів, помірна тромбоцитопенія. Відсутність значної бластемії у периферійній крові і кістковому мозку, наявність МДС не типово для гострих лейкемій. Після курсу хіміотерапії і трансфузії еритроцитарної маси загальний стан хворої покращився на нетривалий термін.

Характерні ознаки ГЛ за кількістю клітин спостерігались лише через 1,5 місяця. В периферійній крові з'явилися: значні лейкоцитоз (78 - 85 Г/л) і бластемія (55 - 65%), важка тромбоцитопенія, крім анемії, яка була раніше. В мієлограмі - підвищилась кількість бластів (39,4%) при зменшенні моноцитозу (25,2%), зрілих клітин гранулоцитарного і еритроїдного ростків. При цитохімічному дослідженні бластних клітин реакція на МПО позитивна у 43% клітин (мієлобласти - 17% від усіх клітин). Клітин моноцитарного ряду було 48% від усіх клітин кісткового мозку і 52% від не еритроїдних, що

Таблиця 1 - Аналізи периферійної крові (ПК) в динаміці

Показники	14.12.15	4.01.16	19.01.16	23.02.16	4.04.16	4.05.16
Еритроцит Т/л	1,6	2	1,6	1,9	2,2	1,1
Гемоглобін г/л	47	55	47	50	65	30
Кол. пок.	0,87	0,84	0,86	0,79	0,87	0,82
Лейкоцити Г/л	3,3	7	2,1	6,2	78	5,5
Плазмацити %	0	0	1	15	0	2
Бласти %	7	8	3	6	55	51
Мієлоцити %	0	0	0	1	1	1
Юні %	0	0	0	2	1	0
П/яд. нейтр. %	1	1	1	2	2	1
С/яд. нейтр. %	15	6	12	25	2	9
Лімфоцити %	50	57	66	49	9	17
Моноцити %	27	28	17	13	24	19
Тромбоцит Г/л	33,6	128	12,8	131,1	17,6	3,3
Ретикулоцит %	од. в пр.	0,5	од. в пр.	1,2	од. в пр.	0
ШОЕ мм/год	67	81	62	35	30	85

відповідало типу M4 гострих мієлоїдних лейкозів [4].

Особливістю наведеного клінічного випадку є наявність МДС до класичних проявів гострого лейкозу, що зустрічається досить рідко і несприятливо для перебігу останнього [9]. Крім того, тип M4 в даному випадку, також зустрічається рідко і має свої специфічні клініко-лабораторні ознаки, зв'язані з лейкемічними моноцитоїдними клітинами, що заслуговує уваги лікаря клініциста при диференціальній діагностиці моноцитозів в ПК.

Висновки. У клінічній картині перебігу гострий моноцитарний лейкоз відрізняється від інших типів гострих мієлоїдних лейкозів частим ураженням поза органів кровотворення: шкіри з висипками,

гіперплазія ясен з кровотечею, що мало місце в описаному клінічному випадку.

Морфологічні ознаки клітин моноцитарного ряду частково диференційовані або зрілі, з негативною реакцією на мієлопероксидазу в них, на відміну від гострого мієлобластного лейкозу.

Наявність моноцитозу в периферійній крові з ознаками омолодження клітин, навіть при відсутності бластемі, потребує своєчасного цитологічного дослідження кісткового мозку для виключення гострого моноцитарного лейкозу.

Перспективи подальших досліджень. Подальше накопичення світового досвіду спостереження клінічних випадків і сучасних методів діагностики гострого моноцитарного лейкозу для своєчасної їх діагностики.

References

1. Gluzman DF, Sklyarenko LM, Nadgornaya VA. Sovremennaya dyagnostyka ostrykh myeloydnykh leykozov [Modern diagnosis of acute myeloid leukemia]. *Onkogematologiya*. 2010. Available from: http://health-ua.com/pics/pdf/O_2010_2/35-36.pdf [Russian]
2. Monotsytarnyy leykoz, lechenye raka v Izraile [Monocytic leukemia, cancer treatment in Israel]. Available from: <https://medinex.ru> [Russian]
3. Klynycheskye rekomendatsyy po dyagnostyke ostrykh myeloydnykh leykozov vzroslykh [Clinical guidelines for the diagnosis of acute myeloid leukemia in adults]. 2018. Available from: https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii_2018_god_ [Russian]
4. Nakaz №647 MOZ Ukrainy vid 30.07.2010. Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoi dopomohy khvorym zi spetsialnosti "Hematolohiya" [On approval of clinical protocols for providing medical care to patients in the specialty "Hematology"]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0647282-10>
5. Ostryi monotsytarnyi leykoz. Fond «Podary zhyzn» [Acute monocytic leukemia. Give Life Foundation]. Available from: <https://podari-zhizn.ru/node/7661> [Russian]
6. Ostryi monotsytarnyi leykoz [Acute monocytic leukemia]. Available from: <https://ru.wikipedia.org/wiki> [Russian]
7. Rukavitsyn A O, Lamotkin IA, Antipova AS. Kharakteristika spetsificheskikh porazheniy kozhi pri ostrykh leykozakh [Characterization of specific skin lesions in acute leukemias]. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*. 2015; 2(02): 135–41. [Russian]
8. Acute monocytic leukemia. *Blood*. 2004; 103: 759. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/103/3/759.full.pdf>
9. Acute Myeloid Leukemia (AML) Subtypes and Prognostic Factors. 2018. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>
10. Acute myelogenous leukemia - Symptoms and causes. 2017. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/acute-myelogenous-leukemia/symptoms-causes/syc-20369109>
11. AMoL (Acute Monoblastic/Monocytic Leukemia) (M5). Available from: <https://wiki.clinicalflow.com/amol-acute-monoblasticmonocytic-leukemia-m5>
12. DAC Verschuur Acute monocytic leukemia – Orphanet.2004 Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-AMLM5.pdf>
13. Carulli G, Sammuri P, Domenichini C, Rousseau M, Ottaviano V, Ferreri MI, et al. Morphologic and immunophenotypic features of a case of acute monoblastic leukemia with unusual positivity for Glycophorin-A. *Hematol Rep*. 2018 Dec 12; 10(4): 7823. PMID: 30631409. PMCID: PMC6297862. doi: 10.4081/hr.2018.7823
14. Cuttner J, Reilly M, Goldberg J, Reisman A, Meyer RJ, Holland JF. Association of monocytic leukemia in patients with extreme leukocytosis. *The American Journal of Medicine*. 1980; 69(Issue 4): 555–8. doi: 10.1016/0002-9343(80)90467-2
15. Naeim F, Rao PN, Song SX, Phan RT. Grody Acute Myeloid Leukemia, Not Otherwise Specified. In: *Atlas of Hematopathology: Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics, and Molecular Approaches* (Second Edition). London, United Kingdom: Academic Press, an imprint of Elsevier; 2018. p. 345–74.
16. Fonseca LM, Brunetti IL, Campa A, Catalani LH, Calado RT, Falcão RP. Assessment of monocytic component in acute myelomonocytic and monocytic/monoblastic leukemias by a chemiluminescent assay. *Hematol J*. 2003; 4(1): 26–30. PMID: 12692517. doi: 10.1038/sj.thj.6200209

17. Kern W, Bacher U, Haferlach C, Schnittger S, Haferlach T. Acute monoblastic/monocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia share common immunophenotypic features but differ in the extent of aberrantly expressed antigens and amount of granulocytic cells. *Hematol Rep*. 2018 Mar 2; 10(1): 7435. PMID: 29721252. PMCID: PMC5907644. doi: 10.4081/hr.2018.7435
18. Mihova D. Acute monocytic leukemia (M5b). 2019. Available from: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/leukemiaacute monocytic leukemia M5b.html>
19. Mihova D. Acute myelomonocytic leukemia (FAB AML M4). 2019. Available from: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/leukemiaM4.html>
20. Mihova D. Acute monoblastic and acute monocytic leukemia (AML- M5). 2019. Available from: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/leukemiaM4.html>
21. Straus DJ, Mertelsmann R, Koziner B, McKenzie S, de Harven E, Arlin ZA, et al. The acute monocytic leukemias: multidisciplinary studies in 45 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1980 Nov; 59(6): 409–25. PMID: 7003298. doi: 10.1097/00005792-198011000-00002
22. Shaw MT. Monocytic leukemias. *Hum Pathol*. 1980 May; 11(3): 215–27. doi: 10.1016/S0046-8177(80)80003-7
23. Tallman MS, Kim HT, Paietta E, Bennett JM, Dewald G, Cassileth PA. Acute monocytic leukemia (French-American-British classification M5) does not have a worse prognosis than other subtypes of acute myeloid leukemia: a report from the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1; 22(7): 1276–86. PMID: 14970186. doi: 10.1200/JCO.2004.08.060
24. Villeneuve P, Kim DT, Xu W, Brandwein J, Chang H. The morphological subcategories of acute monocytic leukemia (M5a and M5b) share similar immunophenotypic and cytogenetic features and clinical outcomes. *Leuk Res*. 2008 Feb; 32(2): 269–73. PMID: 17689610. doi: 10.1016/j.leukres.2007.06.019
25. Zushi Y, Sasaki M, Mori A, Saitoh T, Goka T, Aoyama Y, et al. Acute monocytic leukemia diagnosed by flow cytometry includes acute myeloid leukemias with weakly or faintly positive non-specific esterase staining. *Hematol Rep*. 2018 Mar 29; 10(1): 7435. PMID: 29721252. PMCID: PMC5907644. doi: 10.4081/hr.2018.7435
26. Zhang Y, Geng Y, He J, Wu D, Zhang T, Xue L, et al. Tanshinone IIA induces apoptosis and autophagy in acute monocytic leukemia via downregulation of PI3K/Akt pathway. *Am J Transl Res*. 2019 May 15; 11(5): 2995–3006.

УДК 616.155.392

ОСТРЫЙ МОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Песоцкая Л. А., Гетман М. Г., Симонова Т. А., Писаревская О. В., Опрятная Т. О.

Резюме. Моноцитарный лейкоз может подразделяться на острый моноцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз. Острые лейкозы моноцитарного происхождения составляют около 3-6% всех острых миелоидных лейкозов. Средний возраст пациентов около 50 лет, но это заболевание может встречаться в разном возрасте. Острый моноцитарный лейкоз встречается чаще у молодых людей, а моноцитарный – у взрослых. Острый моноцитарный лейкоз отличается от других типов острых миелоидных лейкозов, к которым относится согласно МКБ 10, распространением на ткани без соответствующих выраженных жалоб больных, что обуславливает нередко позднее обращение пациентов за медицинской помощью. При этом морфологические изменения в анализе периферической крови могут быть также не выраженными, что затрудняет диагностику для клиницистов. Поэтому, актуальны литературные обзоры об этом типе острых миелоидных лейкозов для своевременного его выявления.

Цель – определить клинико-лабораторные особенности и дифференциально-диагностические признаки острого моноцитарного лейкоза по сравнению с острыми миелоцитарными лейкозами.

Материал и методы. Клинические данные, морфологические, цитохимические, цитогенетические, иммунофенотипические исследования крови и костного мозга.

Результаты исследования. В клинической картине течения острый моноцитарный лейкоз отличается от других типов острых миелоидных лейкозов частым поражением тканей вне органов кроветворения: кожи с высыпаниями, гиперплазия десен с кровотечением, что наблюдалось в представленном клиническом случае. Морфологические признаки клеток моноцитарного роста частично дифференцированы или зрелые, с отрицательной реакцией на миелопероксидазу в них, в отличие от острых миелоцитарных лейкозов.

Наличие моноцитоза в периферической крови с признаками омоложения клеток, даже при отсутствии бластных клеток, требует своевременного цитологического исследования костного мозга для исключения острого моноцитарного лейкоза.

Требуется дальнейшее накопление мирового опыта наблюдений клинических случаев и современных методов диагностики острого моноцитарного лейкоза для своевременной его диагностики.

Ключевые слова: острый моноцитарный лейкоз, диагностика, течение.

UDC 616.155.392

Acute Monocitary Leukosis

Pesotskaya L., Getman M., Simonova T., Pisarevskaya O., Opriatnaya T.

Abstract. Acute myeloid leukemia is a clonal tumor disease of the hematopoietic tissue associated with a mutation in the hematopoietic progenitor cell, which results in differentiation block and uncontrolled proliferation of immature myeloid cells.

Material and methods. We used clinical data, morphological, cytochemical, cytogenetic, immunophenotypic blood and bone marrow studies.

Results and discussion. Monocytic leukemia can be subdivided into acute monocytic leukemia, acute myelomonocytic leukemia, and chronic myelomonocytic leukemia. Monocytic acute leukemia accounts for about 3-6% of all acute myeloid leukemias. The average age of patients is about 50 years, but this disease can occur at different ages. Acute monoblastic leukemia is most common in young people, and monocytic usually happens to adults. Acute monocytic leukemia differs from all acute myeloid leukemias to which it belongs, according to ICD 10, by spreading to the tissues without corresponding significant acute complaints of patients, which frequently causes their late visit to the doctor. However, morphological changes in the analysis of peripheral blood may not yet be pronounced, which also complicates the diagnosis for clinicians, especially in the context of limiting the necessary highly qualified studies. Therefore, reviews of particular types of acute myeloid leukemia for timely suspecting of the disease and consultation of the hematologist are relevant.

Patients' complaints and clinical signs of acute monocytic leukemia are similar to those of acute myelomonocytic leukemia and are manifestations of bone marrow failure. In particular, anemic, hemorrhagic syndrome in the form of bruising on the skin and bleeding from the mucous membranes, fever, general intoxication, infectious complications that are poorly treatable are characteristic.

Typical for the clinic of monocytic leukemia is the development of a tumor from leukemic cells outside the bone marrow (myelosarcoma, chromium), lesions of the skin with widespread rash, gum hypertrophy with bleeding. In addition to clinical, there are certain histological, immunohistochemical, cytochemical, phenotypic and cytogenetic differential diagnostic features of monocytic leukemias, and prognostic factors of their course, other than myeloblastic leukemias.

Conclusion. The clinical picture of the course of acute monocytic leukemia differs from other types of acute myeloid leukemia by frequent lesions of tissues outside the organs of hematopoiesis: skin with rashes, gingival hyperplasia with bleeding, which was observed in the presentation of the clinical case. The morphological features of monocytic germ cells are partially differentiated or mature, with a negative response to myeloperoxidase in them, in contrast to acute myeloblastic leukemias. The presence of monocytosis in peripheral blood with signs of cell rejuvenation, even in the absence of blast cells, requires timely cytological examination of the bone marrow to exclude acute monocytic leukemia.

It is necessary to further accumulate world experience of clinical cases observation and modern methods of acute monocytic leukemia diagnosis for its timely diagnosis.

Keywords: acute monocytic leukemia, diagnosis, course.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 06.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування