

LEUKEMIE S VLASATÝMI BUŇKAMI

Luděk Raida¹, Karel Indrák¹, Pavel Žák²,

¹Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc

²II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie, LF UK a FN Hradec Králové

Leukemie s vlasatými buňkami, relativně vzácné onemocnění, byla před padesáti lety vyčleněna jako samostatná jednotka v rámci hematologických malignit. Její léčba během tohoto období zaznamenala vývoj, který z lymfoproliferace s infaustní prognózou učinil relativně benigní onemocnění s dlouhým přežitím nemocných a normalizací kvality jejich života. Hematologická stabilizace po samotné splenektomii a vysoká terapeutická účinnost lymfocytotoxických purinových derivátů, zejména cladribinu, činí z vlasatobuněčné leukemie specifickou malignitu. Ta se zdá být vhodným modelem pro studium významu imunokompetentních buněk v patogenezi indolentních nádorových lymfoproliferací.

Klíčová slova: leukemie s vlasatými buňkami, splenektomie, interferon- α , 2'-deoxykoformycin, 2-chlordeoxyadenosin, monoklonální protilátky.

HAIRY CELL LEUKEMIA

Fifty years ago, hairy cell leukemia, relatively rare disease, was identified as an independent unit among the hematological malignancies. Over this period its treatment developed and the lymphoproliferative disease with fatal prognosis has become relatively benign one with longer survival of patients and normalized quality of their life. Hematological stabilization in splenectomised patients and the high therapeutic efficacy of lymphocytotoxic purine analogues, particularly cladribine, make the hairy cell leukemia to be a specific malignancy. It seems to be a feasible model for the investigation of the role of immunocompetent cells in the pathogenesis of indolent malignant lymphoproliferative diseases.

Key words: hairy cell leukemia, splenectomy, α -interferon, 2'-deoxycoformycin, 2-chlorodeoxyadenosine, monoclonal antibodies.

Onkologie, 2008; 2(3): 163–166

Úvod

Leukemie s vlasatými buňkami (LVB) se jako samostatná nosologická jednotka vyčleňuje od roku 1958, kdy byla Borounclovou popsána jako leukemická retikuloendotelioza (1). V roce 1966 použili Schrek a Donelly poprvé pro charakteristické nádorové elementy termín vlasaté buňky (VB) (2). Až v 70. letech se objevuje termín leukemie s vlasatými buňkami (angl. hairy cell leukemia, HCL) či trichocelulární leukemie a je zařazena k nádorovým B-lymfoproliferacím (3). Etiologie onemocnění není známa. Z patogenetického hlediska vzniká LVB klonální expanzí B-lymfocytů v pozdější fázi jejich vývoje, než je tomu u chronické B-lymfocytární (B-CLL) nebo B-prolymfocytární leukemie (B-PLL) (4). LVB je relativně vzácným nádorovým onemocněním a tvoří asi 2% všech leukemií. Průměrný věk nemocných při stanovení diagnózy je kolem 50 let a muži jsou postiženi asi čtyřikrát častěji než ženy.

Klinický obraz

LVB patří svým průběhem k indolentním lymfoproliferacím a až čtvrtina nemocných může být v době stanovení diagnózy LVB asymptomatická. Náchylnost k infekcím, nezřídka oportunním a atypickým, vyplývá jak z těžké neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) při progresi onemocnění, tak buněčného imunodeficitu při snížených počtech některých subpopulací T-lymfocytů (CD4+, CD45RO+) a jejich narušené funkci. S cytopenií vyplývající jak

z infiltrace dřeně nádorovým klonem, tak z hypersplenizmu, mohou souviset i projevy anemického syndromu nebo krvácení při nedostatku krevních destiček. Bolesti pod levým žeberním obloukem jsou spojeny nejen se samotnou splenomegalií, která je při diagnóze přítomna až u 85% nemocných (obrázek 1), ale i s častými infarkty sleziny. Vůbec prvním projevem LVB může být spontánní ruptura sleziny, relativně častější než u jiných hematologických nádorů se splenomegalií. Játra jsou infiltrována leukemickými buňkami prakticky vždy, takže ani hepatomegalie není v klinickém obraze výjimečným nálezem. Jejich funkce nebývá, na rozdíl od agresivnějších lymfoproliferací, narušena a taktéž jaterní testy nebývají při diagnóze alterovány. Výraznější zvětšení lymfatických uzlin je relativně vzácným klinickým nálezem u nemocných s LVB (cca 5% případů). Přítomnost velkých mediastinálních a retroperitoneálních uzlinových paketů je nepříznivým prognostickým znamením. Extralymfatické a extramedulární leukemické postižení je vzácnější, objevuje se zejména u refrakterní a progredující LVB. Nejčastější bývá kožní postižení (cca 8% případů), infiltrace dalších tkání a orgánů se manifestuje spíše raritně (5).

Klinický obraz LVB může být doplněn různými autoimunitními fenomény. K těm patří zejména vaskulitidy, a to až u pětiny nemocných. Jejich kožní manifestace může být jedním z prvních příznaků choroby. Autoimunitně podmíněné polyarteritidy,

artritidy, hemolytické anémie a trombocytopenie, pozitivita lupus antikoagulans či přímo rozvoj antifosfolipidového syndromu mohou předcházet nebo být diagnostikovány současně s LVB (6)

Diagnostická vyšetření

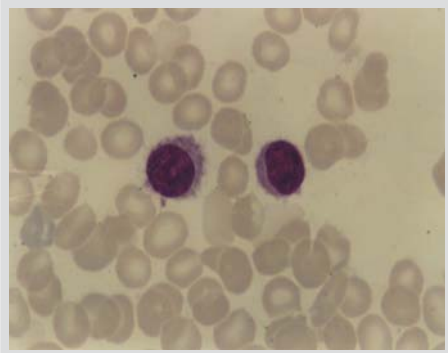
Krevní obraz

Pancytopenie různého stupně bývá přítomna u většiny nemocných s LVB. Pokles hodnot krevních elementů nemusí být vyjádřen ve všech třech, ale pouze v jedné nebo ve dvou základních krevních řadách. Příčin cytopenie u LVB je několik a kombinují se. Infiltrace kostní dřeně lymfocyty maligního klonu s hypersplenizmem patří k hlavním příčinám. Paraneoplastické imunologické mechanismy s tvorbou autoprotilátek se mohou podílet na anémii (hemolýza) i trombocytopenii. Obecně je

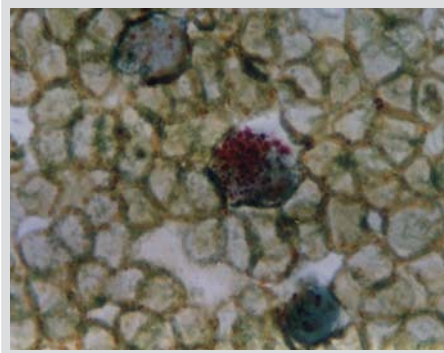
Obrázek 1. Výrazná splenomegalie u nemocného s LVB (fotografie prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.)



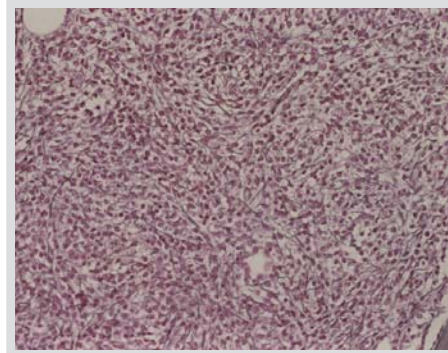
Obrázek 2. „Vlasaté“ buňky v nátěru aspirátu kostní dřeně



Obrázek 3. TRAP pozitivita „vlasatých“ buněk v nátěru aspirátu kostní dřeně



Obrázek 4. Průvodní retikulární dřevná fibróza při infiltraci „vlasatými“ buňkami



anémie u LVB normocytární, normochromní nebo je přítomna hraniční makrocytóza. Počty retikulytů bývají normální a při masivní infiltraci dřeně nemusí odpovídat stupni hemolýzy. Leukopenie je provázena hlavně neutropenií a monocytopenií. Leukocytóza, pokud je přítomna (cca 10–15 % nemocných), je zastoupena patologickými lymfocyty při současném snížení subpopulací normálních leukocytů (granulocytů, monocytů, T-lymfocytů). Trombocytopenie $< 100 \times 10^9/l$ bývá iniciálně potvrzena u více než 80 % případů LVB.

Cytologické, cytochemické a imunocytochemické vyšetření kostní dřeně

Aspirace kostní dřeně bývá obtížná, někdy až nemožná. Hlavní příčinou je dřevná fibróza. I v malém množství aspirátu však mohou být zastíženy morfologicky typické VB (obrázek 2), pokud již nebyly nalezeny přímo v nátěru periferní krve. Diagnózu potvrzuje, i v souladu s klinickým obrazem, již v nátěru aspirátu provedené cytochemické vyšetření kyselé fosfatázy rezistentní na tartarát (TRAP) (obrázek 3) a zejména vyšetření imunocytochemické průtokovou cytometrií, jež potvrdí typický imunofenotyp zachycených VB. Ty vykazují pozitivitu B-lymfocytárních antigenů CD19, CD20, CD22, dále CD11c, včetně povrchových imunoglobulinů (slg) a CD25, alfa-receptoru interleukinu-2 (IL-2). Specifickým je pro VB antigen CD103 (protilátka B-ly7) a vysokou afinitu má protilátka DBA.44.

Histologické a imunohistochemické vyšetření kostní dřeně

Biopsie kostní dřeně s histologickým a imunohistochemickým vyšetřením je klíčovou pro stanovení diagnózy LVB. Histologický obraz prokáže stupeň infiltrace klonálními lymfocyty, rozsah zbytkové krevetvorby a průvodní fibrózy se zmnožením retikulárních vláken (obrázek 4). Imunohistochemie určující příslušnost maligních buněk k B-lymfocytární řadě, s pozitivitou DBA.44, fibrózou a typickým charakterem dřevné infiltra-

ce s vysokou pravděpodobností potvrdí diagnózu LVB.

Biochemická vyšetření

Základní biochemická vyšetření nemají zásadní přínos pro stanovení diagnózy a prognózy LVB. Ze speciálních vyšetření lze v průběhu sledování zejména po léčbě sledovat hladinu solubilního receptoru IL-2 (sIL-2R). Jeho koncentrace v plazmě koreluje s velikostí nádorové masy. Její regrese a hematologická normalizace po úspěšné léčbě je provázena poklesem hodnot sIL-2R, nárůst populace VB vede naopak k opětovnému zvýšení koncentrace a predikuje relaps choroby (7).

Léčba

Zahájení léčby je indikováno, pokud je onemocnění provázeno:

1. anémií s hodnotou hemoglobinu $< 100 \text{ g/l}$,
2. neutropenií s hodnotou granulocytů $< 1,0 \times 10^9/l$,
3. trombocytopenií s hodnotou destiček $< 10 \times 10^9/l$,
4. leukocytózou (při dominantním podílu VB) $> 20 \times 10^9/l$,
5. symptomatickou splenomegalií,
6. autoimunitními komplikacemi,
7. retroperitoneální lymfadenopatií a
8. recidivujícími infekty.

Cílem léčby je dosažení kompletní hematologické odpovědi, jejíž kritéria jsou splněna, pokud dojde k úpravě tří základních složek krevního obrazu (hemoglobin $> 120 \text{ g/l}$, granulocyty $> 1,5 \times 10^9/l$, trombocyty $> 100 \times 10^9/l$). U parciální hematologické odpovědi dojde k normalizaci pouze jedné nebo dvou uvedených složek. Kompletní remise choroby je navozena, pokud kromě uvedené hematologické úpravy došlo i k normalizaci velikosti sleziny, event. lymfatických uzlin, vymizení VB z kostní dřeně a ústupu jakýchkoliv projevů aktivity choroby. Parciální remise je charakterizována hematologickým zlepšením v základních řadách, poklesem počtu VB ve dření, regresí splenomegalie a lymfadenomegalie o více než 50 % (8).

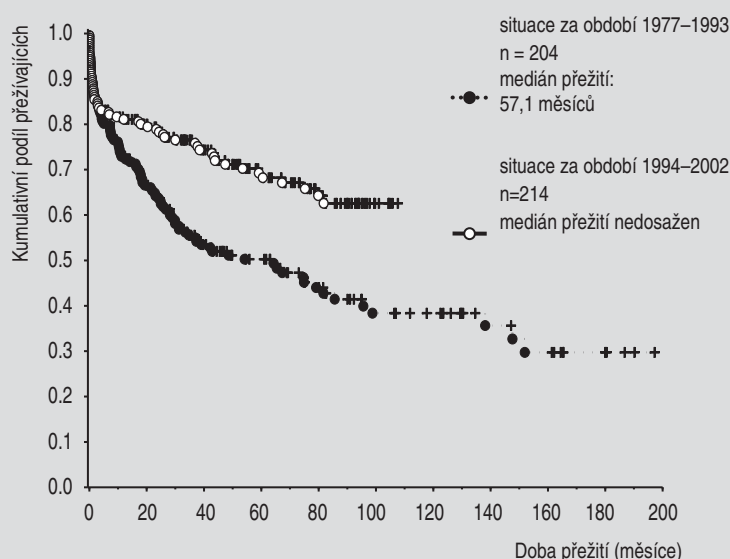
Splenektomie

Byla prvním léčebným přístupem, který navodil kompletní nebo parciální hematologickou odpověď u téměř tří čtvrtin pacientů. V 70. letech minulého století byla splenektomie u nemocných s LVB léčbou první volby. Chrobák a spol. referovali sestavu 24 splenektomovaných pacientů. Osm nemocných (33 %), kteří dosáhli kompletní hematologické odpovědi, přežilo více než 10 let po zákroku. Splenektomie řeší hlavně hypersplenismus, avšak ojediněle byl pozorován i ústup dřevné infiltrace VB a fibrózy (9). Hematologické změny a vývoj hladin imunoglobulinů po splenektomii popsal na souboru 50 nemocných Wiedermann a spol. (10). V současnosti není u LVB splenektomie přístupem první volby. Lze ji však zvážit u pacientů rezistentních na léčbu purinovými deriváty a interferonem- α (IFN- α).

Interferon- α

První reference o účinnosti léčby IFN- α pochází z roku 1984 od Quesady a spol. (11). Kompletní a parciální hematologické remise je IFN- α v průměru dosahováno u 11 %, resp. 63 % nemocných. Přesný mechanismus účinku IFN- α u LVB zatím není znám. Byla i jsou používána různá dávkovací schémata pro aplikaci IFN- α . Většinou bývá léčba zahajována dávkou 3 MIU/m² 3x týdně. Během 2–6 měsíců léčby je u většiny pacientů pozorována úprava hodnot krevního obrazu, regrese splenomegalie, ústup nádorové infiltrace a fibrózy v kostní dření. Při dlouhodobé hematologické stabilizaci je možno zkusit dávkování interferonu redukovat. Úplné přerušení aplikace vede u nemocných k relapsu onemocnění, většinou v průběhu několika měsíců. V současnosti je léčba LVB zahajována IFN- α u nemocných s těžkou neutropenií a aktivní infekcí, u nichž je právě potlačení nádorového klonu s následnou hematologickou a imunologickou stabilizací žádoucí. Posléze je možno navázat účinnější, ale i myelotoxičtější léčbou purinovými deriváty. IFN- α však lze zvolit jako léčbu druhé linie u nemocných rezistentních na primárně podané purinové analogy.

Graf 1. Celkové přežití nemocných s diagnózou LVB dle dat Národního onkologického registru ČR, srovnání období 1977–1993 a 1994–2002 (zdroj: ÚZIS ČR)



Purinové deriváty

Tyto látky ovlivňují metabolismus adenosin-desaminázy a v konečném důsledku vedou k apoptóze lymfocytů. Vysokou účinností u indolentních nádorových lymfoproliferací vysvětluje jejich vliv, na rozdíl od jiných antimetabolitů, i na lymfocyty v klidovém stadiu. U LVB se v léčbě uplatnil 2'-deoxykoformycin (2'-DCF, pentostatin) a zejména 2-chlordeoxyadenosin (2-CDA, cladribin). Právě purinové deriváty zásadně zlepšily prognózu nemocných s LVB v posledních 15 letech, což je zřejmé i z dat Národního onkologického registru ČR (graf 1).

2'-DCF se podává v dávce 4 mg/m² intravenózně jednou za dva týdny, a to až do dosažení kompletní hematologické remise. Ta je navozena téměř u 70 % nemocných a 90 % z nich v ní setrvává po dobu minimálně 4 let (12). Riziko infekčních komplikací je při léčbě 2'-DCF relativně vysoké, zvláště pokud je tato provázána těžkou neutropenií. Febrilní neutropenie byla pozorována v průběhu léčby až u 40 % nemocných. V rámci hematologické toxicity bývá, kromě neutropenie, pozorována i těžká trombocytopenie a anémie s nutností substituce erymasou. Z nehematologických vedlejších účinků jsou popisovány horečky, vyrážka, únavový syndrom, bolesti svalů a kloubů.

Účinnost 2-CDA byla poprvé referována Pirem a spol. v roce 1990 (13) a v průběhu 90. let se tento purinový analog stal u LVB lékem první volby. Jsou používána různá schémata aplikace 2-CDA. Je možné jej aplikovat v kontinuální (24hodinové) nebo krátkodobé (2hodinové) infuzi i subkutánně. Léčebný cyklus může být podáván 5 nebo 7 po sobě jdoucích dnů a dokonce byla referována účinnost aplikace 1x týdně po dobu 6 týdnů (14). Způsob podání cladribinu při zachování jeho celkové kumulativní dávky 0,7 mg/kg nijak neovlivňuje léčebnou odpověď. Podání 2-CDA bývá po-

dobně jako u 2'-DCF prováděno hematologickou toxicitou s rozvojem těžké neutropenie, trombocytopenie a často i anémie v odstupu cca 1–2 týdnů po léčbě. Jedinou kúrou 2-CDA bývají dlouhodobě ovlivněny počty T-lymfocytů. Významný pokles CD4+ buněk přetrvává i několik let. Počty CD8+ lymfocytů a NK buněk se upravují rychleji, často do 12 měsíců (15). Orgánová nehematologická toxicita nebývá u cladribinu častá ani závažná. U nezanedbatelného počtu nemocných byl pozorován v různém časovém odstupu (většinou do 5 týdnů po zahájení léčby) rozvoj generalizovaného exantému (16). Někdy bývá pozorována eosinofilie a horečky, avšak bez jednoznačného průkazu infekce. Spekuluje se o možném vlivu cytokinů, které jsou uvolněny při rozpadu VB a navodí celkovou zánětlivou reakci. Kompletní hematologické remise je dosahováno jedním léčebným cyklem u 85 % a parciální remise u 10 % pacientů. Saven a spol. pozoroval v souboru 358 nemocných čtyřleté přežití u 96 % (17). Relapsy byly pozorovány ve všech studiích, ať již pouze dřeňové, nebo i s hematologickou a klinickou manifestací. 2-CDA, stejně jako 2'-DCF nemá u LVB kurabilní potenciál, ale lze dosáhnout dlouhodobé hematologické a klinické stabilizace.

Při nedostatečné léčebné odpovědi nebo relapsu onemocnění lze často s úspěchem zopakovat jak léčbu 2'-DCF, tak 2-CDA. U nemocných primárně léčených 2'-DCF je možno v další léčbě podat 2-CDA a naopak. Dosažené procento odpovědí je vysoké i po druhém podání purinových derivátů, ale jejich trvání bývá kratší.

Monoklonální protilátky

Tento přístup je zatím vyhrazen spíše pro nemocné s rekurentním či refrakterním onemocněním v rámci léčby druhé, resp. třetí linie. Nejvíce

zkušeností je s protilátkou anti-CD20, rituximabem. Soubory takto léčených pacientů nejsou příliš velké a po aplikaci 4 dávek rituximabu 375 mg/m² v týdenních intervalech je referováno relativně rozdílné procento léčebných odpovědí (kompletních a parciálních remisí), od 25 % do 65 % (18, 19). Thomas a spol. dosáhl dvojnásobným počtem dávek rituximabu 80 % odpovědí a 53 % kompletních remisí (20). Referovány byly výsledky léčby monoklonální protilátkou anti-CD25 (anti-Tac) konjugovanou s pseudomonádovým toxinem (21).

Závěr a diskuze

LVB je indolentním lymfoproliferativním onemocněním, někdy s nevyzpytatelným klinickým průběhem. Významnou měrou se na tom podílí průvodní imunodeficit a dysregulace imunitního systému nemocných vedoucí k rozvoji různých autoimunitních fenoménů. Z onemocnění s naprosto infaustní prognózou se v průběhu posledních dvou desetiletí stala malignita, kterou lze u většiny pacientů dlouhodobě kontrolovat jediným léčebným cyklem cladribinu. Zhruba u čtvrtiny nemocných je možno dlouhodobější stabilizaci LVB navodit „pouhou“ splektomií a ojediněle tento chirurgický zákrok vede ke kompletní remisi choroby trvající desetiletí. Byly popsány případy klasické LVB, iniciálně mylně diagnostikované jako aplastická anémie a léčené kombinovanou imunosupresí, včetně antithymocytárního globulinu (ATG), u kterých byla právě touto léčbou navozena kompletní nebo částečná hematologická odpověď (22). Raritní případ pozoroval Abramson a spol. V roce 1997 popsal případ pacienta s LVB, který se počátkem 80. let nakazil při transfuzi virem HIV. Následně došlo ke spontánní remisi leukémie, ve které při publikaci této kazuistiky pacient setrval více než 14 let, aniž by u něj do té doby došlo ke klinické manifestaci AIDS (23). Tyto zkušenosti vypovídají o specifickém postavení LVB mezi ostatními nádorovými lymfoproliferacemi a dávají tušit, že alterace imunitního systému hraje možná významnou roli v patogenezi onemocnění. První práce na toto téma již byly publikovány (24) a právě LVB by mohla představovat model, na kterém lze studovat vztah mezi aktuálním stavem imunitního systému a chováním níže maligní nádorové lymfoproliferace.

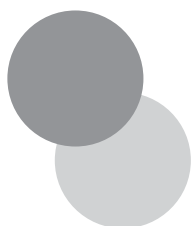
Podpořeno výzkumnými záměry
MSM-6198959205 a MZO-00179906.

MUDr. Luděk Raida, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika, FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: raida@fnol.cz

Literatura

1. Boroumle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 1958; 13: 609–630.
2. Schrek R, Donnelly WJ. "Hairy" cell in blood in lymphoreticular neoplastic disease and "flagellated" cell of normal lymph nodes. *Blood* 1966; 27: 199–211.
3. Jansen J, Schuit HRE, van Zwet TL et al. Hairy cell leukemia. A B lymphocytic disorder. *Br J Haematol* 1979; 42: 321–330.
4. Duchayne E, Delsol G, Kuhlein E et al. Hairy cell transformation of a B-cell chronic lymphocytic leukemia: a morphological, cytochemical, phenotypic and molecular study. *Leukemia* 1991; 5: 150–155.
5. Žák P, Chrobák L, Podzimek K et al. Neobvyklý průběh leukémie s vlasatými buňkami s výraznou abdominální lymfadenopatií, leukemickými infiltráty oční rohovky a kožními změnami. *Vnitřní Lék* 1998; 42: 463–466.
6. Westbrook CA, Golde DW. Autoimmune disease in hairy cell leukemia: clinical syndromes and treatment. *Br J Haematol* 1985; 61: 349–356.
7. Ambrosetti A, Semenzato G, Prior M et al. Serum level of soluble interleukin-2 receptor in hairy cell leukemia: a reliable marker of neoplastic bulk. *Br J Haematol* 1989; 73: 181–186.
8. Catovsky D, Golde DW, Golomb HM. Meeting report. The third international workshop on hairy cell leukemia. Laguna Niguel, California 19–20 October 1989. *Br J Haematol* 1990; 74: 378–379.
9. Chrobák L, Podzimek K, Kereš Z et al. Long-term results in hairy cell leukemia treated by splenectomy. *Neoplasma* 1993; 40: 133–136.
10. Wiedermann D, Wiedermann B, Chrobák L et al. Immunoglobulin profiles and blood variables in 50 patients with hairy cell leukemia. Effect of splenectomy. *Neoplasma* 1984; 31: 191–196.
11. Quesada JR, Manning JT, Hersh EM et al. Alfa interferon for induction of remission in hairy cell leukemia. *N Engl J Med* 1984; 310: 15–18.
12. Catovsky D, Matutes E, Talavera JG et al. Long term results with 2'-deoxycytosine in hairy cell leukemia. *Leukemia Lymph* 1994; 14: 109–113.
13. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA. Lasting remissions in hairy cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J med* 1990; 322: 1117–1121.
14. Chacko J, Murphy C, Duggan C et al. Weekly intermittent 2-CdA is less toxic and equally efficacious when compared to continuous infusion in hairy cell leukemia. *Br J Haematol* 1999; 105: 1145–1150.
15. Seymour JF, Kurzrock R, Freireich EJ et al. 2-Chlorodeoxyadenosine induces durable remissions and prolonged suppression of CD4+ lymphocyte counts in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 1994; 83: 2906–2911.
16. Raida L, Papajik T, Faber E et al. Naše zkušenosti s terapií leukémií s vlasatými buňkami 2-chlorodeoxyadenosinem. *Prakt Lék* 1998; 78: 73–74.
17. Saven A, Burian C, Koziol J et al. Long term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 1998; 92: 1918–1926.
18. Nieva J, Bethel K, Saven A. Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia. *Blood* 2003; 102: 810–813.
19. Hagberg H, Lundholm L. Rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of hairy cell leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 115: 609–611.
20. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukaemia. *Blood* 2003; 102: 3906–3911.
21. Kreitman RJ, Wilson WH, Robbins D et al. Responses in refractory hairy cell leukemia to a recombinant immunotoxin. *Blood*. 1999; 94: 3340–3348.
22. Sugimori C, Kaito K, Nakao S. Persistent remission after immunosuppressive therapy of hairy cell leukemia mimicking aplastic anemia: two case reports. *Int J Hematol* 2003; 77: 391–394.
23. Abramson N, Castro S. Remission of hairy cell leukemia without treatment. *Haematologia* 1997; 28: 259–264.
24. Schmid M, Schrezenmeier H, Saib G et al. Evidence for a paracrine pathway of B-cell stimulation in hairy cell leukaemia. *Br J Haematol* 1995; 90: 156–162.



Hlavní téma v příštím čísle: nádory jater