

Marjana Glaser¹

Kronične levkemije

Chronic Leukemias

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: levkemija mieloična kronična, levkemija limfocitna kronična, levkemija dlakastocelična, levkemija prolimfocitna

Levkemije so redke rakaste novotvorbe krvotvornega tkiva, katerih značilnost je kopičenje enega klona nenormalnih in posledično nefunkcionalnih krvnih celic v kostnem mozgu in v krvi. Ker celice ne podležejo apoptozi, se kopičijo v kostnem mozgu, zaradi česar se pojavi slabokrvnost, nevtropenija in trombocitopenija. Glede na vrsto celic jih delimo v limfatične in mieloične, glede na razvojno stopnjo levkemičnih celic in potek bolezni pa v akutne (hitro potekajoče) in kronične (dolgotrajne).

Namen sestavka je predstaviti štiri najpogostejše kronične levkemije: kronično mieloično levkemijo, ki spada med mieloproliferativne bolezni ter kronično limfocitno levkemijo, dlakastocelično levkemijo in prolimfocitno levkemijo, ki spadajo med limfoproliferativne bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: leukemia myeloid chronic, leukemia lymphocytic chronic, leukemia hairy cell, leukemia prolymphocytic

Leukemias are malignant neoplasms of the hematopoietic system. They are characterized by the accumulation of a malignant clone of cells in the bone marrow and blood, which are afunctional. These cells are resistant to apoptosis, so they proliferate excessively and become accumulated in the bone marrow, leading to anemia, neutropenia and thrombocytopenia. Certain types of leukemia appear only during childhood, others exclusively in adults. Leukemias can be classified regarding the cell line to myeloid and lymphoid leukemias, and regarding their maturity and course of the disease to acute and chronic forms.

The aim of this article is to present four chronic leukemias: chronic myeloid leukemia, which belongs to myeloproliferative diseases, and chronic lymphocytic leukemia, hairy cell leukemia and prolymphocytic leukemia, which are lymphoproliferative diseases.

¹ Prim. dr. sci. Marjana Glaser, dr. med, Oddelek za hematologijo, Klinični oddelek za interno medicino, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, m.glaser@sb-mb.si.

UVOD

Levkemije so rakaste novotvorbe krvotvornega tkiva, katerih značilnost je kopičenje enega klona nenormalnih in nefunkcionalnih krvnih celic v kostnem mozgu in v krvi. Ker celice ne podležejo apoptozi, se kopičijo v kostnem mozgu, zaradi česar se pojavi slabokrvnost, nevtropenija in trombocitopenija. Nekatere se pojavljajo predvsem v otroštvu (akutna limfoblastna levkemija), medtem ko druge najdemo predvsem pri odraslih (akutna mieloična levkemija, kronične levkemije).

RAZVRSTITEV LEVKEMIJ

Levkemije razvrstimo glede na razvojno stopnjo levkemičnih celic in hitrost poteka bolezni ter glede na vrsto levkemičnih celic.

- Glede na razvojno stopnjo levkemičnih celic in hitrost poteka bolezni:
 - Akutne levkemije: celice, imenovane *blasti* so nezrele. Če bolezni ne zdravimo, hitro vodi v smrt. Delimo jih v mieloblastne in limfoblastne.
 - Kronične levkemije: celice imajo v začetku bolezni še določeno stopnjo zrelosti, potek bolezni pa je počasen (kroničen). Ločimo kronično mieloično levkemijo, ki sodi med mieloproliferativne bolezni in kronične levkemije limfocitne vrste, ki sodijo med limfome (kronično limfocitno levkemijo, dlakastocelično levkemijo, prolimfocitno levkemijo).
- Glede na vrsto celic levkemije delimo v limfatične (B ali T) ali mieloične.

KRONIČNA MIELOIČNA LEVKEMIJA IN ZNAČILNOST MIELOPROLIFERATIVNIH BOLEZNI

Za mieloproliferativne bolezni je značilno razraščanje krvnih elementov (predstopenj eritrocitov, trombocitov in mieloične vrste) v kostnem mozgu, periferni krvi in kasneje v jetrih in vranici. Bolezenski proces postane sčasoma vse bolj agresiven in lahko se razvije blastna preobrazba ali fibroza kostnega mozga (1).

Razvrstitev mieloproliferativnih bolezni

Prava policitemija (policitemia rubra vera – PRV)

PRV spada med mieloproliferativne bolezni, za katero je značilno razraščanje celic eritrocitne vrste in povečanje števila eritrocitov v krvi (2).

Esencialna trombocitemija (ET)

ET je mieloproliferativna bolezen, pri kateri se razraščajo v kostnem mozgu megakariociti, v krvi pa najdemo trajno povečanje števila trombocitov (2).

Mielofibroza z mieloidno metaplazijo (MMM)

MMM je mieloproliferativna bolezen, pri kateri pride do razraščanja vezivnega tkiva v kostnem mozgu in mieloične metaplazije v drugih organih (2).

Kronična mieloična levkemija (KML)

Definicija

KML spada med mieloproliferativne bolezni pri kateri pride do klonalnega razrasta hematopoetskih matičnih celic. Incidenca KML je 1 do 2/100.000 prebivalcev. V otroštvu je redka, pri odraslih pa predstavlja 15 % levkemij. Srednja življenjska doba obolelih je med 40. in 60. letom in moški nekoliko bolj obolevajo kot ženske (M:Ž 1,3:1) (3).

Etiologija in patofiziologija

Etiologija KML ni znana. Pri ljudeh, ki so bili izpostavljeni ionizirajočim žarkom (Hiroshima, obsevanje raka maternice) so opazovali večjo pojavnost. Pri večini bolnikov najdemo kromosomsko spremembo Philadelphia (Ph) kromosom, pri kateri gre za recipročno translokacijo med kromosomoma 9 in 22. Pojav tega kromosoma govori za pridobljeno bolezen. Molekularna posledica translokacije je fuzija c-abl onkogenega kromosoma 9 in bcr regije (angl. *breakpoint cluster region*) na kro-

mosomu 22. Tako nastane himerni bcr-abl gen, ki nosi zapis za fuzijski protein velikosti 210 kDa, ki ima lastnosti tirozinske kinaze (4). Tirozinska kinaza ima velik pomen pri rakasti preobrazbi celice: fosforilira substratne proteine in uravnava številne celične procese, s čimer postanejo celice mieloične vrste nesmrtnne, se nenormalno vežejo in razmnožujejo brez regulatornih mehanizmov (5).

Bolniki s Ph negativno KML imajo sicer normalen kromosom 22, vendar je prisotna translokacija bcr - abl (Ph negativna/bcr - abl pozitivna KML) (6).

Klinični potek KML

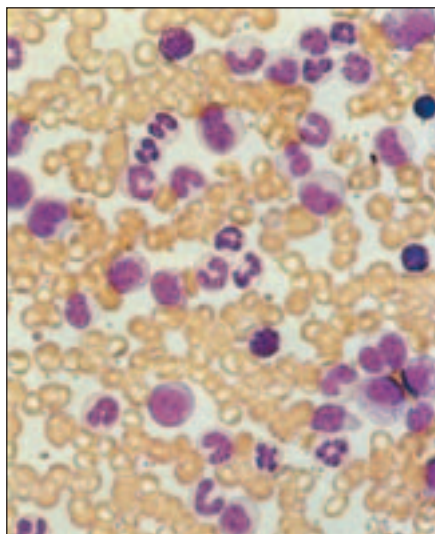
Simptomi, ki jih imajo bolniki, so posledica povečane presnove. Bolniki hujšajo, se potijo, slabo se počutijo in imajo občutek »polnega trebuha«. Nekateri so brez težav in bolezen ugotovimo slučajno pri pregledu krvi. Klinično poteka KML skozi tri obdobja, v katerih postanejo levkemične celice vse bolj odporne na zdravljenje:

- **Kronično obdobje** traja 3 do 4 leta. Bolniki nimajo posebnih težav. Pri pregledu krvi ugotovimo levkocitozo, blago anemijo, lahko pa si otipa bolnik povečano vranico. V kroničnem obdobju imajo mieloične celice še sposobnost diferenciacije.
- **Pospešeni potek (akcelerirana faza)** traja okoli enega leta. Število levkocitov se poveča, število blastov presega 30 % in ti se kopičijo sprva v kostnem mozgu, nato v krvi, koži, pokostnici in v vranici. Bolniki imajo mnogokrat povišano telesno temperaturo.
- Zadnje obdobje, ki se konča s smrtjo bolnika v 3–6 mesecih imenujemo **blastna preobrazba**. V tem obdobju najdemo znake akutne levkemije, ki jo včasih težko opredelimo (7).

Diagnoza

Dignozo KML postavimo na podlagi kliničnega pregleda, laboratorijskih preiskav, določitve alkalne fosfataze levkocitov (AFL) in določitve Ph kromosoma.

- Število *levkocitov* je zvišano ($50\text{--}200 \times 10^9/\text{L}$). V diferencialni krvni sliki najdemo poleg zrelih granulocitov tudi vse stopnje dozorevanja



Slika 1: Izgled periferne krvi pri KML: vidne so vse razvojne stopnje mieloične vrste.

do promielocitov in mieloblastov, posebej pa je značilno povišano število eozinofilcev in bazofilcev (slika 1).

- Število *trombocitov* je sprva zvišano (do $600 \times 10^9/\text{L}$), kasneje pa se pojavi trombocitopenija.
- Prisotna je anemija.
- Pri pregledu *kostnega mozga* najdemo mieloidno hiperplazijo (razmerje mieloidna: eritroidna vrsta je 10:1 do 50:1). Najdemo tudi povečano število megakariocitov, eozinofilcev in bazofilcev. Med celicami ne najdemo displastičnih sprememb. Pogosto je prisotna mielofibroza. V obdobju blastne preobrazbe najdemo v kostnem mozgu in v krvi več kot 30 % blastov, ki lahko po obliki pripadajo limfoblastom, mieloblastom ali pa se bolezen obnaša kot megakariocitna levkemija ali eritrolevkemija (8).
- Med *biokemičnimi kazalci* je povečana koncentracija laktat dehidrogenaze, sečne kisline in vitamina B₁₂, kot znak povečane presnove celic.
- Aktivnost *AFL* je znižana ali odsotna.
- Določitev *Ph kromosoma* (3).
- *Molekularne preiskave*: opravimo v dvomljivih primerih (Ph negativna KML). S PCR tehniko (angl. *polimerase chain reaction*) odkrijemo celo 1 pozitivno celico med 500.000 do 1.000.000 celic ali pa ugotovljamo fuzijo bcr - abl s FISH (angl. *fluoro-*

Tabela 1: Glavne laboratorijske in kromosomske značilnosti KML

	Kronično obdobje	Pospešeni potek	Blastna preobrazba
levkociti	$\geq 20 \times 10^9/L$	↑	↑
blasti	< 15 %	15 %–30 %	> 30 %
bazofilci	↑	$\geq 20\%$	–
trombociti	Normalni ali ↑	↑/↓	↓
kromosomi	Ph+	Ph+	Ph+

rescence in situ hybridization) metodo. Obe metodi sta tudi zelo primerni za ugotavljanje molekularnega odgovora, kar pomeni, da ne najdemo bcr – abl onkogeno (3).

Diferencialna diagnoza

- Zvečano število belih krvnih teles (levkocitozo) najdemo lahko pri zdravih ljudeh, predvsem pri kadilcih. Razmaz krvi je normalen.
- Levkemoidno reakcijo najdemo pri hudih okužbah, hudih krvavitvah, nadomeščanju kostnega mozga z rakastimi celicami, hemolitični anemiji in pri zdravljenju z glukokortikoidi. Gre za reaktivno nevrofilijo, pri kateri se pojavijo v krvi predstopnje granulocitov (na primer mielociti). V tem primeru je odločujoča klinična slika bolnika, v dvomljivih primerih pa določimo Ph kromosom, ki ga v tem primeru ne najdemo ali AFL, ki je normalna ali zvečana
- Pri mielofibrozi število levkocitov ni tako povečano, prisotna pa je huda anemija, v razmazu krvi poikilocitoza in dakriociti. AFL je večinoma normalna ali zvečana, Ph kromosom pa ni prisoten.
- Pri esencialni trombocitemiji je število trombocitov $> 750 \times 10^9/L$, razmaz krvi normalen, Ph kromosom je odsoten.
- Blastno preobrazbo moramo ločiti od akutne levkemije (AL). Pri AL v razmazu ugotovimo hiatus levkemikus, kar pomeni da poleg velikega števila blastnih celic najdemo le nekaj limfocitov, redke zrele granulocite in monocite, vmesnih stopenj granulocitov pa ne. Število levkocitov pri AL ni nujno zvišano, prisotna pa je vedno huda anemija in trombocitopenija. Bolniki nimajo povečane vranice (8).

Zdravljenje

Cilj zdravljenja bolnikov s KML je doseči remisijo – zmanjšati število rakastih celic s posledično odsotnostjo znakov bolezni. Odgovor na zdravljenje ocenimo na treh nivojih. O krvni (hematološki) remisiji govorimo, kadar najdemo normalno krvno sliko in vranico, o citogenetski, če je odsoten Ph kromosom, o molekularni pa, če ne moremo dokazati fuzijskega proteina bcr – abl (7).

- Alogenična presaditev kostnega mozga je do danes edina možna metoda ozdravitve. Presaditev je možna le v kroničnem obdobju pri bolnikih, mlajših od 55 let, ki imajo ustreznega HLA skladnega sorodnega ali nesorodnega dajalca kostnega mozga. Žal najdemo ustreznega dajalca le za 15 do 20 % bolnikov. Po presaditvi se pojavi lahko zavrnitvena reakcija. Smrtnost po presaditvi je 20 do 40 %. Od 45 do 55 % bolnikov preživi lahko več kot 10 let, ponovitev bolezni (relaps) pa se pojavi v 3 letih po presaditvi (7).
- Pred letom 1950 je bil edini način zdravljenja KML obsevanje vranice, kar pa ni podaljšalo preživetja (7). Kasneje so bolnike pričeli zdraviti z alkilirajočim citostatikom busulfanom (Myleran), ki je privedel do krvne remisije, klon Ph pozitivnih celic pa je ostal. Pri dolgotrajnem zdravljenju so opazovali pljučno fibrozo in večjo pigmentacijo kože. Preživetje s tem načinom zdravljenja je bilo le 45 mesecev. Novejši je zaviralec encima ribonukleozid reduktaze hidroksiurea (Litalir), katerega učinek je hiter. Preživetje bolnikov je 60 mesecev. Zdravilo uporabljamo pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi (3). Nobeden teh citostatikov nima vpliva na citogenetsko remisijo, ne podaljša življenja in oba sta neučinkovita v napredovalih fazah (7).
- Od leta 1980 uporabljamo interferon (IFN) alfa, s katerim dosežemo izboljšanje bolezni v 75 %. Za razliko od citostatikov lahko klon Ph pozitivnih celic zmanjšamo (delna citogenetska remisija). Zdravilo dajemo podkožno, praviloma zvečer. Da omilimo številne stranske učinke (gripi podoben učinek, povišana telesna temperatura, znojenje, utrujenost, glavobol) dodamo še antipiretik (9).
- Prav zaradi tega, ker je število bolnikov, ki imajo ustreznega dajalca kostnega mozga

malo, se še vedno išče najustreznejši način, ki bi pripeljal do ozdravitve. Leta 1996 so sintetizirali prve specifične zaviralce encima tirozinske kinaze, med katerimi se je izkazal kot najbolj uporaben za oviranje razrasta celic z izraženim bcr – abl onkogenom imatinib mesilat (Glivec). Delovanje Gliveca je specifično: ovira vezavno mesto za ATP na abl, zaradi česar ne pride do prenosa fosfatnih skupin in ne do fosforilacije ostankov tirozina na substratne proteine, zato tudi ne more priti do rakaste preobrazbe (10). Z Glivecom dosežemo v kronični fazi 100 % krvno remisijo in citogenetsko v 50 %, zdravilo pa je uspešno tudi v ostalih dveh obdobjih (7). Zdravilo je potrebno uživati vsak dan, učinek pa se pokaže po 1 mesecu. Pojavijo se tudi stranski učinki kot slabost, bruhanje, zadrževanje tekočine in kožne spremembe (11).

- V blastni preobrazbi zdravimo po protokolih ALL ali AML (8).
- V raziskavi je še veliko število novih zdravil, kot so citostatiki (homoharingtonin, decitabin, troksacitabin, klofarabin in arzen), druge kinaze in zaviralci (PD184352, PS 341, TRAIL, zaviralci farnesilске transferaze), razgrajevalci bcr – abl (vročinski šok – heat shock protein 90), zaviralci proteazomov in zdravila, ki delujejo na imunost (za levkemijo specifične tarče – leukemia-specific targets) in drugi (5).

Potek in prognoza

KML je neozdravljiva bolezen. Na prognozo neugodno vplivajo starost bolnika, velika jetra in vranica, levkocitoza z večjim številom nezrelih celic v kostnem mozgu ter fibroza kostnega mozga. Povprečno preživetje je odvisno od načina zdravljenja, med blastno preobrazbo pa le nekaj mesecev (8).

KRONIČNE LEVKEMIJE LIMFOCITNE VRSTE IN ZNAČILNOST LIMFOPROLIFERATIVNIH BOLEZNI

Limfoproliferativne bolezni so rakaste novotvorbe, ki so posledica trajne in nepovratne razrasti limfocitov B ali T. Lastnosti rakasto spremenjene celice se prenašajo na potomke. Celice ločimo in imenujemo na podlagi mor-

foloških in imunoloških značilnosti celične membrane in citoplazme ter stopnji v normalnem razvoju limfatičnih celic. Med to skupino bolezni sodijo poleg ALL, Hodgkinove bolezni tudi ne Hodgkinovi limfomi (NHL), med katere sodijo v sestavku opisane levkemije (12,13).

Kronična limfocitna levkemija (KLL)

KLL prištevamo med NHL nizke stopnje malignosti. Je najpogostejša med kroničnimi limfoproliferativnimi boleznimi (pojavnost 3/100.000 prebivalcev) in predstavlja 30 % vseh levkemij. KLL je najpogostejša oblika levkemij v Evropi in ZDA, skoraj neznan pa je pri Kitajcih in Japoncih. Gre za bolezen odraslih. Večina bolnikov je starejših od 60 let, moški pa obolevajo dvakrat pogosteje kot ženske (14). Vzrok bolezni ni poznan, ugotavljajo pa povečano izraženost bcl-2 protoonkogeno, ki preprečuje apoptozo (15).

Definicija

KLL je posledica nekontroliranega razraščanja navidezno zrele monoklonalne populacije limfocitov, ki v 95 % pripadajo podskupini B in ne opravljajo svoje naloge. Ti se kopičijo v kostnem mozgu, prehajajo v kri in limfatične organe (14).

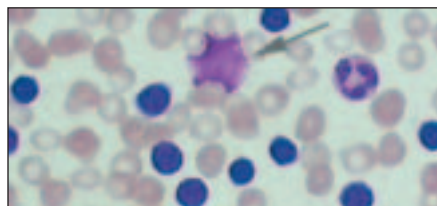
Klinična slika

Večina bolnikov ob ugotovitvi bolezni nima nobenih težav in KLL ugotovimo slučajno pri pregledu krvi ali pa si bolniki otipljejo povečane bezgavke. Kadar ugotovimo le spremembe v krvni sliki (limfocitoza $> 5 \times 10^9/L$) govorimo o klinični stopnji A. Kadar so povečane bezgavke, so povečane simetrično (vrat, pazduhe, dimlje), neboleče in dobro premakljive od podlage. Pri klinični razvojni stopnji A najdemo povečane bezgavke v manj kot treh območjih.

V napredovali stopnji bolezni bolniki hujšajo in navajajo nočno potenje. Pri pregledu ugotovimo povečane bezgavke in vranico (splenomegalijo) zaradi kopičenja limfocitov v kostnem mozgu, bezgavkah, vranici in jetrih. Zaradi pomanjkanja imunoglobulinov, nevtropenije in nefunkcionalnih limfocitov imajo bolniki pogoste okužbe. Slabokrvnost in trombocitopenija sta posledici nadomeščanja kostnega mozga z levkemičnimi celicami ali sta posledica avtoimunega dogajanja (13,16).

Diagnostični postopki

- V *periferni krvni sliki* najdemo zvišano število levkocitov ($10\text{--}30 \times 10^9/L$). V razmazu prevladujejo majhni limfociti, ki pa jih z normalnimi citološkimi preiskavami ne moremo ločiti od normalnih limfocitov ($> 5 \times 10^9/L$) (slika 2).
- Pri napredovali obliki bolezni se pojavita anemija in trombocitopenija. Anemija je normocitna normokromna. Pri 20 % bolnikov ugotovimo pozitivni Coombsov test, hemolitična anemija pa se razvije le pri 8 % bolnikov. Trombocitopenija je posledica nadomeščanja kostnega mozga z rakastimi celicami (limfociti) ali povečanega delovanja vranice (hipersplenizma) ali pa je avtoimuna (15).
- Pri pregledu *kostnega mozga* najdemo večje število zrelih limfocitov (30–95 %).
- S *pretočno citometrijo* ločimo med B (95 %) in T (5 %) KLL. Označevalci značilni za B KLL so CD19, CD22 in CD5, medtem ko je izraženost površinskega IgM, ki je monoklonalni (izloča le λ ali κ lahke verige) slaba (17).
- *Kromosomske spremembe*: pri nekaterih bolnikih najdemo trisomijo 12, delecijo 13q in delecijo 11q.
- Koncentracija serumskega imunoglobulina je zmanjšana.
- *Biopsija ali punkcija bezgavke* je potrebna le v primerih hitre rasti bezgavk pri bolniku s KLL zaradi izključitve možne preobrazbe v limfom visoke stopnje malignosti ali v Richterjev sindrom.



Slika 2: Izgled periferne krvi pri KLL: povečano število limfocitov. Puščica: Gumprechtova senca (pri preparaciji stisnjeni limfocit).

Diferencialna diagnoza

- KLL moramo ločiti od drugih NHL nizke stopnje malignosti (pregled krvi, kostnega mozga, bezgavke).
- Reaktivna limfocitoza: limfocitozo najdemo pri bolnikih, okuženih z virusi, Bordetello pertussis ali toxoplazmo. Bolniki s temi boleznimi so po navadi mnogo mlajši kot bolniki s KLL (12).

Potek in prognoza

Potek KLL je zelo različen. Bolniki, kjer je bila bolezen ugotovljena slučajno, včasih ne potrebujejo nikakršnega zdravljenja tudi do 10 ali več let, medtem ko bolniki s stopnjo C preživijo 2,5 let. Večja je nagnjenost k pojavu sekundarnih malignomov. Pri nekaterih pride do *Richterjevega sindroma* – transformacije KLL v prolimfocitno levkemijo, visoko maligne NHL, Hodgkinov limfom ali akutno levkemijo. Bolezen je v tem obdobju neozdravljiva. Slab prognostični znak je, kadar se število levkocitov v enem letu podvoji (16).

Zdravljenje

Do sedaj ni dokazov o ozdravitvi KLL, kot tudi ni dokazov o podaljšanju življenja, kadar so zdravili bolnike v stopnji A. Zato bolnike v stopnji A le opazujemo.

Za zdravljenje se odločimo, kadar se pojavi: anemija, trombocitopenija, simptomi, povezani z boleznijo, povečana, boleča vranica, moteče, povečane bezgavke, podvojitev limfocitov v manj kot 6 mesecih in preobrazba v Richterjev sindrom ali prolimfocitno levkemijo (16).

Zdravili izbora sta alkilirajoči citostatik klorambucil (Leukeran) in purinski analog fludarabin (Fludara). Klorambucil dajemo v obliki tablet. Zmanjša število limfocitov in

Klinične stopnje KLL

Tabela 2: Razdelitev KLL po kliničnih stopnjah, zdravljenje in preživetje.

stopnja	znaki	Zdravljenje in preživetje
A	<ul style="list-style-type: none"> • <3 povečana področja bezgavk • ni anemije in trombocitopenije 	Brez zdravljenja >7 let
B	<ul style="list-style-type: none"> • >3 povečana področja bezgavk ali tipljiv organ • ni anemije in trombocitopenije 	Nič ali klorambucil <5 let
C	<ul style="list-style-type: none"> • anemija (Hb <100 g/L) • trombocitopenija ($T < 100 \times 10^9/L$) • povečani limfatični organi (ali ne) 	Glej zdravljenje! <2 leti

bezgavke in/ali vranico. Fludarabin dajemo kot monoterapijo ali v kombinaciji z drugimi citostatiki v obliki tablet ali v žilo. Zavira sintezo DNK ter na ta način sproži apoptozo rakastih limfocitov (18). Med drugimi načini zdravljenja se odločimo lahko za zdravljenje s kombinacijo citostatikov po shemi CHOP (ciklofosamid, hidroksidaunorubicin, vinkristin, prednizon) ali z drugimi analogi purina (kladribin in pentostatin).

Kortikosteroide dodamo, če imajo bolniki anemijo in trombocitopenijo.

Zadnja leta se uporablja humanizirano monoklonalno protitelo alemtuzumab (CAMPATH), usmerjeno proti CD 52 antigenu, ki je izražen na levkemičnih celicah KLL, ne pa normalnih B in T limfocitih ali matičnih celicah. Pri 42 % prej na kemoterapijo odpornih bolnikov so dosegli enoletno remisijo. Zdravljenje pa je žal povezano s številnimi akutnimi in kroničnimi stranskimi učinki (19). Anemijo ali trombocitopenijo zdravimo simptomatsko. Splenektomija ali obsevanje vranice je koristno, kadar je vranica zelo velika in opazujemo znake njenega povečanega delovanja (16).

Dlakastocelična (angl. hairy cell) levkemija (DCL)

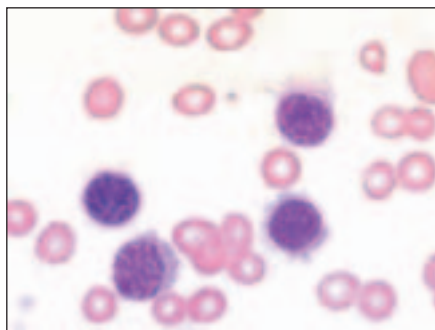
DCL je redka oblika levkemij (2–4 % vseh levkemij), ki jo prištevamo med NHL nizke stopnje malignosti. Za njo obolevajo predvsem moški starosti med 40. in 70. letom. Značilnost celic, po kateri je dobila bolezen tudi ime, je nazobčana citoplazma, ki spominja na lase.

Klinični znaki DCL

Pri bolnikih najdemo zelo veliko vranico. Večina bolnikov ima klinične znake pancitopenije: slabost zaradi anemije, pogoste okužbe zaradi hude nevtropenije in krvavitve zaradi trombocitopenije. Le redko imajo bolniki povečane bezgavke (13, 20).

Diagnostični postopek

Diagnozo postavimo na osnovi kliničnega pregleda, pregleda krvne slike z razmazom in TRAP barvanjem, biopsijo kostnega mozga in fenotipizacijo.



Slika 3: Dlakastocelična levkemija; vidne so značilne celice z nazobčano citoplazmo (periferna kri).

- V krvi je prisotna pancitopenija (normocitna normokromna anemija, zmanjšano število levkocitov s hudo nevtropenijo, zmanjšano število trombocitov).
- V razmazu najdemo »lasaste« celice (slika 3). Celice dokažemo s citokemičnim barvanjem, saj so močno pozitivne na tartarat odporno kislo fosfatazo (TRAP).
- Kostni mozeg: citološka punkcija je v večini primerov »suha«, zaradi razrasta celic in retikulinskih vlaken. Zato je primernejša biopsija kostnega mozga, kjer najdemo infiltracijo z dlakastimi celicami in retikulinska vlakna.
- Membranski označevalci, značilni za HCL so: CD 11c, CD 25, HC2 in CD 103 (17).

Diferencialna diagnoza

Pancitopenijo in splenomegalijo najdemo pri limfomih (5%), bolnikih z mieloidno metaplastijo (15%) in pri Waldenströmovi makroglobulinemiji (21).

Zdravljenje in prognoza

Zdravimo z analogoma purina 2-kloroadenozin acetatom (2-CDA) (Cladibrin), s katerim dosežemo že po enem krogu zdravljenja popolno odsotnost znakov bolezni – remisijo, ki lahko traja tudi leta. Če pride do ponovitve bolezni, zdravljenje ponovimo. Zdravilo dajemo v obliki kratkotrajne infuzije. Če pride do ponovitve bolezni, lahko bolnika zdravimo z drugim analogom purina 2-deoksiformicinom (Pentostatin), s katerim dosežemo remisijo po 4 mesecih.

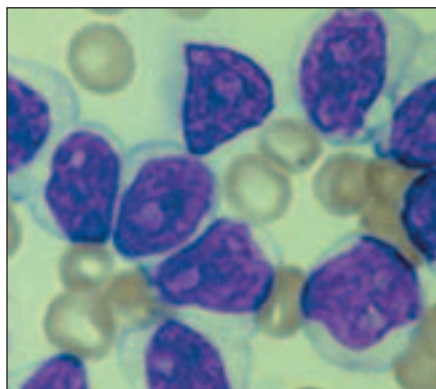
Interferon (IFN) alfa 2a (Roferon) ali alfa 2b (Intron) sta bila prvi zdravili, ki sta imeli dokazano učinkovitost na bolezen.

Pred uvedbo zdravljenja z IFN in purinskimi analogi je bil edini način zdravljenja DCL splenektomija, ki jo sedaj opravimo le, če grozijo komplikacije (razpok vranice). Napoved bolezni je dobra, pogost vzrok smrti pa so okužbe (20).

Prolimfocitna levkemija (PLL)

PLL je zelo redka oblika kronične levkemije. Pojavlja se pri starejših moških in predstavlja 2% vseh levkemij. Vzrok bolezni je neznan. V kostnem mozgu in v krvi se kopičijo prolimfociti, ki so večji od limfocitov pri KLL. Imajo veliko jedro, zgoščen kromatin, bazofilno citoplazmo (22) (slika 4). Večina prolimfocitov pripada fenotipu B (17).

Klinično najdemo pri bolnikih izrazito povečano vranico, medtem ko bezgavke niso povečane, med laboratorijskimi preiskavami pa absolutno levkocitozo ($> 100 \times 10^9/L$) s prolimfociti, hudo anemijo, lahko pa tudi trombocitopenijo.



Slika 4: Prolimfocitna levkemija (periferna kri).

Zdravljenje PLL je neučinkovito. Zdravimo s klorambucilom, ciklofosfamidom ali kombinacijo (CHOP). Bolezenski proces zadržimo lahko za krajši čas z odstranitvijo ali z obsevanjem vranice. Kadar je število levkocitov visoko, opravimo terapevtsko citoferezo (22). Kljub vsem terapevtskim ukrepom je prognoza bolezni slaba in preživetje je od 3 do 11 mesecev.

LITERATURA

1. Chronic leukemia and myelodysplasia. In: Hoffbrand VA, Pettit JE, eds. Clinical Haematology, 2nd ed. London, Baltimore, Bogota: Mosby Wolfe; 1994. p. 179-207.
2. Glaser M. Kronične mieloproliferativne bolezni. In: Krajnc I, Pečovnik Balon B, eds. Interna medicina. Maribor: Linea; 2000. p. 333-9.
3. Lichtman MA, Liesveld JL. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Thomas J, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. Williams Hematology, 6th ed. New York, St Louis, San Francisco: Mc Graw Hill; 2001. p. 1085-123.
4. O' Dwyer ME, Druker BJ. Chronic myelogenous leukaemia - new therapeutic principles. J Intern Med. 2001 Jul; 250 (1): 3-9.
5. Goldman J. Chronic myeloid leukemia - past, present and future. Semin Hematol 2003; 40: 1-3.
6. Hochhaus A, La Rosee P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. Leukemia 2004; 18: 1321-31.
7. Kalidas M, Kantarjian H, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia. JAMA 2001; 286: 895-8.
8. Kronične mieloproliferativne bolezni. In: Kocijančič A, Mrevlje F, eds. Interna medicina. Ljubljana: EWO, DZS; 1998. p. 1088-94.
9. Glaser M, Borin P, Grmek - Zemljčič T. Mieloproliferativne bolezni in njihova bioterapija. In: Hojs R, Krajnc I, et al, eds. 7. srečanje internistov in zdravnikov splošne medicine, Maribor, Škofijska avla, 14.-15. junij 1996. Zbornik predavanj. Maribor: Splošna bolnišnica, 1996. p. 57-72.
10. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. Ann Intern Med 1999; 131: 207-19.
11. Glaser M, Grmek - Zemljčič T, Borin P. Naše izkušnje pri zdravljenju kronične mieloidne levkemije z imatinib mesilatom. Zdrav Vestn 2004; 73: 207-10.
12. Glaser M. Maligni limfomi (neHodgkinovi NHL). In: Krajnc I, Pečovnik Balon B, eds. Interna medicina. Maribor: Linea, 2000. p. 342-7.
13. Bolezni celic limfocitne vrste. In: Kocijančič A, Mrevlje F, eds. Interna medicina. Ljubljana: EWO, DZS; 1998. p. 1094-105.
14. Chronic lymphocytic leukemia. In: Mehta A, Hoffbrand V, eds. Haematology at a glance. Oxford, London: Blackwell Science, 2003. p. 64-5.

15. Munker R, Hiller E, Paquette R. The Non-Hodgkins Lymphomas. In: Munker R, Hiller E, Paquette R, eds. Modern hematology. Totowa, New Jersey: Humana Press; 1998. p. 181-208.
16. Kipps TJ. Chronic lymphocytic leukemia and related diseases. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Thomas J, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. Williams Hematology, 6th ed. New York, St Louis, San Francisco: Mc Graw Hill; 2001. p. 1163-94.
17. Glaser M. Pomen celičnih označevalcev v hematologiji. In: Hojs R, Krajnc I, et al, eds. Zbornik predavanj in praktikum. Maribor: Splošna bolnišnica; 2004. p. 187-98.
18. Glaser M. Novosti pri zdravljenju limfoproliferativnih in mieloproliferativnih bolezní. In: Krajnc I, Hojs R et al, eds. Zbornik predavanj in praktikum. Maribor: Splošna bolnišnica; 2003. p. 117-30.
19. Faderl S, Keating MJ. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Rep* 2005; 4: 31-8.
20. Saven A. Hairy cell leukemia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Thomas J, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. Williams Hematology, 6th ed. New York, St Louis, San Francisco: Mc Graw Hill; 2001. p. 1195-205.
21. Allsup DJ, Cawley JC. Diagnosis, biology and treatment of hairy cell leukaemia. *Clin Exp Med* 2004; 4: 132-8.
22. Roberts JC, Roberts GH. B - prolymphocytic leukemia: a case study. *Clin Lab Sci* 2001; 14: 233-7.

Prispelo 1.2.2005