



Klinický obraz a diagnostika vlasatobunkovej leukémie

M. Mistrík, KHaT LF UK, SZU a FNsP BA
J. Lazúr, IV.int. klinika, LF UPJŠ FNLP KE



Vlasatobunková leukémia ⇔ HCL

- Klonová expanzia zreých B buniek (v neskorom štádiu maturácie), ktoré majú fenotypické črty aktivácie
- CD znaky zreých B-Ly (CD20+, CD10-, FMC+)
- Štádium zrejšie ako B-CLL a PLL, ale pred štádiom plazmocelulárneho myelómu



Vlasatobunková leukémia

- Biológia
- Klinika
- Diagnostika



Biológia HC bunky

- Prečo je HC bunka vlasatá?
- Prečo HC bunka spôsobuje pancytopéniu?
- Prečo HC bunka spôsobuje fibrotizáciu drene?
- Prečo HC bunka osídľuje („homing“) prednostne dreň, slezinu a pečeň?

Vlastnosti HCs

- „**vlasatost**“ = **mikroklky** – *vysoký obsah F-aktinu v membráne*
- **pancytopénia** – TNF-alfa, IL-1 β , IL-10
(+ *hypersplenizmus*)
- **fibrotizácia drene** - bFGF (*rastový faktor fibroblastov*)
- „**homing**“ v slezine, pečeni, dreni - *integrín $\alpha_4\beta_1$ adheruje s VCAM-1*)



HCL

- Muž stredného veku (median 55 r)
- Rizikové faktory
 - Expozícia radiácii
 - Expozícia chemikáliam
 - Organické rozpúšťadlá
 - Pesticídy, herbicídy
 -



Klinický obraz HCL

- bez periférnej lymfadenopatie (95%)
 - splenomegália (82%)
 - hepatomegália (30%)
 - prejavy pancytopénie
 - únava a slabosť (80%)
 - infekcie (20-30%)
 - krvácavé prejavy (20-30%)
 - iné – autoimunitné prejavy, postihnutie kože, kostné lézie
ruptúra sleziny, abdominálna lymfadenopatia
- NEMÁ NIČ!** (25%)

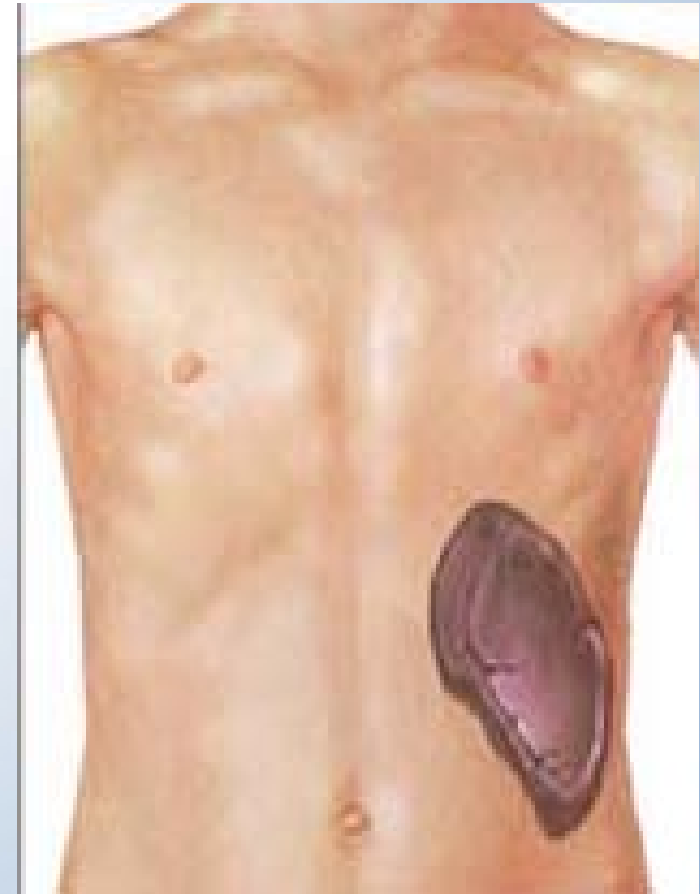
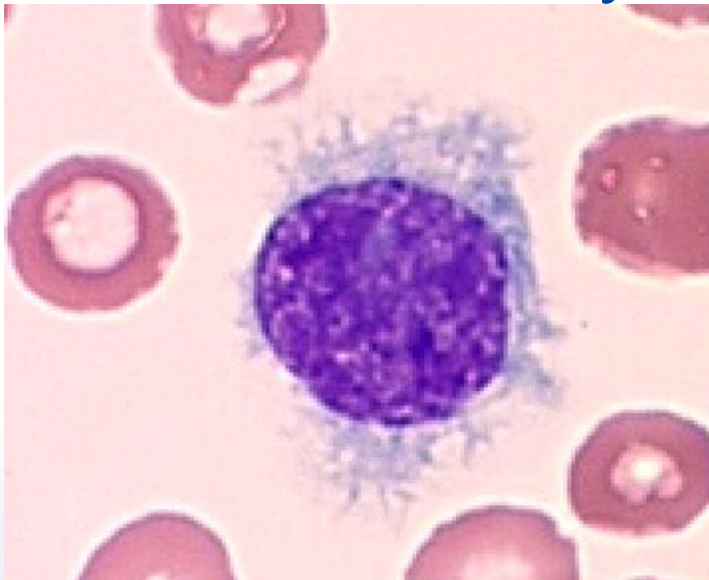


Laboratórny nález pri HCL

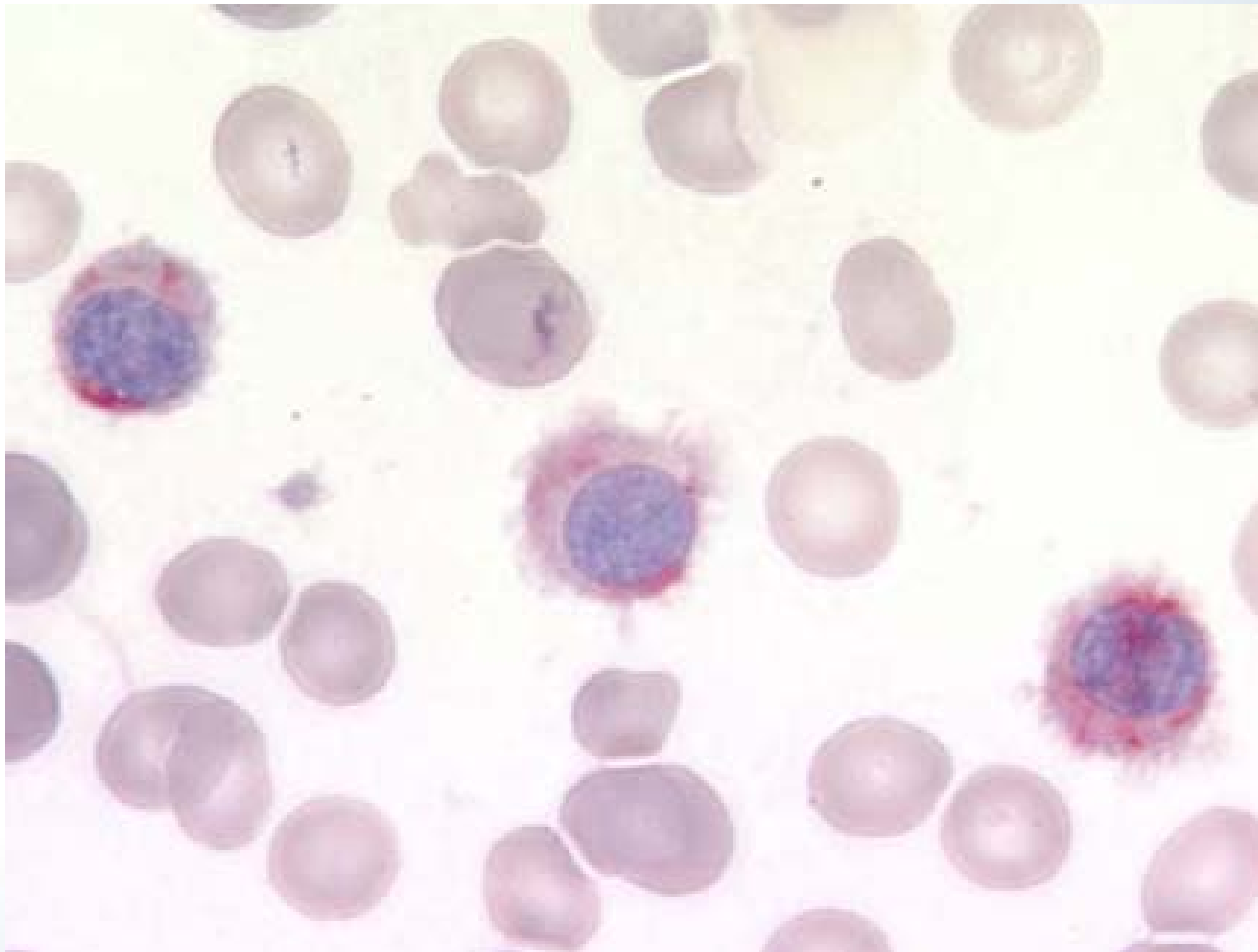
- leukopénia (80%)
- neutropénia ($\leq 0,5 \times 10^9/L$) (70%)
- anémia (80%)
- trombocytopénia (80%)
- monocytopénia (90%)
- leukocytóza (15%)
- vlasaté bunky v periférnej krvi (90%)
- vlasaté bunky v kostnej dreni (100%)

Diagnostická triáda HCL

1. Pancytopenia
2. Splenomegalia
3. Cirkulujúce vlasaté bunky



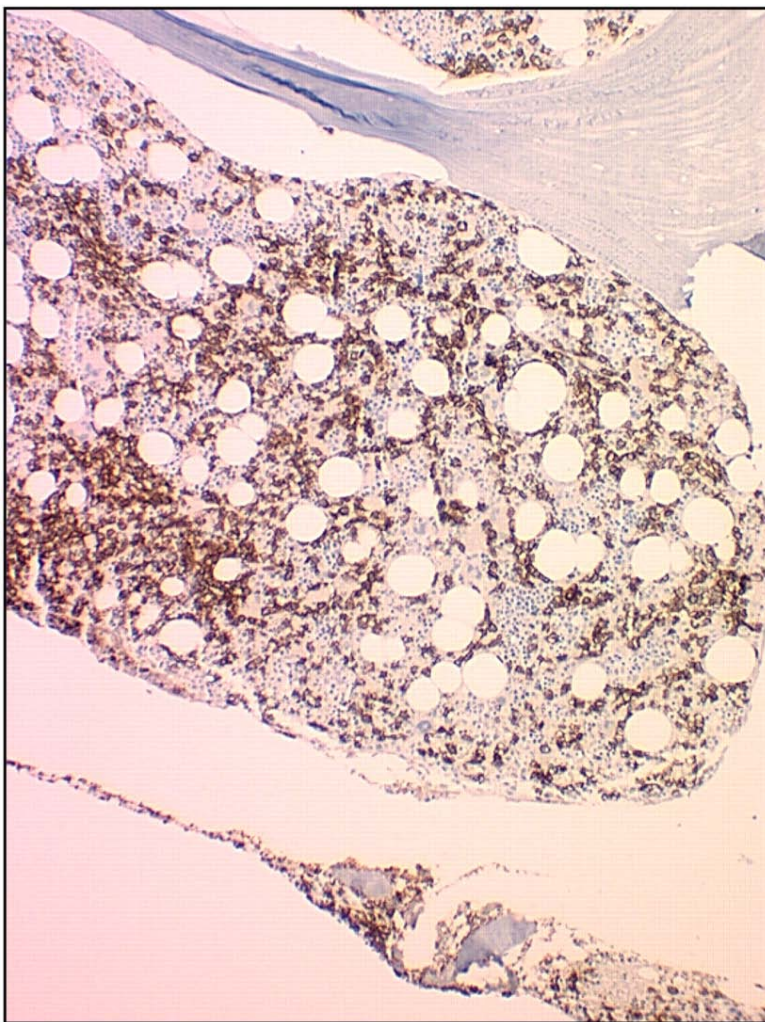
Kyslá fosfatáza (TRAP)



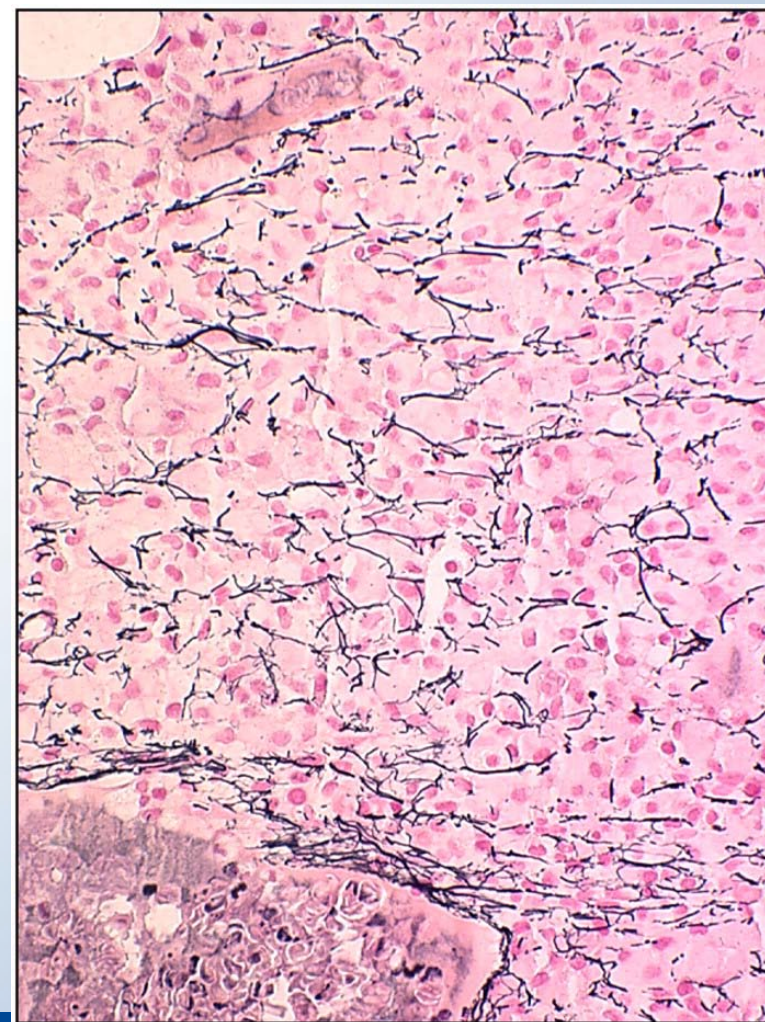
Biopsia KD pri HCL



Anti-CD20 MoAb



Farbenie retikulinu

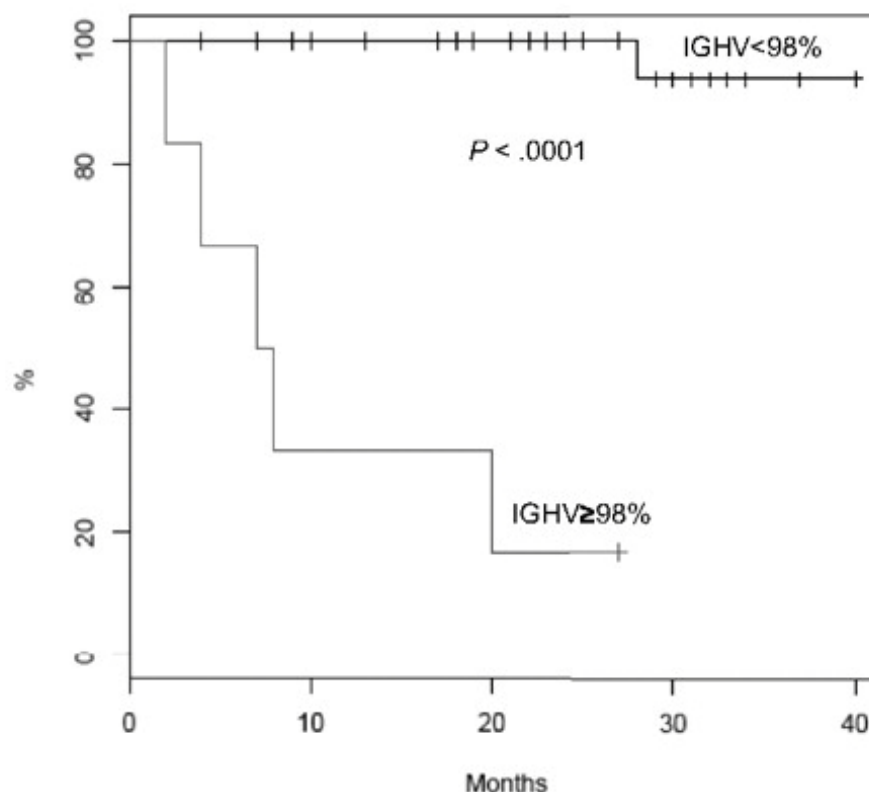


Diagnostika HCL - klasická forma



- **Imunofenotypizácia**
 - CD19, CD20, CD22, HLA-DR
 - Povrchový Ig (SIg - IgG, IgA alebo IgM)
 - CD11c, CD25, CD103, CD123
 - anexin A1 (ANXA1)
- **Molekulová biológia**
 - Vyšetrenie Ig génov: mutovaný IgHV (**IG Heavy chain Variable regions**) gén (Forconi a spol., Blood, 2009)

Prežívanie chorých s HCL bez udalosti -nemutovaný vs mutovaný IgHV gén-



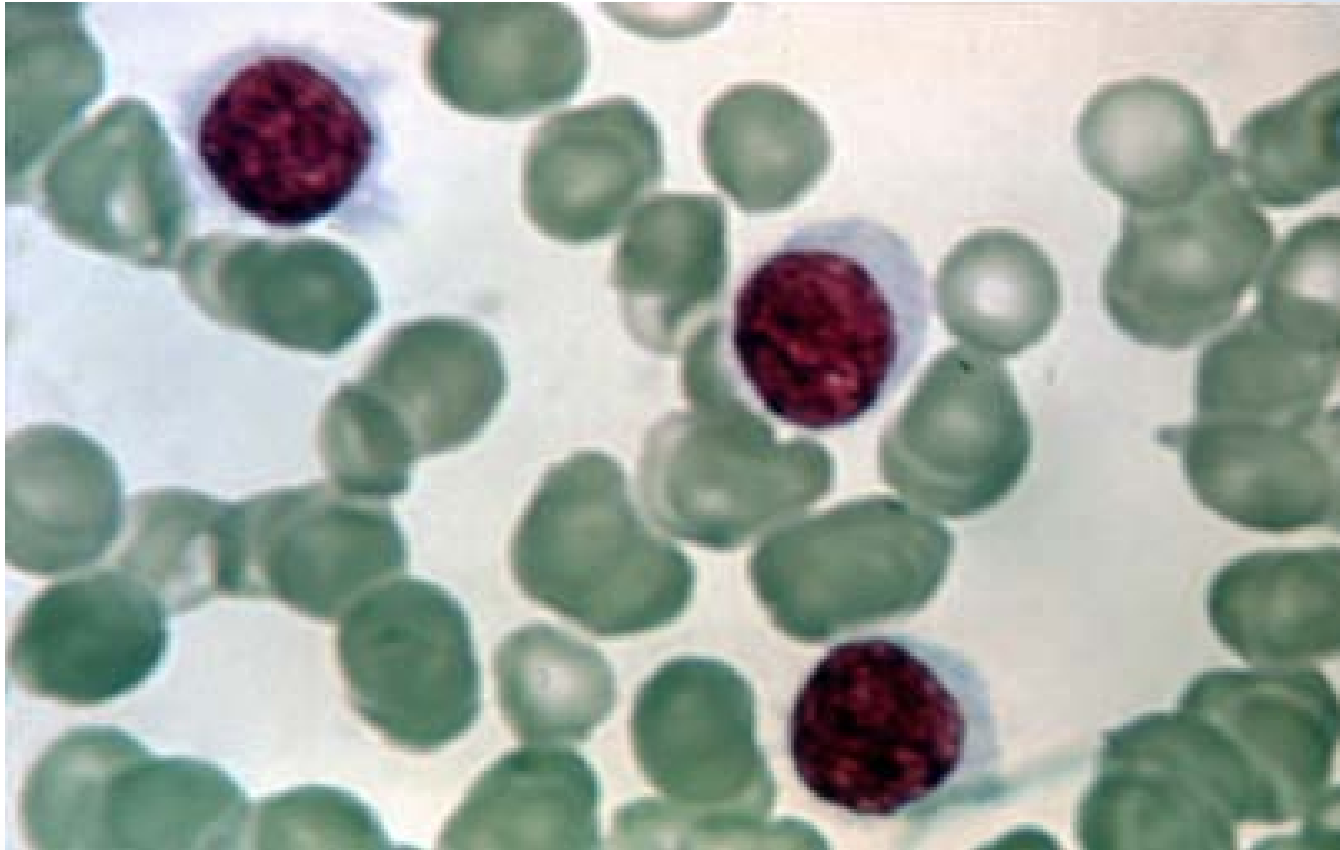
IGHV homology	Events/N	Median EFS	P
<98%	1/52	not reached	<.0001
≥98%	5/6	7.5 months	



HCL variant (Cawley, 1980)

- **leukocytóza** ($>100,0 \times 10^9/L$), bez monocytopenie, TRAP negatívna, menej častá splenomegalia, vyšší vek
- **morfológia** (*jadro ako prolymfocyt, cytoplazma ako HCs*)
 - väčšie bunky
 - bazofilnejšia cytoplazma
 - prominujúce jadierka
- **imunofenotypizácia**
 - CD19+, CD20+, CD22+, HLA-DR+
 - CD11c+, CD103+/-
 - **CD25-, CD27-, CD123-, ANXA1-**
- **aspirácia kostnej drene hypercelulárna** (*bez fibrózy*)

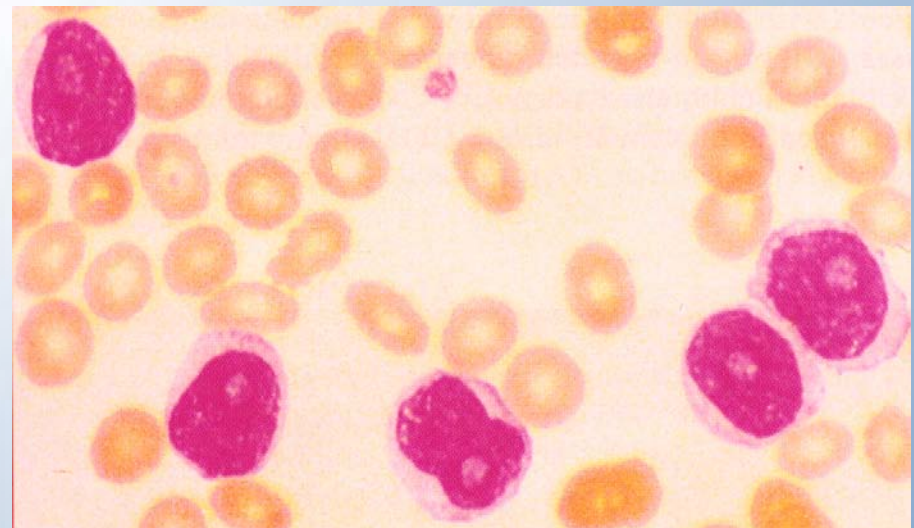
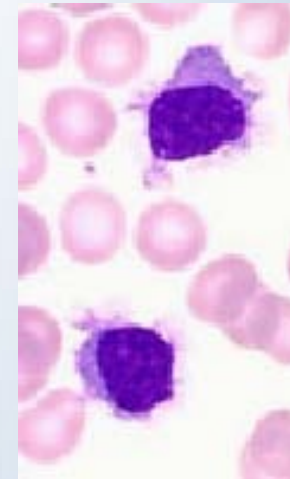
Bunky variantnej HCL



Diferenciálna dg HCL v.s. iné lymfoproliferácie



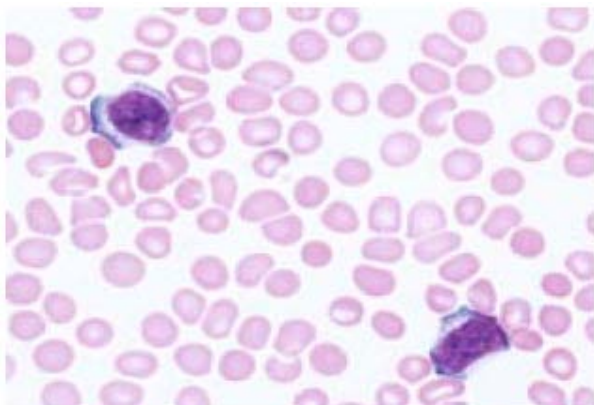
- Splenický lymfóm marginálnej zóny/
Splenický lymfóm s vilóznymi lymfocytmi
- Prolymfocytová leukémia



Chronické lymfoidné leukémie

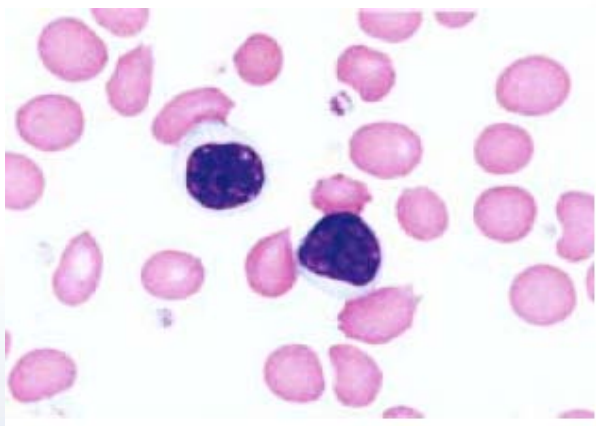


B-bunková prolymfocytová leukémia

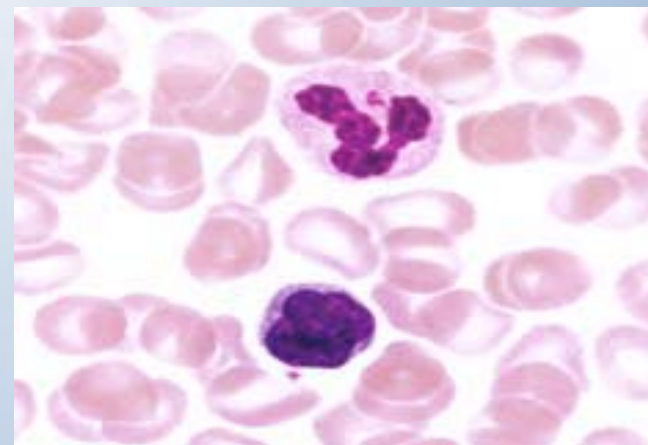


leukémia-lymfóm
plášťových buniek (mantle cell)

Leukémia veľkých granulárnych lymfocytov



T-bunková leukémia dospelých





Diferenciálna dg HCL

Choroba	Imunofenotyp
HCL	CD11c, CD25, CD103, CD123, annexin A1+, CD20 ^{bright}
HCL variant	CD11c, CD103, CD25-
SLMZ/SLVL	CD11c, CD25, CD24, CD79b
CLL	CD5, CD19, CD23
B-prolymfocytová leukémia	CD19, FMC7, CD79b, CD20 a CD22 ^{bright}

Diferenciálna dg HCL v.s. iné splenomegálie



- splenomegalické LPO
- osteomyelofibróza s myeloidnou metapláziou
- iné príčiny masívnej splenomegalie s variabilnými cytopéniami

Záver ⇒ klinika HCL



<u>Manifestácia</u>	<u>výskyt (%)</u>
Slabosť, únava	80
Infekcia	20-30
Krvácavé prejavy	20-30
Abdominálny diskomfort	25
„B“ príznaky	20-35
Autoimunitné poruchy	15-30
Splenomegalia	80-90
Hepatomegalia	30-40



Záver ⇒ diagnostika HCL

- **vlasaté bunky** v periférnej krvi, dreni, v slezine
- **kyslá fosfatáza (TRAP)**
- **imunofenotypizácia**
 - CD19, CD20, CD22, HLA-DR
 - povrchový Ig (sIg = IgG, IgA alebo IgM)
 - CD11c, CD25, CD103, CD123**
 - anexin A1 (ANXA1)*
- **histológia drene** – „volské oká“, DBA44+
aspiračná punkcia často „suchá“
- **molekulová genetika** – mutácia Ig génov