Ф.И.О., 37 лет (1964 г.р.)

Профессия: наладчик оборудования (нет профвредностей)

Поступил 26.09.2001

**Жалобы на**: боли в горле, слабость, общее недомогание, головные боли, усиливающиеся в вечерние часы

**Анамнез заболевания**

В конце июня 2001 года отметил нарастающие слабость, утомляемость, потливость, головные боли, повышение температуры до 41 С, диарею; по скорой помощи был госпитализирован в 1 инфекционную больницу (9.07.2001 – 12.07.2001). Отмечалась лимфаденопатия (шейные, подмышечные л/у до 1,5 см), спленомегалия. В анализе крови

Нв 10,1 г%, лей 8100, п-1, ся-1, лф-86, СОЭ 47 мм/час. После исследования общего анализа крови был переведён в гематологическое отделение 81 ГКБ, где был поставлен диагноз рецидивирующей тромбоцитопении, агранулоцитоз, спленомегалия. В анализе крови Нв 10,62 г%, лей 4800, п-0, ся-3, лф-94, в миелограме КМ (от 13.07.2001): лимф 26%, КМ – гиперклеточный, пролиферация гранулоцитов нарушена. В трепанате подвздошной кости – многочисленные скопления лимфоцитов, плазмоцитов, плазматизированных лимфоцитов. По заключению – подозрение на болезнь Вальндстрема. Проводилась терапия преднизолоном (60 мг/с). Поступил в ГТК ММА для уточнения диагноза.

**Анамнез жизни**

Профвредностей нет, жилищные условия удовлетворительные.

В детстве перенёс 2 пневмонии, в 6 лет аппендицит с перитонитом, в армии – гепатит А, хронический назофарингит.

Вредных привычек нет.

**Наследственность**

Отец – 67 лет простатит, мать – 62 года Г.Б., сестра - 32 года здорова. Детей нет.

**Аллергоанамнез**

Пенициллины, сульфаниламиды, левомицитин – токсидермии, конъюнктивит, повышение температуры.

**Объективно**

Отмечается бледность кожных покровов, увеличение л/у – пальпируются шейные, подчелюстные до 1 см, подмышечные л/у слева до 1,5 см. При осмотре полости рта – язык обложен белым налётом, миндалины гиперемированы, выступают за дужки. Селезёнка 11 х 7 см, пальпируется.

**Исследования**

Общий анализ крови

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 27.09.2001 | 1.11.2001 |
| WBC | 4.99\*109/l | 5.74 |
| RBC | 3.85\*1012/l | 3.542 |
| HGB | 114.8 g/l | 103 |
| HCT | 33.28 % | 29.42 |
| PLT | 99\*109/l | 101 |
| СОЭ | 45 мм/час | 48 мм/час |

27.09.2001: П – 0, с – 4, б – 0, э – 0, лф – 80.5, м – 15.5

1.11.2001: П – 1, с – 2, б – 1, э – 0, лф – 87, м – 9

Биохимический анализ крови

|  |  |
| --- | --- |
| Белковая фракция альбуминов | 43.8 % (54 – 62) |
| Альфа – 1 | 6.6 % (2.7 – 5.1) |
| Альфа – 2 | 6.7 % (7.4 – 10.2) |
| Гамма | 30 % (15.6 – 21.4) |
| Общий белок | 9.0 г% (6 – 8) |
| Неорганический фосфор | 5.7 мг%Р (2.5 – 4.5) |
| СРБ | 3 + |

IgA 475 %, IgM 252 %, IgG 1700 %.

УЗИ

Печень в передне–заднем р–ре увеличена (до 15 см – умеренно) за счёт правой доли, левая доля – 6.3 см, контуры ровные, паренхима диффузная, незначительно повышена эхогенность. Воротная вена – 15 мм, Селезёночная в воротах селезёнки – 13 мм. Ж.П. камней нет. Селезёнка – 17.7 х 7.8 см в воротах – доп. Долька – 28 х 21 мм.

Морфо–цитохимическое исследование 26.10.2001

Исследование лимфоидных элементов периферической крови показали:

* встречаются лимфоидные элементы (около 10%) с неровными контурами цитоплазмы или «вялыми» ворсинками. Часть клеток в цитоплазме содержит азурофильную зернистость.
* Активность кислой фосфатазы умеренно выражена в 47 % клеток. При добавлении ингибитора (тартановая кислота) активность фермента осталась положительной в 10 % лимфоидных клеток, что подтверждает наличие в препарате ворсинчатых клеток.

Иммунофенотипирование клеток периферической крови

В-клеточные маркеры: CD19 2.5%, CD37 4.8%

Т-клеточные маркеры: CD7 90.8%, CD3 95.3%, CD4 11.0%, CD8 88,0%

Прочие: CD38 92.0%, Ia 14.9.

Заключение: лимфоцитоз периферической крови, обусловленный периферическими цитотоксическими Т-Лф (CD3+, CD8+). На основании полученных данных трудно дифференцировать лимфопролиферативное заболевание от инфекционного процесса.

Пункция КМ грудины (5.10.2001): увеличено количество Лф до 33.7 %.

КТ брюшной полости: гепатоспленомегалия, умеренная гиперплазия надпочечников, незначительно расширены лоханки почек. Признаки гипертензии в системе воротной вены.

**Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ)** – редкий вариант хронического лейкоза. Ежегодно заболеваемость составляет 1 на 150000 населения.

ВКЛ – заболевание главным образом людей среднего и пожилого возраста. Ср. возраст заболевших – 50 лет (20 – 80 лет). 80 % - мужчины, в 4-6 раз чаще, чем женщины. Описан ВКЛ у кровных родственников, как по горизонтальной, так и по вертикальной линии.

Диагностика

При распознавании ВКЛ основываются на обнаружении в кровии костном мозге или только в последнем не менее 10 % характерных патологических клеток. Лейкемические клетки представляют собой мононуклеары среднего или большого размера с бледно-голубой, серо-голубой или базофильной цитоплазмой, округлым или овальным ядром, иногда имеющим выемку. Структура хроматина разрежена, в ядре – иногда – 1-2 нуклеолы. Цитоплазма имеет неровные края, в типичных случаях обрывчата, отросчата или ворсинчата. Часть клеток может содержать азурофильную зернистость. Костномозговой пунктат у больных ВКЛ часто удаётся получить с трудом из-за фиброза костного мозга. У 10-20% больных обнаруживается гипоклеточный КМ, у остальных – нормо- или даже гиперклеточный. При исследовании пунктатов и трепанатов КМ видно, что инфильтрация патологическими клетками независимо от их количества, носит диффузный характер. В большинстве случаев заметно угнетение нормального кроветворения. Для ВКЛ характерно поражение красной пульпы селезёнки, в отличие от других лимфопролиферативных заболеваний, при которых наблюдается инф. патолог. элементами белой пульпы.

Важнейшим диагностическим признаком ВКЛ, помимо специфических морфологических изменений опухолевых клеток, является их особенность, обнаруженная в 1971 году: кислая фосфатаза в этих клетках представлена в виде её 5-го изофермента, не ингибируемого тартратом натрия. Высокая активность тартратрезистентной кислой фосфатазы обнаруживается у 95 % больных ВКЛ. Кол-во клеток с высокой активностью этого фермента может колебаться в широких пределах – от20 до 100 %.

Иммунологические исследования показали, что при ВКЛ более чем в 90% случаев лейкемические клетки имеют фенотип зрелых В лимфоцитов и экспрессируют CD19, CD20, PCA-1, CD22, CD11c, CD25. Экспрессия СД22 и СД25 во много раз выше, чем на нормальных В лф. Как и на лимфоцитах при ХЛЛ, на патологических клетках при ВКЛ определяются поверхностные иммуноглобулины разных классов, но с одной и той же легкой цепью. Особенностью ВКЛ является частое обнаружение IgG3, который не типичен для большинства нормальных В лф. Каких либо специфических изменений хромосом при ВКЛ не найдено, однако недавно было показано, что примерно у трети больных происходит инверсия хромосомы 5, всегда захватывающая один и тот же участок её длинного плеча. Роль каких-либо провоцирующих факторов в развитии ВКЛ также не доказана.

Наиболее характерной особенностью ВКЛ является одно-, двух-, или трёнростковая цитопения. Лейкопения сопровождается нейтро- и моноцитопенией, являющейся характерным признаком ВКЛ. Снижение Нв происходит у 75-80 % больных. Патогенез цитопении при ВКЛ связан со многими факторами. Основную роль в её развитии играет гиперспленизм, фиброз КМ, и его инфильтрация патологическими элементами, суживающими плацдарм нормального кроветворения.

Существуют также лейкемический (лей 10 до 60000) и японский варианты (10-15000 и своеобразная морфология клеток).

Биохимия без особенностей

Единого мнения о существовании Т-клеточного ВКЛ нет. Описаны отдельные наблюдения, в том числе ассоциированные с вирусом HTLV II, но в последнее время увеличение размеров отдельных клонов Т лф при ВКЛ рассматривается как возможный реактивный иммунный ответ на существование В клеточной опухоли. Также описаны типичные по клинической и морфологической картине случаи ВКЛ с Т клеточными маркерами на лейкемических клетках в сочетании с реарранжировкой генов Т-клеточных рецепторов.

Клиническая картина

Течение ВКлЛ медленное, и его истинное начало, как правило, установить не удаётся. При первом обращении к врачу пациенты жалуются на слабость и быструю утомляемость, чаще всего обусловленными низким содержанием Нв. Иногда возникают жалобы на тяжесть в левом подреберье и кровотечения. Примерно в 25 % случаев заболевание выявляется в связи с частыми инфекциями.

Наиболее характерным симптомом ВКЛ является спленомегалия. Лимфаденопатия не характерна для ВКЛ, но появление при рецидиве массивной абдоминальной лимфаденопатии – плохой прогностический признак. Инфильтрация негемопоэтических органов патологическими клетками является ещё большей редкостью, чем поражение л/у. Примерно у 20% больных возникают аутоиммунные осложнения, но, в отличие от ХЛЛ, никогда не возникает аутоиммунная анемия или тромбоцитопения. Аутоиммунные осложнения проявляются в виде кожных васкулитов, артралгий, артритов, узловатой эритемы. Аутоиммунный синдром может бать первым клиническим проявлением болезни.

Продолжительность жизни от 1 до 32 лет (медиана – 5,2 года).

Непосредственная причина смерти чаще всего инфекции (пневмонии, абсцессы мягких тканей, парапроктиты). Геморрагические осложнения редко носят тяжёлый характер.

Лечение

На протяжении почти 30 лет основным лечебным мероприятием при ВКЛ была спленэктомия (уменьшение объёма опухолевого клона и ликвидация гиперспленизма - цитопении). Эффект спленэктомии не зависит от выраженности спленомегалии. Хороший эффект почти у 90 % больных. Но возникает рецидив с цитопенией (медиана 8.3 мес.). Попытки лекарственной терапией кортикостероидами, цитостатиками, химио- и лучевой терапией, использование гранулоцитарного фактора роста, и ТКМ оказались мало эффективными. В 1984 году применили альфа-интерферон успешно. Сейчас его эффективность подтверждена многочисленными многоцентровыми исследованиями. Эффективность у примерно 65-100 % больных ВКЛ. Противоопухолевое действие (антипролиферативное – изменение экспрессии онкогенов, активация Т-киллеров, с-з протеинов дифференцировки), снижение частоты инфекционных осложнений. 5–летняя выживаемость - 34% среди нелеченных, 59% - ГК, цитостатики, 68% - спленэктомия, 89% - альфа-интерферон.

Побочные эффекты альфа-интерферона

Новейший этап лечения ВКЛ – применение аналогов пуриновых нуклеозидов.