

АБСОЛЮТНАТА ЛИМФОЦИТОЗА

БЕЛЕГ ЗА ОНКОХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ



и $>9.0 \times 10^9/L$ в детска възраст. За релативна лимфоцитоза се говори при нарастване на лимфоцитите над 40% при наличие на нормални стойности на белите кръвни клетки (стойности в референтните за анализатора граници). Абсолютният брой на лимфоцитите може да се промени при различни патологични състояния, изисква хематологична консултация, насочено етиологично и епидемиологично проследяване с цел бързо диференциално-диагностично изясняване.

Етиологичните причини, водещи до реактивна (поликлонална) или моноклонална (малигнена) лимфоцитоза, са различни, но най-често срещаните могат да се обобщят по следния начин в следните групи^[1]:

Доброкачествени

Инфекциозни причини:

Вирусни инфекции: *Epstein-Barr Virus* (EBV); причинителят на инфекциозната мононуклеоза (IM) е класически пример за вирусна инфекция, асоциирана с лимфоцитоза; *Cytomegalovirus* (CMV); *Human Immunodeficiency Virus* (HIV); грипните вируси, хепатитните вируси, *Human T Lymphocytic Virus*

Туре 1 (HTLV-1), агеновирусите могат да причинят лимфоцитоза^[2-5].

Бактериални инфекции: повечето остри бактериални инфекции причиняват неутрофилия, но има и изключения: *Bartonella henselae* (болестта на котешкото оградване); *Bordetella Pertussis*; бруцелоза, сифилис, малария.

Паразитни инфекции: **Toxoplasma Gondii**^[4], бабезиозата

Mycobacterial Tuberculosis.

- **Вродената В-клетъчна лимфоцитоза** настъпва при хетерозиготна мутация, засягаща CARD11 гена, кодираща протеин регулатор Nuclear Factor Карра В (NF-κB) сигналния път в Т- и В-лимфоцитите^[6]. Асоциира се с прогресия в хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) до 40^{то} десетилетие.
- **Персистиращата В-клетъчна поликлонална лимфоцитоза** е рядко срещано състояние, характеризиращо се с лимфоцитоза основно при млади жени пушачки. Лимфоцитите са поликлонални с експресия на карра и lambda епитопите. Специфичен маркер е наличието на допълнителна изохромозома на дългото рамо на 3 хромоза: +i(3)(q10). Състоянието се асоциира с HLA DR7 и IgM по-



д-р Виктория
Барбукова,
д-р Иван Киндеков

Клиника по
хематология,
ВМА, гр. София

Три клетъчни популация (Т-клетки, В-клетки, НК-клетки) с основна защитна функция – клетъчен и хуморален имунитет, съставляват групата на лимфоцитите. Терминът абсолютна лимфоцитоза се отнася за абсолютно увеличение на зрелите лимфоцити, включително на атипични лимфоцити: $>4.0 \times 10^9/L$, при възрастни

ликлонална гамапатия^[7].

- След спленектомия (аспления) – преходно повишаване на стойностите на лимфоцити и тромбоцити.
- Моноклоналната В-клетъчна лимфоцитоза (MBL) се дефинира при наличие на моноклонална популация от В-клетки $<5.0 \times 10^9/L$ с имунофенотипна характеристика на ХЛЛ при пълна липса на други симптоми, асоциирани с лимфопролиферативно заболяване (спленомегалия, В-симптоматика, лимфаденопатия и/или цитопеници). Рискът от прогресия на MBL в ХЛЛ индицира за терапия се оценява на 1-4% годишно. MBL засяга 10-15% от здравите индивиди на възраст >40 год., което определя състоянието като най-честата прекарциноза при възрастни^[8,9]. Данни от няколко клинични проучвания доказват значима фамилна обремененост с достоверно по-висока честота на MBL при първа линия родственици на пациенти с ХЛЛ в сравнение със здрави индивиди без фамилна обремененост^[10]. Освен с ХЛЛ MBL се асоциира с повишен риск от инфекциозни усложнения и други лимфоидни неоплазии^[11-13]. През последните години се натрупваха данни за разделяне на пациентите с MBL в две подгрупи: нисък брой (моноклонални В-лимфоцити $<0.5 \times 10^9/L$) и висок брой (моноклонални В-лимфоцити между $0.5-5.0 \times 10^9/L$), което има значение за проследяването и ранно диагностициране на ХЛЛ. Въпреки че липсва консенсус за честота на профилактика на пациенти с MBL висок брой, повечето експерти препоръчват ежегодно проследяване от хематолог с насочен преглед за лимфаденопатия, органомегалия, промени в ПКК, индициращи прогресия в ХЛЛ/друг вид лимфоидна неоплазия. Стандартите са базирани на данни от

наблюдателно проучване, включващо 445 пациенти с MBL висок брой за период от 21 години. Потвърдено е, че 2, 5 и 10-годишна прогресия в ХЛЛ с индикации за терапия са съответно 1.8%, 7.7% и 22.6% и 0.4%, 0.9% и 0.9% в друг вид В-клетъчен лимфом^[13]. Подобни са резултатите и от други независими проучвания, обхващащи по-кратък период на наблюдение^[13]. Посочените доказателства са в подкрепа на концепцията за ранно диагностициране и стриктно проследяване на здрави пациенти с абсолютна лимфоцитоза, покриваща критериите за MBL. Допълнително се обсъжда въпросът за необходимостта от провеждане на специфични високоспециализирани изследвания за стратифициране на риска. Резултатите от независими изследвания доказват рисковата предиктивна роля на няколко независими фактора: възраст, серумно ниво на $\beta 2$ -microglobulin $\geq 3.5 \mu g/mL$ неутрал IGHV, подобно на известните високо рискови фактори асоциирани с ХЛЛ^[13]. Същевременно се натрупат данни, че MBL се асоциира с по-висока честота на нехематологични неоплазии в сравнение със здравата популация от същата възрастова група, поставящо допълнителна нужда от специфично проследяване с цел ранна диагноза и своевременно лечение^[14-15].

- Лекарства асоциирани лимфоцитози: алопуринол, карбамазепин, ванкомицин са медикаменти, водещи до еозинофилия, лабораторно се изразяват с лимфоцитоза^[6,7,18].
- При стрес – остро настъпили спешни състояния също могат да се асоциират с преходна лимфоцитоза. При повечето пациенти причината е сърдечен арест, епилептичен статус или използване на инотропни медикаменти^[16].

Злокачествени

Лимфопролиферативните заболявания: моноклонална В-клетъчна популация с характерни имунологични характеристики:

- Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)/Дребноклетъчен лимфоцитен лимфом (SLL): най-често срещаната форма на хематологична неоплазия сред възрастните. Моноклонални лимфоцити $>5 \times 10^9/L$ с определен имунофенотип поставят диагнозата и са необходимият количествен критерий за отдиференцирането ѝ от SLL и други малигнизирани В-клетъчни неходжкинови лимфоми.
- Други В-клетъчни лимфоми (мантелно клетъчен лимфом, MCL, фоликуларен лимфом, FL, маргинално-зонов лимфом, MZL, лимфоплазмоцитен лимфом, LPL, космато-клетъчна левкемия, HCL). Някои от неходжкиновите лимфоми се презентират с костномозъчно засягане приблизително при 30% от случаите и периферна лимфоцитоза, варираща при различните подтипове хематологични неоплазии. MCL често корелира с лимфоцитоза^[4,6]. Маргиналнозонови лимфоми – лимфоцитозата е съпътствана от анемия и тромбоцитопения. Косматоклетъчна левкемия – проявява се с вилонни лимфоцити в периферията, експресиращи характерни имунофенотипни маркери. Фоликуларният лимфом, синдромът на Сезари, Т-клетъчната пролимфоцитна левкемия са все хематологични неоплазии, протичащи с лимфоцитоза^[17,18].
- Остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ). Острата лимфобластна левкемия се характеризира с повишен брой лимфобласти и малко количество зрели лимфоцити, но в периферната кръв има повишен абсолютен брой лимфоцити.

За диагностично изясняване на абсолютна лимфоцитоза са необходими серия от специфични изследвания:

- Правилно свалената анамнеза и първоначалният преглед са от основно значение за оценка на лимфоцитозата и за разграничаване на реактивната лимфоцитоза, настъпила при шоково състояние, от лимфоцитозата при пациент със съмнение за лимфолиферативно заболяване. Насочено разпознаване на В-симптоматиката (температурата, нощните изпотявания, загубата на тегло, чувството на слабост), някои демографски показатели (ХЛ е характерно заболяване при по-възрастното население), анамнезата за спленектомия, загълбочената анамнеза за предишни инфекциозни заболявания.
- Физикален преглед с насочено изследване на достъпните периферни лимфни възли, слезката и черния дроб, насочват към правилното тълкуване на лабораторните показатели.
- Периферна кръвна картина с апаратно броене – доказва наличието на абсолютната лимфоцитоза. Наличието на промени в другите клетъчни популации (хемоглобин и тромбоцити) могат да са индикатор за подлежаща малигнена хемопатия. Апаратните резултати показват само повишения брой лимфоцити.
- Мануална диференциална кръвна картина с морфологично изследване под микроскоп, е основа на последващите високоспециализирани изследвания, необходими за изясняване на състоянието: реактивна лимфоцитоза от лимфом/ХЛ и ОЛМ. Морфологичната оценка може да даде категорична диагноза при косматоцитната левкемия, ХЛ, някои вирус асоциирани лимфоцитози.

- Флоуцитометрично имунофенотипизиране на периферна кръв: панел CD5, CD10, CD23, CD20, CD19, cyclin D1, slg (surface immunoglobulin), FMC-7, CD200
- CD5 поз. CD23 поз.: MBL/ХЛ/СЛЛ (CD5+/CD23+/CD20 (dim)/CD10-/cyclin D1-/weak slg/FMC -/CD200 +)
- CD5 поз. CD23 нег.: ХЛ ДД МСЛ (CD5+/CD23-/CD10-/CD20+/slg +/- cyclin D1 +/-FMC +/-CD200-)
- CD5 нег. CD10 поз.: FL (CD5-/CD10+/CD20+/slg+/BCL2+/BCL6+)
- CD5 нег. CD10 нег. CD 103 нег.: МЗЛ ДД LPL.
- Флуоресцентната ин ситу хибризация (FISH), класическата цитогенетика и мутационният анализ подпомагат диагнозата, определят риска и очаквания терапевтичен отговор. При фоликуларния лимфом е характерна транслокацията $t(14,18)$; при мантелноклетъчния лимфом – $t(11,14)$. Косматоцитната левкемия се характеризира с наличието на BRAF мутация. За ХЛ са характерни различни генетични аномалии, асоциирани с висок риск: del 17p, del 11q, trisomy 12 и del 13q14.

Заклучение

Абсолютната лимфоцитоза е едно от най-честите отклонения в периферната кръвна картина, характеризира се с абсолютно увеличение на зрелите лимфоцити, включително на атипични лимфоцити: $>4.0 \times 10^9/L$, при възрастни и $>9.0 \times 10^9/L$ в детска възраст, изискващо специализирана хематологична консултация. Диференциалната диагноза по-тенциално обхваща заболявания от различни медицински специалности и изисква мултидисциплинарен подход. Идентифицирането на пациент с доброкачествена лимфоцитоза

като вродената В-клетъчна лимфоцитоза и MBL, е профилактично насочено за ранно диагностициране и по-стриктно диспансерно наблюдение на пациенти с прогресия в ХЛ без индикации за започване на терапия. Въпреки че липсва консенсус за честота на профилактика на пациенти с MBL, повечето експерти препоръчват ежегодно проследяване от хематолог с насочен преглед за лимфаденопатия, органомегалия, промени в ПКК при висок брой MBL.

В същия аспект се разглежда и ранната диагноза на групи В-клетъчни лимфоми (MCL, FL, MZL, LPL, HCL) чиято първа изява в 30% от случаите е левкемизация и се характеризират с индолентен ход и незначителна първоначална клинична изява. Ранното инициране на противотуморна терапия е от есенциално значение за по-добър терапевтичен отговор и по-ниска лекарствена токсичност при нисък туморен товар. ■

Библиография:

1. George TI. Malignant or benign leukocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:475-84.
2. Bridgen ML, Au S, Thompson S, Bridgen S, Doyle P, Tsaparas Y. Infectious mononucleosis in an outpatient population: diagnostic utility of 2 automated hematology analyzers and the sensitivity and specificity of heterophile criteria in heterophile-positive patients. *Arch Pathol Lab Med*. 1999 Oct;123(10):875-81.
3. Rosenberg ES, Callendo AM, Walker BD. Acute HIV infection among patients tested for mononucleosis. *N Engl J Med*. 1999 Mar 25;340(12):969.
4. Fiala M, Heiner DC, Turner JA, Rosenbloom B, Guze LB. Infectious mononucleosis and mononucleosis syndromes. *West J Med*. 1977 Jun;126(6):445-59.
5. Heath CW, Brodsky AL, Potolsky AI. Infectious mononucleosis in a general population. *Am J Epidemiol*. 1972 Jan;95(1):46-52. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med*. 2004 Mar 25;350(13):1328-37.
6. Snow AL, Xiao W, Sinson JR, Lu W, Chaigne-Delalande B, Zheng L, Pittaluga S, Matthews HF, Schmitz R, Jhavar S, Kuchen S, Kardava L, Wang W, Lamborn IT, Jing H, Raffeld M, Moir S, Flesher TA, Staudt LM, Su HC, Lenardo MJ. Congenital B cell lymphocytosis explained by novel germline CARD11 mutations. *J Exp Med*. 2012 Nov 19;209(12):2247-61.
7. Troussard X, Cornet E, Lesesve JF, Kourel C, Messalla H. Polyclonal B-cell lymphocytosis with binucleated lymphocytes (PBPL). *Oncol Targets Ther*. 2008 Oct 01;1:59-66.
8. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008;359(6):575-583.
9. Molica S, Mauro FR, Giamparelli D, et al. Differentiating chronic lymphocytic leukemia from monoclonal B-lymphocytosis according to clinical outcome: on behalf of the GIMEMA chronic lymphoproliferative diseases working group. *Haematologica*. 2011;96(2):277-283.
10. Slager SL, Parikh SA, Achenbach SJ, Norman AD, Rabe KG, Boddicker NJ, et al. Progression and survival of monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): a screening study of 10,139 individuals. *Blood*. 2022;140:1702-9. 4.
11. Shim YK, Rachel JM, Ghia P, Boren J, Abbasi A, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis in healthy blood donors: an unexpected common finding. *Blood*. 2014;123:319-26.
12. Shanafelt TD, Kay NE, Parikh SA, Achenbach SJ, Lesnick CE, Hanson CA, et al. Risk of serious infection among individuals with and without low count monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). *Leukemia* 2021;35:239-44.
13. Parikh SA, Chaffee KG, Larson MC, Hampel PJ, Call TG, Ding W, et al. Outcomes of a large cohort of individuals with clinically ascertained high-count monoclonal B-cell lymphocytosis. *Haematologica*. 2018;103:e237-40.
14. Solomon BM, Rabe KG, Moreira J, et al. Risk of cancer in patients with clinical monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): a cohort study of newly diagnosed patients compared to controls. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012;120(21):2893.
15. Binel JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206. Hisada M, et al. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98 (6): 1979-1981.
16. Teggatz JR, Parkin J, Peterson L. Transient atypical lymphocytosis in patients with frequency medical conditions. *Arch Pathol Lab Med*. 1987 Aug;111(8):712-4.
17. Arber DA, George TI. Bone marrow biopsy involvement by non-Hodgkin's lymphoma: frequency of lymphoma types, patterns, blood involvement, and discordance with other sites in 450 specimens. *Am J Surg Pathol*. 2005 Dec;29(12):1549-57.
18. Malutes E, Pany-Jones N, Brito-Babagulle V, Wolterspoon A, Morilla R, Atkinson S, Elnesnei MO, Jain P, Giustolisi GM, A'Hern RP, Catovsky D. The leukemic presentation of mantle-cell lymphoma: disease features and prognostic factors in 58 patients. *Leuk Lymphoma*. 2004 Oct;45(10):2007-15.