

## КАЗУИСТИКА CASE REPORTS

### СЛУЧАЙ С АТИПИЧНА ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ И ТРИЗОМИЯ НА ХРОМОЗОМА 12

М. Велizarова<sup>1</sup>, Л. Митев<sup>2</sup>, Д. Попова<sup>2</sup>, В. Узунова<sup>2</sup>, Р. Станчев<sup>3</sup>, И. Гигов<sup>3</sup>, Ю. Райнов<sup>3</sup> и К. Цачев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Централна клинична лаборатория, УМБАЛ „Александровска“ – София

<sup>2</sup>Катедра по клинична лаборатория и имунология, Военномедицинска академия – София

<sup>3</sup>Клиника по хематология и онкология, Военномедицинска академия – София

### A CASE WITH CHRONIC ATYPICAL LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND TRISOMY 12

M. Velizarova<sup>1</sup>, L. Mitev<sup>2</sup>, D. Popova<sup>2</sup>, V. Uzunova<sup>2</sup>, R. Stanchev<sup>3</sup>, I. Gigov<sup>3</sup>, Yu. Rainov<sup>3</sup> and K. Tzachev<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, University Hospital „Aleksandrovka“ – Sofia

<sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory and Immunology, Military Academy – Sofia

<sup>3</sup>Clinic of Hematology, Military Academy – Sofia

<b>Резюме:</b>	Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) се проявява в две цитоморфологични форми: стандартен вариант, при който се наблюдава популация от малки до големи лимфоцити, и вариант с диморфна популация от малки лимфоцити и пролимфоцити. Според критериите на FAB класификацията последният вариант се възприема при наличие на пролимфоцити над 10% и под 55% в периферна кръв и се означава още като атипична ХЛЛ (аХЛЛ). Характеризира се с по-висок брой на левкоцитите, по-нисък брой на тромбоцитите, висока експресия на CD23, немутирани VH гени и лоша прогноза. Често при нея се открива тризомия на хромозома 12. За клиничната практика е важно разпознаването ѝ с оглед определяне на прогнозата и оптимизиране на терапията. Ние описваме за първи път у нас случай с аХЛЛ и тризомия на хромозома 12 при 78-годишен мъж. Хромозомната аномалия бе доказана чрез флуоресцентна in situ хибридизация и центромерна проба за хромозома 12. Бяха наблюдавани основните клинично-лабораторни особености за аХЛЛ, включително и повишена експресия на CD23 (73%). Установена бе повишена експресия на CD20, CD22, λ и частично повишена на CD5 в сравнение с типичната ХЛЛ. Обсъдени са клинично-лабораторните находки при описания случай.
<b>Ключови думи:</b>	тризомия 12, атипична хронична лимфоцитна левкемия, флуоресцентна in situ хибридизация
<b>Адрес за кореспонденция:</b>	<i>Д-р Милена Велizarова, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, МУ, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, e-mail: mvelizarova@abv.bg</i>
<b>Summary:</b>	Chronic lymphocytic leukemia (CLL) occurs as two morphologic types: the standard form with small or big lymphocytes and the other cell variant with a dimorphic population of small lymphocytes and prolymphocytes in the peripheral blood. According to the FAB classification, the second type CLL is atypical CLL (aCLL) and is defined as having a prolymphocyte population constituting more than 10% and fewer than 55% of the circulating lymphocytes. Atypical CLL is characterized by high leucocyte count, low thrombocyte count, high CD23 expression, non-mutated VH-genes and poor prognosis. Often there is a trisomy of

<p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>chromosome 12. We report a case of a 78-year old male patient, presenting with aCLL and trisomy 12. The anomaly was proved by the fluorescent in situ hybridization and a centromere probe for chromosome 12. We recorded significantly higher expressions of CD23 (73%), CD20, CD22, <math>\lambda</math> and CD5 compared with typical CLL. In this case report we have discussed the patient's specific clinical and laboratory findings.</p> <p>trisomy 12, atypical chronic lymphocytic leukemia, fluorescence in situ hybridization</p> <p><i>Milena Velizarova, Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, University Hospital „Aleksandrovska”, 1, Sv. G. Sofiyski Str., Bg – 1431 Sofia</i></p>
--------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) се проявява в две цитоморфологични форми: стандартен вариант, при който се наблюдава популация от малки до големи лимфоцити, и вариант с диморфна популация от малки лимфоцити и пролимфоцити [3]. Според критериите на FAB класификацията последният вариант се възприема при наличие на пролимфоцити над 10% и под 55% в периферна кръв и се означава още като атипична ХЛЛ (аХЛЛ) [4]. В сравнение с типичната ХЛЛ пациентите с аХЛЛ имат по-бърза прогресия на заболяването, различна цитоморфологична характеристика на В-клетъчната линия, тризомия на хромозома 12 и по-висока степен на експресия на CD23 [1, 2, 8, 10]. Поради тази причина аХЛЛ трябва да бъде дефинирана като хронично В-клетъчно заболяване, което е различно от типичната ХЛЛ. Ние представяме първия случай у нас с аХЛЛ, при която бе установена тризомия на хромозома 12, и дискутираме клинично-лабораторните находки на пациента.

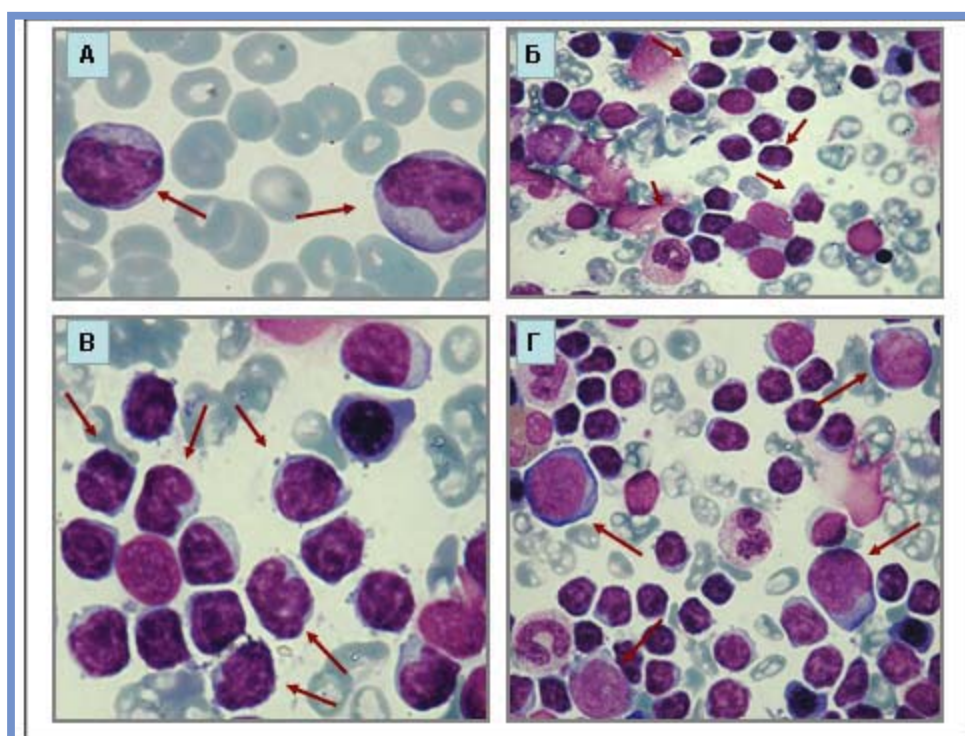
## СЪОБЩЕНИЕ НА СЛУЧАЯ

Седемдесет и осемгодишен мъж бе приет в Клиниката по повод на установена при рутинни лабораторни изследвания левкоцитоза с абсолютна лимфоцитоза. Пациентът бе в добро общо състояние. При физикалното изследване бяха намерени аксиларна и ингвинална периферна лимфаденопатия. Лимфните възли бяха подвижни, неболезнени и несраснали помежду си. Лабораторните изследвания установиха: хемоглобин 160 g/L, брой на левкоцитите (WBC)  $13,6 \times 10^9/L$  и брой на тромбоцитите (PLT)  $202 \times 10^9/L$ , диференциално броене на левкоцити: 4% пръчкоядрени, 39% сегментоядрени неутрофилни гранулоцити, 2% моноцити и 54% (7,3 g/L) лимфоцити. Лимфо-

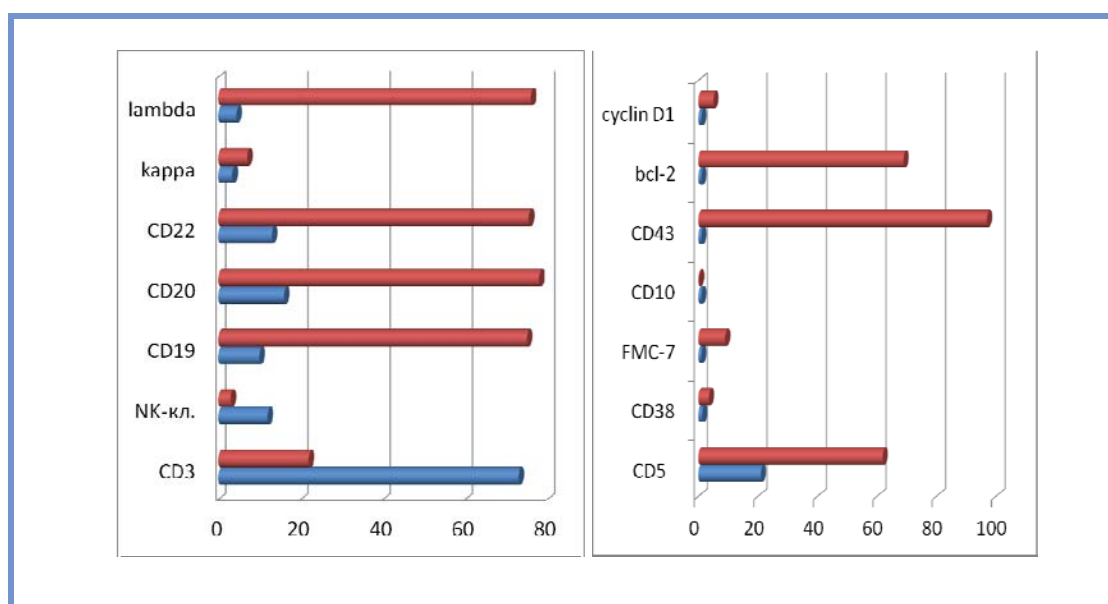
цитната популация се характеризираше с наличието на пролимфоцити (4%) и атипични лимфоидни клетки (12%). Стерналната костномозъчна биопсия показва лимфоцитна инфилтрация на костния мозък. По-голямата част от лимфоцитите бяха характерни за типичната ХЛЛ и представляваха малки клетки с оскъдна цитоплазма и кондензиран хроматин. Наред с тях бе установено наличието на атипични лимфоидни клетки (21%), пролимфоцити (7%) и единични имунобласти и активирани лимфоидни клетки. Атипичните лимфоцити бяха малки до средно големи клетки, при които най-типичният морфологичен белег бе формата на ядрото. То бе с неправилна форма, в повечето случаи с ядрена инвагинация, инцизура или цепнатина на хроматина. В отделни клетки се забелязваше малка нуклеола (фиг. 1).

Имунофенотипизирането на периферна кръв е представено на фиг. 2 и 3. Характерни промени бяха повишената експресия на CD23 и частично повишената на CD5. Индексът на Matutes показва стойност 3 (табл.1).

Флуоресцентната in situ хибридизация с центромерна проба за хромозома 12 доказва наличието на патологичен клон с тризомия на хромозома 12 в 44% от клетките (фиг. 4). Заболяването бе определено като аХЛЛ (I стадий по Rai и A по Binet) и бе проведена терапия с метилпреднизолон. След две години бе констатирана по-бърза от обичайната за ХЛЛ прогресия на заболяването. Пациентът бе приет в Клиниката с левкоцитоза ( $48,0 \times 10^9/L$ ) за сметка на увеличаване брой на лимфоцитите ( $43,0 \times 10^9/L$ ), лимфоцитна инфилтрация на костния мозък (88%), отслабване на теглото с 10 kg и периодичен субфебрилитет. Заболяването бе определено като II клиничен стадий по Rai и B по Binet. Бе проведен терапевтичен курс с хлорамбуцил, алопуринол, метилпреднизолон и пациентът бе изписан в добро общо състояние.



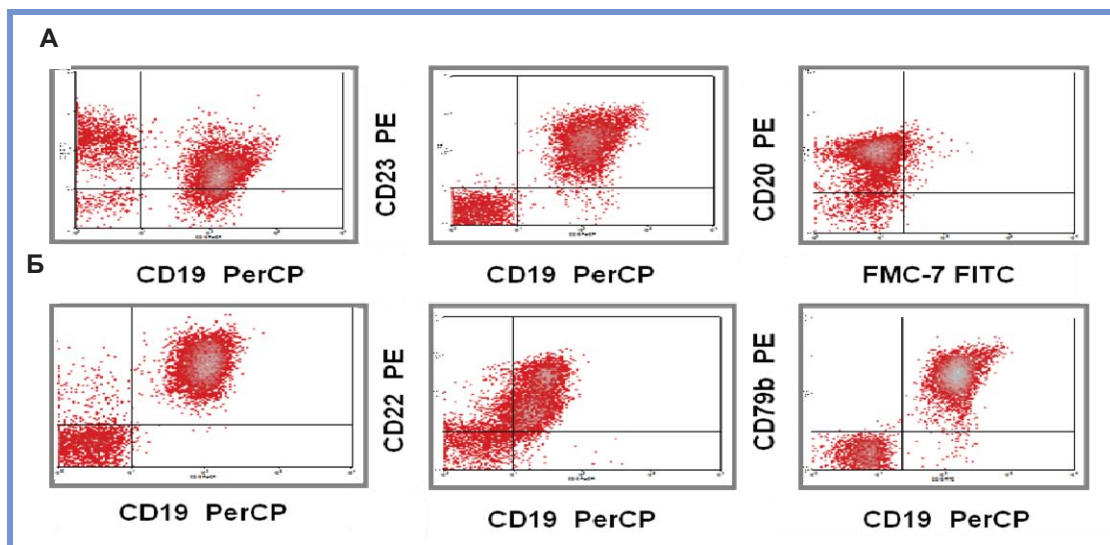
Фиг. 1. Цитоморфологична характеристика на атипичните лимфоидни клетки. А – Периферна кръв. Б, В, Г – Костен мозък. Наблюдават се и единични имунобласти и активирани лимфоидни клетки (Г)



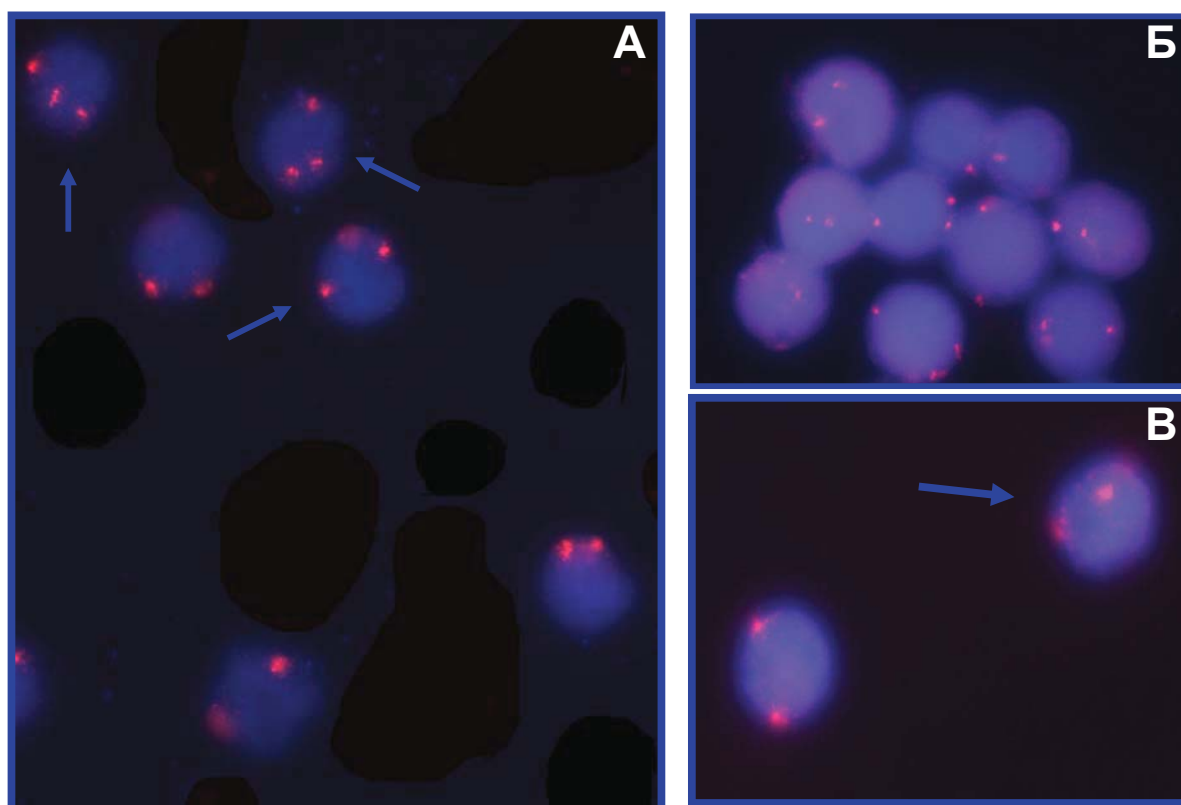
Фиг. 2. Имунофенотипен профил на пациента

Таблица 1. Оценка на резултатите от фенотипизирането по точковата система на Matutes

Експресия на маркера	Точки
В-клетъчна популация с експресия на CD5 (частична)	1
Експресия на CD23	1
Липсваща експресия на FMC-7	1
Моноклонална висока експресия на I верига на имуноглобулините	0
Експресия на CD22	0
Висока експресия CD79b	0
Общо	3



Фиг. 3. Имунотипизация на лимфоцити: А – Диагностично значими лимфоцитни антигени. Б – Нетипично експресирани лимфоцитни антигени



Фиг. 4. Флуоресцентна in situ хибридизация на периферна кръв с центромерна проба за хромозома № 12. А, Б, В – наличие на патологичен клон с допълнителна хромозома № 12

**ОБСЪЖДАНЕ**

Все още аХЛЛ не е достатъчно добре проучено заболяване. Диагнозата се основава предимно на имунофенотипното изследване на В-лимфоцитите и определянето на индекса на Matutes [6]. Характерно за аХЛЛ е високата ек-

спресия на CD23 и стойността на индекса на Matutes между 0 и 3 [4, 6]. Откриването на тризомия на хромозома 12 потвърждава диагнозата, тъй като при нея по-често се наблюдават цитологичните и имунологични промени, характерни за аХЛЛ [2, 9]. Няма единно становище по

отношение на цитоморфологичната находка при аХЛЛ. Според повечето автори в помощ на диагнозата е намирането на повече от 12% пролимфоцити или повече от 10% атипични лимфоидни клетки в периферна кръв [5, 6]. В проучването на Matutes и съавт., което включва лабораторните и клинични данни на 544 пациенти с ХЛЛ, случаите с трисомия на хромозома 12 са единствената група, която е асоциирана с висок брой на пролимфоцити (31%) и атипични лимфоидни клетки (24%) [7]. Въз основа на представения от нас клиничен случай и данните от литературата считаме, че цитоморфологичната диагноза на аХЛЛ трябва да бъде по-комплексна и да се основава на общия брой на пролимфоцитите, атипичните лимфоидни клетки и активираните лимфоцити както в периферната кръв, така и в костния мозък.

#### Библиография

1. Athanasiadou, A. et al. Clinical, immunophenotypic, and molecular profiling of trisomy 12 in chronic lymphocytic leukemia and comparison with other karyotypic subgroups defined by cytogenetic analysis. – *Cancer Genet. Cytogenet.*, **168**, 2006, № 2, 109-119.
2. Chauffaille, M. L. et al. Detection of trisomy 12 by fluorescent in situ hybridization (FISH) in chronic lymphocytic leukemia. – *Genet. Mol. Biol.*, **23**, 2000, № 3, 531-533.
3. Frater, J. L. et al. Typical and atypical chronic lymphocytic leukemia differ clinically and immunophenotypically. – *Am. J. Clin. Pathol.*, **116**, 2001, 655-664.
4. Hernandez, J. M. et al. Cytogenetic analysis of B cell chronic lymphoid leukemias classified according to morphologic and immunophenotypic (FAB) criteria. – *Leukemia*, **9**, 1995, № 12, 2140-2146.
5. Liso, V. et al. Evaluation of trisomy 12 by fluorescence in situ hybridization in peripheral blood, bone marrow and lymph nodes of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. – *Haematology*, **84**, 1999, №3, 212-217.
6. Matutes, E. et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for diagnosis of CLL. – *Leukemia*, **8**, 1994, № 10, 1640-1645.
7. Matutes, E. et al. Trisomy 12 defines a group of CLL with atypical morphology: correlation between cytogenetic, clinical and laboratory features in 544 patients. – *Br. J. Haematol.* **9**, 1996, № 2, 382-388.
8. Moreno, C. et E. Montse. Genetic lesions in chronic lymphocytic leukemia: what's ready for prime time use? – *Haematology*, **95**, 2010, № 1, 12-15.
9. Mossafa, H. et J. L. Huret. Chronic lymphocytic leukemia (CLL). – *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* August 1997. URL:<http://AtlasGeneticsOncology.org/Anomalies/CLL.html>.
10. Parker, T. L. et M. P. Strout. Chronic lymphocytic leukemia: prognostic factors and impact on treatment. – *Discov. Med.*, **14**, 2011, № 57, 115-123.

Постъпила за печат на 1 октомври 2012 г.

#### ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:
  - на корица – 720 лв.;
  - в книжното тяло – 600 лв.
2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.
3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.00 лв./брой.

*При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.*

*По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.*

*Всеки рекламодател получава книжки от списанието.*