

¹ Klinika Hematologii Akademii Medycznej w Lublinie
Department of Hematology, University School of Medicine, Lublin

² Klinika Neurochirurgii Akademii Medycznej w Lublinie
Department of Neurosurgery, University School of Medicine, Lublin

³ Katedra i Zakład Patomorfologii Akademii Medycznej w Lublinie
Department of Pathomorphology, University School of Medicine, Lublin

⁴ Zakład Immunologii Klinicznej Akademii Medycznej w Lublinie
Department of Clinical Immunology, University School of Medicine, Lublin

EWA WĄSIK-SZCZEPANEK¹, MAŁGORZATA WACH¹,
ANNA DMOŚYŃSKA¹, EWA SZCZEPANEK³,
DANUTA SKOMRA³, JACEK ROLIŃSKI⁴

*Odczyn białaczkowy w przebiegu raka
drobnokomórkowego płuc — opis przypadku*

Leukemoid reaction in the course of small-cell lung cancer — case description

WSTĘP

Termin „odczyn białaczkowy” został wprowadzony przez Krumbhaara w 1926 roku, który opisywał szereg niehematologicznych przyczyn wzrostu leukocytozy [1]. Piętnaście lat później, Hill i Duncan, określili kryteria pozwalające na rozpoznanie odczynu białaczkowego. Obejmowały one: stwierdzenie leukocytozy co najmniej $50.0 \times 10^9 / \text{uL.}$, bądź też w rozmazie krwi obwodowej obecności młodych form komórkowych (mieloblastów, promielocytów lub mielocytów) [2]. Aktualnie, określenie „odczyn białaczkowy” odnosi się do stanów przebiegających z różnego stopnia wzrostem leukocytozy, którym może towarzyszyć wzrost odsetka młodszych form. Gdy nie ma możliwości ustalenia czynnika wywołującego, stanowi to trudność w próbach różnicowania odczynu białaczkowego z ostrą białaczką. Zazwyczaj obserwuje się go w przebiegu ciężkich infekcji (np. zapaleniu płuc, kości, gruźlicy, ropni) lub nowotworów (żołądka, wątroby, pęcherza moczowego). Opisanych jest kilka rodzajów odczynów białaczkowych. Najczęściej spotykanym jest typ mieloidalny. Limfoidalny, dotyczy głównie młodych pacjentów z krztuścem [3, 4] lub mononukleozą zakaźną [5, 6]. Rzadziej opisywane są przypadki odczynów monocyto- lub eozynofilowych (zwykle wywoła-

nych zakażeniami pasożytniczymi). Wzrost leukocytozy może wystąpić wskutek stymulacji hemopoetycznych komórek progenitorowych przez G-CSF lub GM-CSF, których poziom u zdrowych osobników jest właściwie niewykrywalny [7]. Stwierdzono, iż IL-1 α , IL-1 β oraz bakteryjne liposacharydy indukują syntezę G-CSF [8, 9, 10]. Istnieją doniesienia o możliwości wytwarzania przez niektóre niehematologiczne komórki nowotworowe G-CSF, a przez to indukowanie odczynu białaczkowego [11, 12].

OPIS PRZYPADKU

61-letni mężczyzna w grudniu 1998 roku, został przyjęty do Kliniki Chorób Wewnętrznych z powodu trwających od około miesiąca i nawracających kilkakrotnie krwawień z nosa. Okresowo, na skórze kończyn dolnych, pojawiały się drobne wybroczyny. W badaniu fizykalnym, stwierdzono znacznego stopnia wyniszczenie, nieliczne, drobne wylewy podskórne na obu podudziach, zażółcenie białek oraz hepatomegalię. Badania morfologiczne i biochemiczne krwi wykazały szereg nieprawidłowości (tabela I).

Tabela I.

Morfologia krwi	Hb – 13,4 g%, Eryt – 4,55 x 10 /uL, Leu – 15,1 x 10 /uL, Ht – 40%, Tr – 41,0 x 10 /uL, Ret – 54‰,
Rozmaz krwi	Blasty – 10%, P – 18%, S – 53%, Limf. – 19%, Erytbl. – 7/100
Analiza moczu	c. wł. – 1016, odczyn – kwas., białko – nb, bilirubina – 200 mg/dL, urobilinogen – (++++), Leu – nb, Eryt. – nb
Próby wątrobowe	Bilirubina – 12,6 mg% (bezp. – 9,0 mg%, pośr. – 3,6 mg%), tymol – 0,9 j
Próby nerkowe	Mocznik – 83,0 mg%, kreatynina – 1,1 mg%, kwas moczowy – 6,4 mg%
Transaminazy i fosfataza zasadowa	AlaT – 230,0 j, AspaT – 384,0 j, Fosf. zas. – 61,0 j

Tabela II.

Mielogram	Szpic bogatokomórkowy, układ erytroblastyczny i granulocytarny w depresji. Komórki blastyczne o morfologii mielomonocytoidalnej stanowią ok. 57% komórek utkania szpikowego. Dość liczne – ok. 25% składu komórkowego to nagie jądra? komórki pochodzenia pozaszpikowego?
Badanie cytochemiczne	POX – komórki blastyczne ujemne, PAS – 7% komórek blastycznych z odczynem ziarnistym, Esteraza – komórki blastyczne (++)
Badanie immunofenotypowe	CD45+ 61,6%, CD45- 33,5%, CD11c+ 21,8%, CD33+ 60,0%, CD13+ 19,7%

Badanie radiologiczne klatki piersiowej nie wykazało odchyień od normy, natomiast ultrasonografia jamy brzusznej potwierdziła stwierdzoną badaniem przedmiotowym znacznego stopnia powiększenie wątroby. Pacjenta z podejrzeniem ostrej białaczki, przeniesiono do Kliniki Hematologii. Wykonane tam badania morfologiczne, cytochemiczne oraz fenotypowe szpiku przedstawia (tabela II).

Na wykonanym powtórnie radiogramie klatki piersiowej stwierdzono w dolnym polu prawego płuca dobrze wysycony, okrągły cień. Po czterodniowym pobycie w Klinice Hematologii, pacjent zmarł w mechanizmie obrzęku płuc oraz obwodowej niewydolności krążenia. Wykonane badanie autopsyjne wykazało obecność rozsianego, anaplastycznego raka drobnokomórkowego prawego płuca z naciekaniami węzłów chłonnych wnek płucnych, przerzutami do wątroby i szpiku kostnego.

OMÓWIENIE

Opisywany przypadek przedstawia rzadko spotykany, monoblastyczny typ odczynu białaczkowego na nowotwór, którego co ciekawe, pierwotne ognisko ujawniło się znacznie później. Odczyn ten był na tyle dobitnie wyrażony, iż pierwotna diagnoza sugerowała rozpoznanie ostrej białaczki (rozpoznanie ostrej białaczki monoblastycznej wydawały się potwierdzać zarówno badania morfologiczne, cytochemiczne jak i immunofenotypowe szpiku), które zostało ostatecznie zweryfikowane w badaniu anatomopatologicznym. Dowiedziono istnienie grupy nowotworów, które poprzez sekrecję G-CSF powodują znamienny wzrost leukocytozy (jakkolwiek może być on związany również ze stymulacją przez czynniki powstające w trakcie nekrozy i/lub lizy guza) [13]. Należą do nich: rak pęcherza moczowego [14, 15], wątroby [16], *mesotelioma* [11], *glioblastoma* [17], *sarcoma* [18], rak nosogardzieli [19]. Jednocześnie stwierdzono obecność receptora dla G-CSF na powierzchni komórek raka drobnokomórkowego płuc, pęcherza moczowego a także komórek trofoblastu [20] i nabłonka naczyń [21]. W związku z tym prawie automatycznie nasuwa się sugestia, iż w niektórych przypadkach istnieje możliwość autokrynnego mechanizmu wzrostu nowotworu. Przemawia za tym fakt, iż odczyn białaczkowy zazwyczaj związany jest z agresywnym przebiegiem nowotworu i w rezultacie niepomyślnym rokowaniem, co znalazło również potwierdzenie w opisywanym przypadku [12]. Spostrzeżenia te wykorzystali w swych badaniach Tachibana i wsp., którzy w warunkach *in vitro* poddawali stymulacji komórki raka pęcherza moczowego egzogennym G-CSF. Następnie po podaniu przeciwciał anti-G-CSF stwierdzano zahamowanie ich aktywności proliferacyjnej [22]. Mimo, iż badania te mają jeszcze charakter ekperymentalny, to być może w przyszłości metoda leczenia określonej grupy nowotworów przy pomocy przeciwciał anti-G-CSF odegra istotną rolę. Jakkolwiek udział G-CSF w wywołaniu odczynu białaczkowego wydaje się być jednoznacznie określony i udowodniony, to jednak nie zawsze udaje się stwierdzić istotny wzrost stężenia tej cytokiny w surowicy krwi. Badania przeprowadzone na grupie ponad siedmiuset noworodków pozwoliły stwierdzić, iż odczyn białaczkowy może wiązać się ze wzrostem syntezy i stężenia G-CSF jedynie w szpiku kostnym. Większą jego częstotliwość spostrzeżono wśród noworodków z trisomią chro-

mosomu [23, 24, 25], a także wcześniaków których matki leczone były deksametazonem [26, 27, 28]. Leukocytoza odczynowa w przebiegu nowotworów niehematologicznych nie doprowadza do leukostazy i nie wymaga swoistego leczenia, ustępuje po leczeniu choroby zasadniczej.

PIŚMIENICTWO

1. *Krumbhar E.B.*: Leukemoid blood pictures in various clinical conditions. *Am. J. Med. Sci.*, 1926; 172: 519–533.
2. *Hill J.M., Duncan C.N.*: Leukemoid reactions. *Am. J. Med. Sci.*, 1941; 201: 847–857.
3. *Albert J., Jingco A.P.*: Leukemoid blood as a malignant sign in pertussis. *J. Phillipine Med., Assoc.* 1941; 21: 63.
4. *Welsh J.D., Denny W.F., Bird R.M.*: The incidence and significance of the leukemoid reaction in patients hospitalized with pertussis. *South Med. J.*, 1959; 52: 643.
5. *Shipp J.C., Baden H.*: Leukemoid reaction in infectious mononucleosis. An infrequent manifestation simulating leukemia. *Arch. Intern. Med.*, 1959; 104: 619.
6. *Downey H., Mckinalay C.A.*: Acute lymphadenosis compared with acute lymphatic leukemia: I Clinical study. *Arch. Intern. Med.*, 1923; 32:82.
7. *Bailie K.E.M., Inrine A.E., Bridges J.M., Mc Clure B.G.*: Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in cord nad maternal serum at delivery. *Pediatr. Res.*, 1994; 35: 164–168.
8. *Nathan D.G.*: Regulation of hematopoiesis. *Pediatr. Res.*, 1990; 27: 423–431.
9. *Schiller K.R., Liechty K.W., Whim W.L., Cristensen R.D.*: Production of granulocyte colony stimulating factor in vitro by monocytes from preterm and neonates. *Blood*, 1993; 82: 2478–2484.
10. *Ernst T.J., Ritchie A.R., Denvetril G.D., Griffin J.D.*: Regulation of granulocyte and monocyte-colony stimulating factor mRNA levels in human blood monocytes is mediated primarily at a post-transcriptional level. *J. Biol. Chem.*, 1989; 264: 5700–5703.
11. *Demetri G.J., Zenzie B.W., Rheinward J.G., Griffin J.*: Expression of colony-stimulating factors genes by normal human mesothelial cells and human malignant mesothelioma cells lines in vitro. *Blood*, 1989; 74: 940–946.
12. *Lily M.B., Devlin P.E., Devlin J.J., Rado T.A.*: Production of granulocyte colony-stimulating factor by human melanoma cell line. *Exp. Hematol.*, 1987; 15: 966–971.
13. *Clarc S.C., Karmen R.*: The human hemopoetic colony stimulating factors. *Science*; 1987, 236:129.
14. *Welte K., Platzer E., Lu, L., Gabrilove J., L., Levi E., Mertelsmann R., Moore W.A.S.*: Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1985; 82: 1526–1530.
15. *Souza L.M., Boone T.C., Gabrilove J., Lai P.H., Zsebo K.M., Murdock D.C., Chazin V.R., Bruszewski J., Lu.H., Chen K.K., Barendt J., Platzer E., Moore M.A.S., Mertelsmann R., Welte K.*: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: Effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science*, 1986; 232: 61–65.
16. *Gabrilove J., Welte K., Lu, L., Castro-Malaspina H., Moore M.A.S.*: Constitutive production of leukemia differentiation, colony-stimulating, erythroid burst-promoting and pluroipoietic factors by human hepatoma cell line:chracterization of the leukemia differentiation factor. *Blood*, 1985; 66: 407–415.
17. *Tweardy D.J., Cannizzaro L.A., Palumbo A.P., Shane S., Huebner K., Vantuinen P, Ledbetter D., Finan J.B., Nowell P.C., Rovera G.*: Molecular cloning and chracterization of a cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) from a glioblastoma multiforme cell line and localization of the G-CSF gene to chromosome band 17q21. *Oncogene Res.*, 1987; 1: 209–220.

18. *Tsuchya M., Asano S., Kaziro Y., Nagata S.*: Isolation and characterization of the cDNA for murine granulocyte colony-stimulating factor. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1986; 83:7633–7637.
19. *Nagata S., Tsuchiya M., Asano S., Kaziro Y., Yamazaki T., Yamamoto O., Hirata Y., Kubota N., Ohea M., Nomura H., Ono M.*: Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor. *Nature*, 1986; 319: 415–418.
20. *Uzumaki H., Okabe T., Sasaki N., Hagiwara K., Takaku F., Tobita M., Yasukawa K., Ito S., Umezawa Y.*: Identification and characterization of receptors for granulocyte colony-stimulating factor on human placenta and trophoblastic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1989; 86:9323–9389.
21. *Bussolino F., Wang J., M., Defilippi P., Turini F., Sanavio F., Edgell C.J.S., Aglietta M., Arese P., Mantovani A.*: Granulocyte and macrophage-colony stimulating factors induce human endothelial cells to migrate and proliferate. *Nature*, 1989; 337:471–473.
22. *Taschibana M., Miyakawa A., Tazaki H., Nakamura K., Kubo A., Hata J., Nishi T., Mano Y.*: Autocrine growth of transitional cell carcinoma of the bladder induced by granulocyte-colony stimulating factor. *Cancer Res.*, 1995; 55: 3438–3443.
23. *Eys J., Flexner J., M.*: Transient spontaneous remission: in a case of untreated congenital leukemia. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 1969; 118: 507–514.
24. *Ross J.D., Moloney W.C., Desforjes J.F.*: Ineffective regulation of granulopoiesis masquerading as congenital leukemia in a Mongoloid child. *J. Pediatr.*, 1963; 63: 1–10.
25. *Weinberg M.M., Oleinick A.*: Congenital marrow dysfunction in Down's syndrome. *J. Pediatr.*, 1970; 77: 273–279.
26. *Otero C.L., Colon C., Reynolds P., Duval-Arnold B., Golden S.M.*: Neonatal leukocytosis associated with prenatal administration of dexamethasone. *Pediatrics*. 1981; 68: 778–780.
27. *Anday E.K., Harris M.C.*: Leukemoid reaction associated with antenatal dexamethasone administration. *J. Pediatr.*, 1982; 101: 614–616.
28. *Barak M., Cohen A., Herschkoritz S.*: Total leukocyte and neutrophil count changes associated with antenatal betamethasone administration in premature infants. *Acta Pediatr.*, 1992; 81: 760–763.

SUMMARY

The term “leukemoid reaction” has been applied to extreme elevation of leukocyte count that can be confused with leukemia. The syndrome is encountered in association with severe infection or malignancy. Some data suggest that production of some tumor-related cytokines, like G-CSF, is one possible pathophysiologic mechanism underlying leukemoid reaction in cancer patients. This is frequently associated with aggressive tumor cell growth. A 61-year old man was admitted to the Hematological Department complaining of hepatomegaly, icterus and haemorrhagic diathesis. The laboratory examination showed leukocytosis $15.1 \times 10^9/\mu\text{L}$, thrombocytopenia, bilirubin elevation in the peripheral blood and serum. The presence of immature blasts cell forms in the peripheral blood smear was observed. The first X-ray chest examination did not show any pulmonary changes. On the basis of these findings this case was initially diagnosed as an acute leukemia.

