

# Białaczki przewlekłe u psów i kotów

Rafał Sapieryński

z Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Według przyjętych metod klasyfikacji, w oparciu o kryteria cytomorfologiczne, kliniczne i genetyczne choroby rozrostowe szpiku kostnego dzieli się na: **ostre białaczki szpikowe** (acute myeloid leukemia – AML), **nowotwory mieloproliferacyjne** (myeloproliferative neoplasms; dawniej białaczki przewlekłe) oraz **zespoły mielodysplastyczne** (myelodysplastic syndrome – MDS; 1, 2, 3, 4).

Dodatkowo, w obrębie szpiku kostnego pojawić się mogą nowotworowe proliferacje linii limfocytarnej – białaczki limfocytarne (lymphoid leukemia), które dzieli się na **ostre białaczki limfoblastyczne** (acute lymphoid leukemia – ALL) oraz **przewlekłe białaczki limfocytarne** (chronic lymphocytic leukemia – CLL). Zagadnienia związane z białaczkami ostrymi zostały przedstawione

w wcześniejszej publikacji, w niniejszej zostaną zaprezentowane wybrane informacje odnośnie do klasyfikacji, występowania, przebiegu i obrazu morfologicznego tych rozrostów szpiku kostnego u zwierząt, które charakteryzują się raczej przewlekłym przebiegiem klinicznym. W niniejszym opracowaniu nowotwory mieloproliferacyjne i przewlekłe białaczki limfocytarne będą określane wspólnym mianem **białaczek przewlekłych**. Klasyfikację procesów rozrostowych szpiku kostnego, z wyłączeniem ostrych białaczek zaprezentowano w **tabeli 1**.

## Rozrosty nienowotworowe szpiku kostnego

Stosunkowo częstym zjawiskiem w obrębie szpiku kostnego są nienowotworowe

zmiany rozrostowe, które najczęściej mają wtórny charakter, tzn. są wywołane różnymi procesami patologicznymi, w przebiegu których dochodzi do odczynowego rozrostu jednej lub wielu linii hematopoezy przez czynniki stymulujące proliferację komórek macierzystych i ich dojrzewanie. Stany takie są z reguły przemijające i ulegają normalizacji po zaprzestaniu działania czynnika wywołującego. Przykładowo, przejściowa hiperplazja szeregu erytroidalnego pojawia się po utracie krwi, jako wyraz zwiększonego zapotrzebowania na krwinki czerwone i ulega stłumieniu w sytuacji, gdy prawidłowa koncentracja erytrocytów zostanie przywrócona. Podstawą do stwierdzenia zmian hiperplastycznych (rozrostu) szpiku kostnego jest ustalenie, że 75% powierzchni ocenianych grudek szpikowych stanowią komórki hematopoezy, a tkanka tłuszczowa stanowi do 25% pola powierzchni grudek ocenianych pod małym powiększeniem (5). Nasilenie gęstości komórek w objętości lub powierzchni tkanki określa się w języku angielskim jako cellularity (hypocellularity w przypadku zmniejszenia oraz hypercellularity w przypadku jej

zwiększenia), odpowiednikiem tego określenia używanym przez autora jest komórkowość (odpowiednio zmniejszona lub zwiększona). **Hiperplazję linii megakariocytarnej** ustala się na podstawie stwierdzenia co najmniej 7 megakariocytów w grudce szpikowej lub polu widzenia przy małym powiększeniu mikroskopu (5, 6, 7). **Rozrost linii erytroidalnej** ustala się, gdy komórkowość szpiku jest prawidłowa lub zwiększona, liczba neutrofilów we krwi obwodowej jest prawidłowa lub zwiększona, stosunek linii mieloidalnej do erytroidalnej (M:E) poniżej 0,75:1, a rubiblasty (proerytroblasty) i prorubicyty (erytroblasty zasadochłonne) stanowią powyżej 5% komórek jądrzastych szpiku kostnego (5, 6, 7, 8). Rozrost erytroidalny jest najczęściej konsekwencją utraty krwi lub erytrocytów (krwotok lub hemoliza), niedoborów żelaza, niedoborów kwasu foliowego, może też towarzyszyć chorobom mieloproliferacyjnym i dysplastycznym szpiku kostnego (8). **Rozrost linii granulocytarnej** ustala się, gdy komórkowość szpiku jest prawidłowa lub zwiększona, hematokryt jest prawidłowy lub zwiększony, stosunek (M:E) powyżej 2,5:1, a mieloblasty i promielocyty stanowią powyżej 5% komórek jądrzastych szpiku kostnego (5, 6, 7, 8). Do najpowszechniejszych przyczyn odczynowego rozrostu granulocytów zalicza się choroby zapalne (najczęściej o charakterze bakteryjnym), procesy związane z nadaktywnością układu immunologicznego lub przebiegające z uszkodzeniem tkanek, może też on towarzyszyć nowotworom jako zespół paraneoplastyczny (jako odpowiedź szpiku kostnego na czynniki wzrostowe produkowane przez komórki nowotworowe) czy zakażeniom FeLV i FIV u kotów (8). Rozrost linii granulocytarnej może być przyczyną reakcji białaczkowatej granulocytarnej, niekiedy o znacznym nasileniu, co czyni ją trudną lub wręcz niemożliwą do jednoznacznego odróżnienia od przewlekłej białaczki szpikowej (patrz **ramka 1**).

#### Ramka 1. Reakcja białaczkowata u suki z rozsianym gruczolakorakiem sutka

Pies, mieszaniec, samica, w wieku około 13 lat, została doprowadzona do lecznicy z powodu utrzymujących się od kilku dni nieswoistych objawów klinicznych, takich jak zmniejszenie apetytu, osłabienie, utrata masy ciała. Z wywiadu wynikało, że przed kilkoma miesiącami usunięto u niej duży guz sutka, rozpoznany w badaniu histopatologicznym jako rak gruczołowy prosty II stopnia złośliwości histologicznej. W czasie badania klinicznego nie stwierdzono istotnych odchyleń od stanu prawidłowego, oprócz bladeści błon śluzowych. Pobrano krew

do badania biochemicznego i morfologicznego, które wykazały łagodny wzrost aktywności ALT, AP, niedokrwistość łagodnego stopnia oraz znacznego stopnia leukocytozę (146 G/l) wynikającą z neutrofilii (92% leukocytów krwi obwodowej) i łagodną trombocytozę (562 G/l). Po 2 dniach u pacjenta pojawiła się duszność, wykonano badanie RTG klatki piersiowej, które ujawniło obecność licznych drobnych zmian guzkowatych rozsianych w całych płucach, co w kontekście informacji o usuniętym wcześniej guzie sutka wskazywało na rozsiany przerzutowy proces nowotworowy (**ryc. 1**). W związku z pogarszającym się stanem pacjenta oraz w kontekście wyników przeprowadzonych badań na życzenie właściciela dokonano eutanazji psa. Wykonano sekcję zwłok, która ujawniła mnogie ogniska nowotworowe w mięszu płuc (rozpoznane histologicznie jako ogniska przerzutowe gruczolakoraka; **rycina 2 i 3A**) i splenomegalię (w obrazie histologicznym stwierdzono znaczną hematopoezę trójliniową głównie linii mieloidalnej). W naczyniach krwionośnych różnych narządów obserwowano bardzo liczne leukocyty, głównie neutrofile (**ryc. 3B**). Na podstawie wyników przeprowadzonych badań postawiono rozpoznanie **reakcji białaczkowatej granulocytarnej w przebiegu rozsianego gruczolakoraka sutka u suki**.

#### Nowotwory mieloproliferacyjne

Nowotwory mieloproliferacyjne (zespoły mieloproliferacyjne, dawniej przewlekłe białaczki szpikowe) to nowotworowe, klonalne rozrosty komórek szpiku kostnego wynikające z mutacji w obrębie komórek

#### Chronic leukemias in dog and cat

Sapierzyński R., Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

This article aims at the presentation of chronic leukemias in dog and cat. Progressive, malignant diseases of bone marrow are classified into acute leukemias, myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic syndromes. Myeloproliferative neoplasms together with chronic lymphocytic lymphomas are described as chronic lymphomas. Their growth is characterized with slow or indolent clinical course and elevated number of normally looking mature cells in peripheral blood. Polycythemia vera, essential thrombocytosis and chronic myelogenous leukemia originate from myeloid lineage of bone marrow, whereas chronic lymphocytic leukemia originates from lymphoid lineage of bone marrow or spleen. Diagnosis seems to be easy, but it commonly requires numerous additional diagnostic tests, together with careful assessment of clinical data and sequential blood analysis, accompanied by repeated bone marrow examination. Gradual weight loss and diminished physical activity are typically observed in more advanced cases. Signs also include fever and abdominal ultrasonography commonly reveal hepato- and splenomegaly with mild lymphadenopathy in affected dogs and cats.

**Keywords:** bone marrow, chronic leukemia, myelofibrosis, polycythemia vera, dog, cat.

pnia, które proliferują i różnicują się w kierunku w pełni dojrzałych komórek krwi (4). Konsekwencją owego rozrostu jest nagromadzenie dojrzałych krwinek nie tylko we krwi obwodowej, ale także często w narządach wewnętrznych i mikrokrążeniu, co może zaburzać pracę narządów

**Tabela 1.** Klasyfikacja chorób proliferacyjnych szpiku kostnego (w oparciu o 2, 3, 4, 5)

**Odczynowe rozrosty szpiku kostnego** – poniżej 6% wszystkich komórek jądrzastych stanowią blasty, liczba komórek dojrzałych we krwi podwyższona

Rozrost mieloidalny  
Rozrost erytroidalny  
Rozrost megakariocytarnej

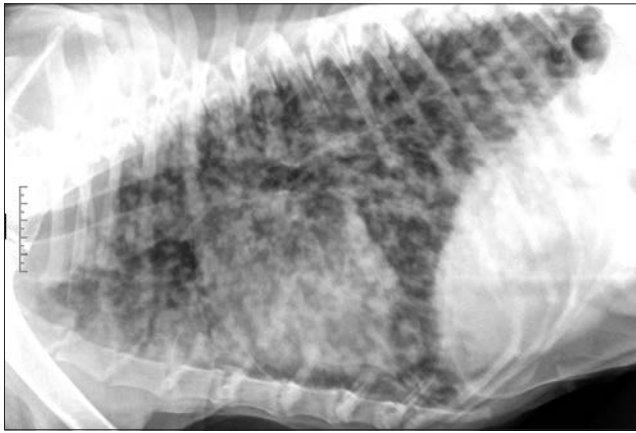
**Zespoły mielodysplastyczne** (myelodysplastic syndromes) – komórki blastyczne stanowią od 5 do 20% komórek jądrzastych szpiku kostnego, wyraźne zmiany dysplastyczne komórek krwi, utrzymująca się cytopenia, możliwe włóknienie szpiku kostnego

**Nowotwory mieloproliferacyjne** (myeloproliferative neoplasms, MPN) – dawniej **przewlekłe białaczki szpikowe** – komórki blastyczne stanowią do 5% komórek jądrzastych szpiku kostnego, wyraźny wzrost liczby prawidłowo wyglądających krwinek we krwi obwodowej

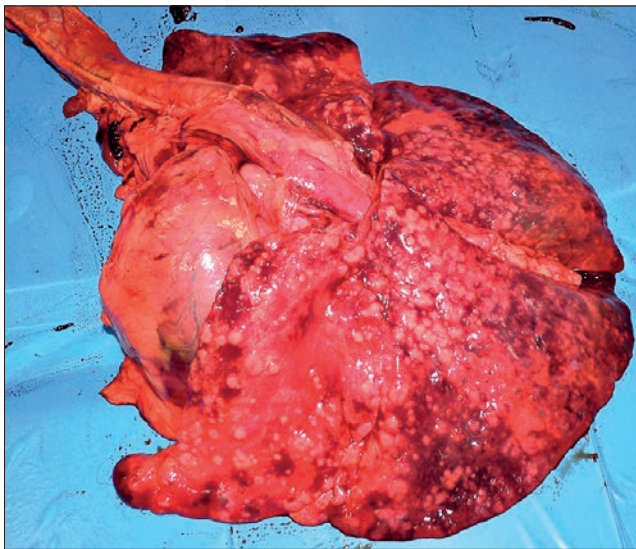
CML/ CNL	Przewlekła białaczka szpikowa/neutrofilowa (chronic myeloid/neutrophilic leukemia, chronic myelogenous leukemia)
CMoL	Przewlekła białaczka monocytarna (chronic monocytic leukemia)
ET	Przewlekła białaczka mielomonocytarna (chronic myelomonocytic leukemia)
PV	Płytkowica/Trombocytoza samoistna (megakariocytic myelosis/essential thrombocythemia)
CIMF	Czerwieńca prawdziwa (polycythemia vera)
	Przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku (chronic idiopathic myelofibrosis; mielofibroza)

**Białaczka mastocytarnej** – mast cell leukemia, pierwotna mastocytoza – nowotworowa proliferacja nowotworowych komórek tucznych z zajęciem krwi obwodowej i szpiku kostnego

**Przewlekłe białaczki limfocytarnej** – chronic lymphocytic leukemia (CLL)



**Ryc. 1.** Obraz rentgenowski klatki piersiowej suki z mnogimi przerzutami guza sutka usuniętego kilka miesięcy wcześniej



**Ryc. 2.** Obraz sekcyjny płuc suki z ryciny 1 - widoczne mnogie drobne ogniska przerzutowe gruczolakoraka rozsiane w całych płucach

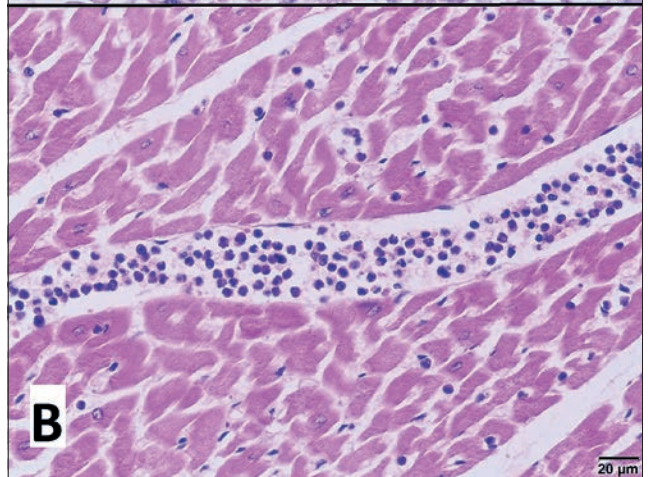
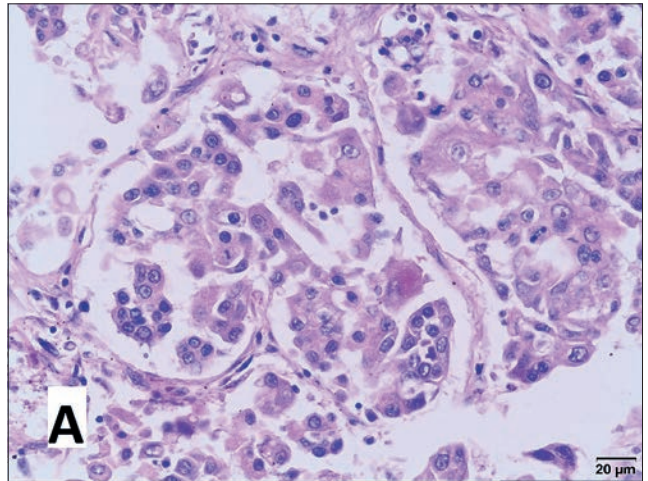
oraz krążenie krwi w drobnych naczyniach włosowatych. W niektórych przypadkach białaczek przewlekłych z czasem może dochodzić do zaburzeń dojrzewania komórek nowotworowych, co skutkuje pojawieniem się coraz wyższego odsetka krwinek młodocianych, a sam proces postępuje w kierunku rozrostu o cechach białaczki ostrej (**przełom blastyczny**). Jest wysoce prawdopodobne, że istotą choroby nie jest nadmierna, przyspieszona proliferacja komórek (aktywność proliferacyjna rozrostu jest zazwyczaj niska), a raczej brak czynników hamujących taką proliferację, wobec czego komórki mnożą się pomimo braku zapotrzebowania na nie (4).

Komórki przewlekłych rozrostów szpikowych wykazują prawidłową morfologię lub też widoczne mogą w nich być łagodnego lub umiarkowanego stopnia zmiany dysplastyczne, co wydaje się pomocne w określeniu rozpoznania, jednak podobne zmiany mogą też pojawić się w komórkach w trakcie odczynowych rozrostów poszczególnych komórek hematopojezy (2, 4, 9). Z tego względu określenie jednoznacznego

rozpoznania przewlekłej białaczki szpikowej bez względu na jej podtyp stanowi poważne wyzwanie i wymaga poszukiwania i wykluczenia wszelkich możliwych przyczyn wtórnych rozrostów linii erytroidalnej, megakariocytarnej, granulocytarnej i monocytarnej.

Według ostatniego wydania podręcznika onkologii weterynaryjnej (4) rozpoznanie przewlekłych białaczek szpikowych stawia się na podstawie stwierdzenia przewlekłe utrzymującego się znacznego wzrostu liczby komórek danego szeregu hematopojezy, przy jednoczesnym wykluczeniu wszystkich możliwych przyczyn takiego stanu, co istotne – bez potrzeby wykonywania jakichś dodatkowych specyficznych testów komórek stwierdzonego rozrostu.

Przewlekłe białaczki szpikowe występują u zwierząt bardzo rzadko, w jednym z badań na 67 psów z różnymi typami nowotworowych rozrostów szpiku kostnego

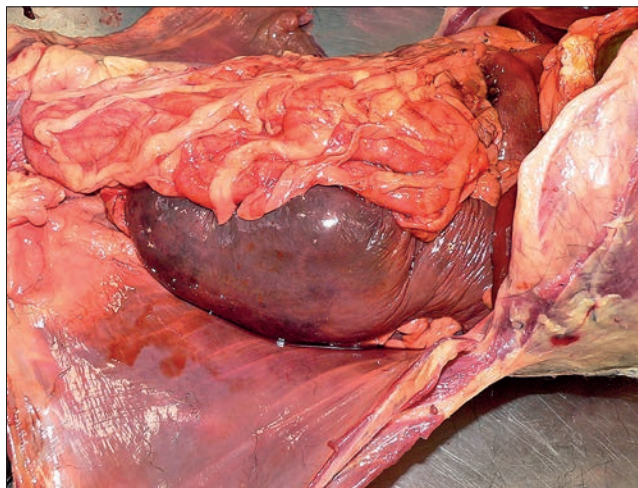


**Ryc. 3.** Obraz mikroskopowy wycinków wybranych narządów suki z ryciny 1 i 2.

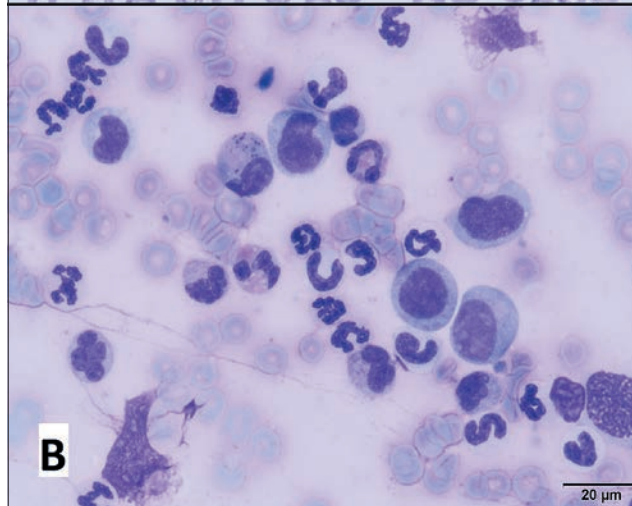
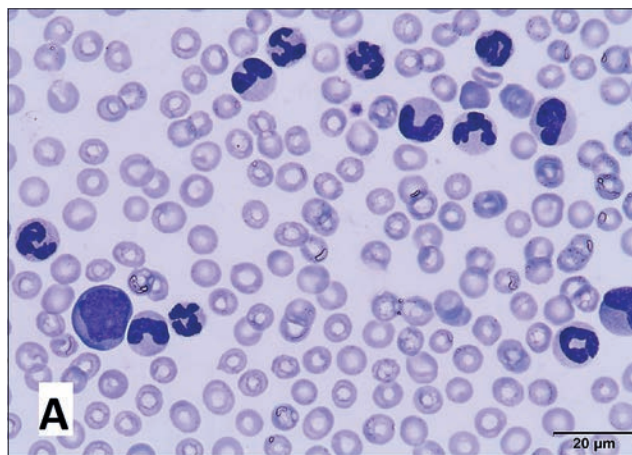
A - wycinek płuc przedstawiający ognisko przerzutu gruczolakoraka sutka do płuc - widoczne liczne komórki nowotworowe wypełniające światło pęcherzyków płucnych. B - wycinek serca - rycinę przedstawiono dla zaprezentowania bardzo licznych neutrofilów w naczyniu żylnym serca. Barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 200×

nie zaobserwowano ani jednego przypadku MPN, w innym badaniu przypadki przewlekłej białaczki szpikowej stanowiły 0,3% wszystkich nieprawidłowości stwierdzonych w szpiku kostnym u psów, niecałe 4% wszystkich białaczek i 28% białaczek przewlekłych (5, 7, 10). Nowotwory mieloproliferacyjne charakteryzuje stosunkowo długi okres, w którym objawy kliniczne nie występują, jednak w przypadkach bardziej zaawansowanych pojawiają się niespecyficzne objawy kliniczne, takie jak brak apetytu czy utrata masy ciała, a badanie kliniczne i wyniki badań obrazowych często wskazują na splenomegalię i hepatomegalię. Ogólnie rokowanie w przypadku przewlekłych białaczek szpikowych u zwierząt jest korzystne do ostrożnego, a czasy przeżycia pacjentów nieleczonych lub poddanych leczeniu wspomagającemu wynoszą niekiedy kilka lat (9, 11). W zależności od tego, której linii komórkowej dotyczy rozrost nowotworowy mieloproliferacyjny klasyfikuje się na typy opisane poniżej.

**Przewlekła białaczka szpikowa/granulocytarne** (przewlekła białaczka



**Ryc. 4.** Obraz sekcyjny śledziony psa (sznaucaer średni, samica, w wieku 7,5 roku) z przewleklą białaczką szpikową. W tym przypadku leukocytoza (w granicach 120-150 G/L) utrzymywała się około 6 miesięcy, wykonane u pacjenta badanie cytologiczne szpiku kostnego wskazywało na obraz typowy dla CML



**Ryc. 5.** Obraz cytologiczny przewlekłej białaczki szpikowej u psa.

A – obraz cytologiczny krwi obwodowej – oprócz erytrocytów widać liczne granulocyty na różnych etapach różnicowania, począwszy od mieloblasta (największa komórka po stronie lewej, z widocznymi jąderkami), a także neutrofile pałeczkowate i segmentowane. B – obraz cytologiczny szpiku kostnego – wszystkie komórki należą do szeregu granulocytnego, z widocznymi mieloblastami oraz bardziej dojrzałymi formami (mielocyty, neutrofile pałeczkowate i segmentowane).

Barwienie odczynnikiem Giemsy, powiększenie 400×

szpikowa z dominacją neutrofilów) jest rozrostem nowotworowym, w czasie którego dochodzi do klonalnego rozrostu komórek szpiku kostnego, ze znaczną przewagą linii granulocytną i z nagromadzenia w szpiku kostnym oraz we krwi obwodowej dojrzałych form neutrofilów. U ludzi w praktycznie każdym przypadku stwierdza się specyficzną aberrację chromosomalną, tzw. chromosom Filadelfia (patologiczny gen fuzyjny), czemu towarzyszy wzrost aktywności kinazy tyrozynowej (4). Przewleklą białaczką granulocytarną występuje u zwierząt rzadko, chorują zazwyczaj osobniki starsze lub w podeszłym wieku, bez określonej predyspozycji płciowej lub dotyczącej rasy (11). Klinicznie obserwuje się niespecyficzne objawy (utrata masy ciała, zmniejszenie apetytu, osłabienie), których początek właściciel zauważył kilka miesięcy wcześniej i albo je lekceważył, lub też w trakcie wizyt w lecznicy nie dało się ich wyjaśnić w toku podstawowych testów diagnostycznych. Badanie kliniczne najczęściej ujawnia błądność błon śluzowych, powiększenie śledziony i wątroby, rzadziej węzłów chłonnych (**ryc. 4**; 2). W części przypadków podejrzenie CML stawia się na podstawie badania morfologicznego krwi obwodowej pobranej w trakcie okresowej lub przedoperacyjnej kontroli stanu ogólnego pacjenta.

W badaniu morfologicznym krwi pacjentów z CML stwierdza się znaczny wzrost (około 5–10-krotny) liczby leukocytów – neutrofilów, a w niektórych przypadkach także eozynofiliów i bazofilów, z których zdecydowana większość jest komórkami dojrzałymi, jednak mniej dojrzałe formy (metamielocyty, promielocyty i mieloblasty) tych komórek także się obserwuje (**ryc. 5A**; 2, 11). Szpik kostny jest bogatokomórkowy, ze znaczną przewagą linii mieloidalnej (nawet do 90% wszystkich komórek jądrzastych szpiku; **ryc. 5B**), stłumieniem erythropoezy i często zwiększeniem odsetka megakariocytów (11). Komórki nowotworowe wykazują cechy dysgranulopoezy, takie jak pierścieniowaty kształt jądra komórkowego, hipersegmentacja lub hiposegmentacja jąder komórkowych, wzrost zasadochłonności cytoplazmy, obecność wyraźnych ziarnistości azurofilnych, a także obecność olbrzymich form komórek szeregu granulopoezy. Badanie histopatologiczne wycinków zajętych narządów często wykazuje masywne zajęcie szpiku kostnego, śledziony i wątroby przez dojrzałe neutrofile. W rozpoznaniu różnicowym CML niezwykle istotne jest odróżnienie jej od znacznej leukocytozy/neutrofilii w przebiegu reakcji białaczkowatej, bowiem w przypadku tej drugiej zarówno obraz cytologiczny krwi i szpiku

oraz nasilenie neutrofilii mogą przybierać formy ekstremalne. Konieczne jest w takiej sytuacji wykluczenie wszelkich możliwych przyczyn, które mogą doprowadzić do znacznego pobudzenia mielopoezy zarówno w szpiku kostnym, jak i w narządach, np. w śledzionie.

Przewleklą białaczką granulocytarną może przybierać formę: przewlekłej białaczki bazofilowej (opisano pojedyncze przypadki tej białaczki u zwierząt) lub przewlekłej białaczki eozynofilowej, z nowotworową proliferacją odpowiedniej linii granulocytów. W przypadku **przewlekłej białaczki eozynofilowej (CML-Eo)** we krwi obwodowej stwierdza się znacznego stopnia eozynofilię, z dominacją dojrzałych, morfologicznie prawidłowych granulocytów kwasochłonnych i minimalnym wzrostem odsetka blastycznych komórek tego szeregu w szpiku kostnym (12). Obie powyższe formy opisuje się bardzo rzadko u psów i u kotów, wydaje się też, że CML-Eo występuje częściej u kotów niż u psów (12). Odróżnianie tych dwóch form przewlekłych białaczek granulocytarnych od odczynowej bazofilii i eozynofilii, a szczególnie zespołem hipereozynofilowym, może być bardzo trudne, co więcej: według niektórych autorów zespół hipereozynofilowy może być specyficzną formą CML-Eo (4, 12). Brak lub

obecność niedojrzałych eozynofiliów jest rzadko obserwowana w zespole hiper-eozynofilowym i odczynowej eozynofilii, dodatkowo u kotów z nienowotworowym rozrostem hematokryt jest zazwyczaj wyższy niż u pacjentów z białaczką eozynofilową (12). Odczynowa eozynofilia pojawia się najczęściej jako konsekwencja chorób o podłożu pasożytniczym lub alergicznym, może towarzyszyć rozrostowi nowotworowemu (jako zespół paraneoplastyczny towarzyszy guzowi z komórek tłuszczowych, chłoniakowi T-komórkowemu, niektórym rakom), a także zespołom związanym z naciekami eozynofilowymi w narządach (zespół ziarniniaka eozynofilowego, eozynofilowe zapalenie jelit), dlatego też zanim rozpozna się CML-Eo, wszystkie potencjalne przyczyny wtórnej eozynofilii powinny być wykluczone. Jak dotąd nie wykazano jednoznacznego związku pomiędzy przewlekłą białaczką eozynofilową i zakażeniem FeLV u kotów, chociaż takie przypadki opisywano w literaturze (2, 12). W przypadkach CML-Eo obserwuje się obfite nacieki z komórek szeregu eozynofilowego w szpiku

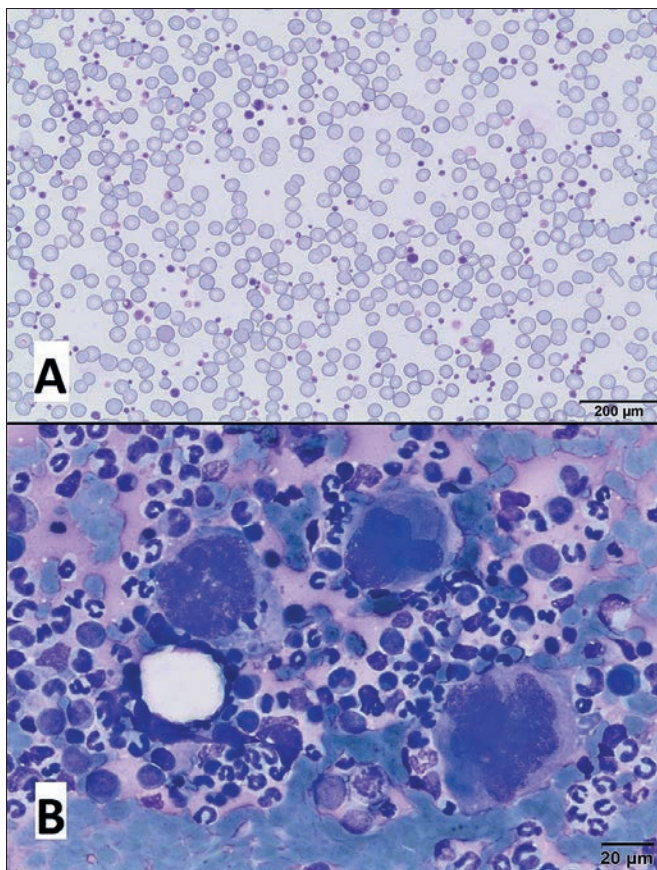
kostnym, śledzionie, wątrobie i węzłach chłonnych krezkowych.

Specyficzną formą złośliwego nowotworu wywodzącego się z prekursorów granulocytów i monocytów jest **mięsak granulocytarny** (zieleniak – *chloroma*), nowotwór ten zlokalizowany jest poza szpikiem kostnym (13). Inną rzadką formą przewlekłej białaczki jest **przewlekła białaczka mielomonocytoza** (chronic myelomonocytic leukemia, CMMoL), która charakteryzuje się proliferacją głównie linii monocytowej we krwi i szpiku, ze współistniejącymi zmianami dysplastycznymi komórek układu krwiotwórczego (dlatego też w niektórych opracowaniach CMMoL zalicza się do zespołów mielodysplastycznych). W literaturze weterynaryjnej opisano nieliczne przypadki tego typu białaczki, przykładowo u rocznego kota ze współistniejącym zakażeniem FeLV (9).

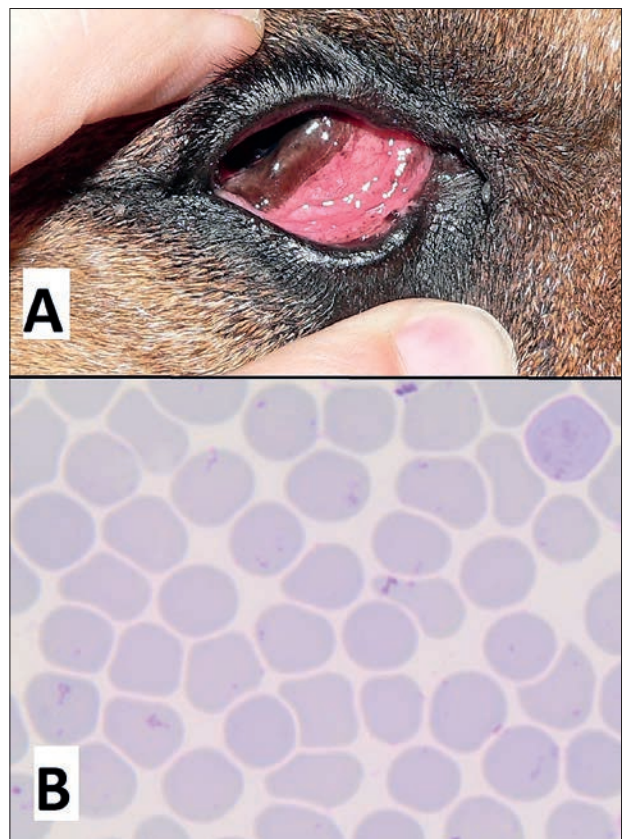
Przewlekły nowotworowy rozrost linii megakariocytarnej (płytkowej) w szpiku kostnym określa się mianem **trombocytozy samoistnej** (płytkowica samoistna, nadpłytkowość samoistna, megakariocytowa myelosis/essential thrombocythemia).

Płytkowicę rozpoznaje się rzadko u psów i kotów, zazwyczaj dotyczy osobników starszych, bez predylekcji związanej z płcią lub rasą (4, 6, 7). Na czoło objawów klinicznych wysuwają się te, które są wynikiem zaburzenia krążenia krwi w drobnych naczyniach krwionośnych, takie jak wybroczynowość, krwotoki z nosa lub zakrzepica, która może prowadzić do zmian niedokrwiennie-martwiczych, szczególnie obwodowych części ciała (martwica końcówki języka, palców czy wierzchołków małżowin usznych). Skłonność do skazy krwotocznej jest wynikiem upośledzenia funkcji płytek krwi, co przejawia się wydłużeniem czasu krwawienia (14).

Podstawowym parametrem, który nasuwa podejrzenie płytkowicy, jest stale utrzymująca się trombocytoza (z reguły powyżej 1000 G/l; u ludzi 600 G/l; 14), z obecnością płytek krwi o nieprawidłowej morfologii – zaburzenia wielkości i kształtu trombocytów, zaburzenia ich uziarninowania (zazwyczaj degranulacja) oraz ze wzrostem bazofilii cytoplazmy (**ryc. 6A**; 2, 4). Dodatkowo we krwi możliwa jest obecność nietypowych form leukocytów, głównie promielocytów



**Ryc. 6.** Obraz cytologiczny nadpłytkowości samoistnej u psa – we krwi stwierdzono niedokrwistość (liczba erytrocytów 3,8 T/l; Ht 23,8), leukocytozę (liczba leukocytów 20,7 G/l) wynikającą z neutrofilii (neutrofile stanowiły 94% wszystkich leukocytów) i znaczną trombocytozę (liczba płytek krwi 2039 G/l). A – obraz krwi obwodowej przedstawia wzrost liczby płytek krwi oraz ich znaczną anizocytozę (powiększenie 100×). B – obraz szpiku kostnego, widoczna przewaga szeregu granulocytarnego oraz trzy atypowe megakariocyty. Barwienie odczynikiem Giemsa, powiększenie 400×



**Ryc. 7.** Przypadek czerwienicy prawdziwej u psa. A – spojówka psa z czerwienicą prawdziwą; w badaniach hematologicznych stwierdzono nadkrwistość (w zależności od badania: liczba erytrocytów 13,3–14,2 T/l, stężenie hemoglobiny 26,9–27,2 g/dl, hematokryt 65–70), leukocytozę (15,2–31,3 G/l), ciśnienie parcjalne tlenu było prawidłowe, badanie kliniczne, badania obrazowe (USG jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej) nie ujawniły możliwych przyczyn wtórnej czerwienicy. B – obraz morfologiczny krwinek czerwonych – widoczna jedynie minimalna anizocytoza; barwienie odczynikiem Giemsa, powiększenie 1000×

i megakariocytów (głównie mikromegakariocyty o postrzępionych brzegach oraz z nieprawidłowym podziałem na płyty). W szpiku kostnym stwierdza się wzrost odsetka megakariocytów, które wykazują prawidłową lub nieprawidłową morfologię – zazwyczaj są większe niż megakariocyty prawidłowe (ryc. 6B). Notowano przypadki transformacji szpikowicy do ostrej białaczki megakarioblastycznej, dlatego też u pacjentów z tym rozpoznaniem powinno się wykonywać okresowe badania kontrolne szpiku kostnego (4). W rozpoznaniu różnicowym trombocytozy samoistnej należy wykluczyć wszystkie możliwe przyczyny odczynowego wzrostu liczby trombocytów, takie jak odczyn zapalny, zakażenia, niedobór żelaza (2).

**Czerwienica prawdziwa** (nadkrwistość prawdziwa, *polycythemia vera*, PV) charakteryzuje się autonomiczną, niekontrolowaną przez erytropoetynę i nieuzasadnioną zapotrzebowaniem nadprodukcją erytrocytów. Ten typ czerwienicy jest rozrostem nowotworowym, dlatego też jest określaną mianem czerwienicy pierwotnej, dla odróżnienia od czerwienicy wtórnej, która jest najczęściej wynikiem zwiększonego, zapotrzebowania organizmu na czerwone krwinki. Ta druga sytuacja bywa wynikiem zmniejszenia utlenowania krwi, np. w wyniku przewlekłego niedotlenienia (przebywanie na dużych wysokościach, gdzie ciśnienie parcjalne tlenu jest obniżone), zmniejszenia powietrzności płuc (np. zapalenie śródmiąższowe płuc), ale też może być spowodowana nadprodukcją erytrocytów w przebiegu raka nerki, który produkuje erytropoetynę. Do innych przyczyn, które trzeba uwzględnić w diagnostyce różnicowej czerwienicy prawdziwej, należy pseudoczerwienica (pseudonadkrwistość, czerwienica rzekoma), która jest wynikiem zmniejszenia objętości osocza (odwodnienie), przy prawidłowej liczbie erytrocytów (dochodzi wtedy do „zagęszczenia krwi” i wzrostu wartości hematokrytu). Czerwienica prawdziwa jest rzadkim nowotworem, nieliczne przypadki opisano u psów i kotów (4, 7). PV jest chorobą o powolnym przebiegu, najczęściej niedającą wyraźnych objawów klinicznych, chociaż w części przypadków widoczne jest zaczerwienienie błon śluzowych (ryc. 7A), a u ludzi (a być może też i u zwierząt) także zaburzenia widzenia, szum w uszach, bóle i zawroty głowy (14). Obserwowane nieprawidłowości są wynikiem zwiększenia lepkości krwi oraz zaburzeń przepływu w mikrokrążeniu (zakrzepica, krwotoki miąższowe, zaburzenia perfuzji tkanek).

Podstawą rozpoznania czerwienicy prawdziwej jest stwierdzenie utrzymującego się wzrostu wartości hematokrytu oraz masy erytrocytów powyżej wartości referencyjnych (przykładowo wartość hematokrytu u psów z czerwienicą waha się

w granicach 65–82%), przy czym istotne jest wykluczenie stanów przebiegających ze zmniejszeniem objętości osocza (z powodu wymiotów, biegunki, braku dostępu do wody). W przypadku czerwienicy prawdziwej stężenie tlenu we krwi tętnicznej jest prawidłowe (może być podwyższone), a stężenie erytropoetyny jest w normie lub obniżone (4, 7). Morfologicznie erytrocyty są najczęściej prawidłowe, chociaż możliwe jest występowanie mikrocytozy albo łagodnej anizopoikilocytozy (ryc. 7B), a także łagodnej anizocytozy płytkowej. Badanie cytologiczne szpiku kostnego rzadko ma znaczenie pomocnicze, bowiem zarówno odsetek, jak i morfologia komórek linii erytroidalnej są najczęściej prawidłowe, chociaż przypadki przebiegające z łagodnym rozrostem tej linii też mogą być obserwowane (14).

Oprócz komórek hematopojezy oraz tkanki tłuszczowej szpik kostny zawieszony jest na łącznotkankowym rusztowaniu, utworzonym z fibroblastów oraz macierzy pozakomórkowej. Z reguły ten komponent szpiku pozostaje stabilny, jednak w niektórych przypadkach ulega pobudzeniu, zwiększając swoją masę. Zwłóknienie szpiku kostnego polega na niepohamowanej proliferacji fibroblastów i wzroście objętości tkanki łącznej włóknistej (odkładanie włókien kolagenowych, retikuliny i innych białek macierzy pozakomórkowej) w omawianej lokalizacji. Co istotne, należy odróżnić zwłóknienie pierwotne (**idiopatyczne zwłóknienie szpiku kostnego** jako typu przewlekłej białaczki) od zwłóknienia wtórnego do innych chorób szpiku kostnego (pojawia się najczęściej w przebiegu białaczek ostrych i przewlekłych, zespołach mielodysplastycznych, chorobach autoimmunologicznych, zapalnych, martwicy szpiku kostnego, zakażeniach FeLV czy przy uszkodzeniach polekowych lub po naswietlaniu; 4, 15, 16). Idiopatyczne zwłóknienie szpiku kostnego jest u zwierząt obserwowane niezwykle rzadko (w jednym z badań tylko w 1 na 19 badanych przypadków zwłóknienia szpiku u psów miało charakter pierwotny; 7, 15). Wydaje się, że proces zwłóknienia pojawia się jako konsekwencja stymulacji aktywności fibroblastów szpiku kostnego cytokinami (trombopoetyna, inhibitory kolagenazy, TGF-beta, PDGF, EGF) uwalnianymi przez dysplastyczne megakariocyty lub płytki krwi.

W badaniu cytologicznym szpiku kostnego objętego zwłóknieniem pierwotnym często obraz sugeruje hipoplazję lub aplazję szpiku lub też preparaty określa się jako złej/niedostatecznej jakości, tzw. dry tap (nieliczne erytrocyty, komórki tłuszczowe, nieliczne komórki hematopojezy; 4, 16). Dlatego też w przypadkach, w których biopsja cienkoigłowa szpiku nie dostarcza dostatecznego materiału komórkowego, a w szczególności gdy biopsje wykonywano kilkukrotnie,

należy w rozpoznaniu różnicowym uwzględnić zwłóknienie szpiku. Powyższe występuje pomimo faktu, że szpik jest zazwyczaj bogatą komórkową, bowiem charakteryzuje się rozrostem linii erytroidalnej, mieloidalnej oraz megakariocytarnej z obecnością dysplastycznych megakariocytów, jednakże rozrastająca się bogata we włókna tkanka łączna uniemożliwia zluszczenie się tych komórek i ich aspirację w czasie biopsji – szpik o dużej spoistości. Dlatego też u takich pacjentów wymagane jest badanie histopatologiczne biopsji gruboigłowej. W badaniu histopatologicznym stwierdza się mniej lub silniej wyrażone zwłóknienie (pasma tkanki łącznej włóknistej), zanik tkanki tłuszczowej oraz skupiska komórek trójliniowej hematopojezy, chociaż w najbardziej skrajnych przypadkach produkcja krwinek może być znacznie stłumiona (8). Zmianom w szpiku kostnym typowo towarzyszy wieloogniskowa hematopoeza pozaszpikowa, głównie w obrębie śledziony, wątroby, węzłów chłonnych, ale także i w innych lokalizacjach (płuca, jądra, otrzewna; 16).

## Białaczka mastocytarna

**Białaczka mastocytarna** (mast cell leukemia, pierwotna mastocytoza) jest nowotworowym rozrostem mastocytów, wywodzącym się z komórek macierzystych szpiku kostnego, które uległy transformacji nowotworowej i różnicują się w kierunku komórek tucznych – jedynie takie przypadki można utożsamiać z prawdziwą białaczką (4). W przypadkach takich oprócz licznych dojrzałych mastocytów w szpiku kostnym i krwi obwodowej obserwuje się nacieki tych komórek w narządach wewnętrznych. Możliwą konsekwencją białaczki mastocytarnej mogą być wynikające z aktywności wydzielniczej mastocytów (wydzielają duże ilości histaminy) przewlekłe fusowate wymioty spowodowane owrzodzeniem żołądka (4). Jednak należy mieć na uwadze fakt, że obecność nowotworowych mastocytów we krwi obwodowej lub/i szpiku kostnym u zwierząt jest częściej konsekwencją rozsiewu procesu nowotworowego z ogniska pierwotnego zlokalizowanego poza szpikiem kostnym, np. w skórze i tkance podskórnej u psów – w tym przypadku należy mówić o obrazie białaczkowym w przebiegu guza z komórek tucznych. Z kolei u kotów miejscem wyjścia rozrostu jest często śledziona i chociaż szpik kostny i krew są zajęte w mniejszym stopniu, to jednak takie przypadki winny być zaliczane do grupy chorób mieloproliferacyjnych (4).

## Przewlekłe białaczki limfocytarne

Chociaż generalnie nie występują często, to przewlekłe białaczki limfocytarne

(CLL) stanowią najpowszechniejszą grupę przewlekłych rozrostów wywodzących się ze szpiku kostnego u psów, w jednym z badań przeprowadzonych u 67 psów CLL stanowią 17 rozpoznanych przypadków (około 25%) spośród różnych typów białaczek, w innym badaniu prawie 50% przewlekłych białaczek u psów stanowiły CLL (2, 4, 5, 7, 10). Dodatkowo, w innym badaniu obejmującym około 145 białaczek u psów, CLL stanowiły aż 42% przypadków, dlatego autorzy tej pracy konkludują, że CLL to najpowszechniejszy typ białaczek u psów w ogóle (17). U psów częściej CLL wywodzi się z limfocytów T, rzadziej z limfocytów B, najrzadszą postacią jest białaczka z komórek NK, z kolei u kotów zdecydowanie dominują białaczki T-komórkowe (10, 18). W dużych badaniach obejmujących 61 przypadków CLL u psów najpowszechniejszą formą była białaczka z limfocytów T (89%), przy czym w większości przypadków nowotwór wywodził się z dużych ziarnistych limfocytów (limfocyty supresorowe o immunofenotypie CD3+/CD4-/CD8+; 80% przypadków), zdecydowanie rzadziej rozpoznawano białaczkę z limfocytów B (11,5%; 17). Wydaje się, że CLL z komórek B wywodzą się ze szpiku kostnego, z kolei białaczki przewlekłe o immunofenotypie T powstają w śledzionie, a zajęcie szpiku kostnego i krwi obwodowej jest zjawiskiem wtórnym (4).

CLL są zdecydowanie rzadziej rozpoznawane u kotów, w jednym z badań CLL stanowiły jedynie 1,7% spośród 602 różnego typu rozrostów limfocytarnych (19, 20). U kotów limfocytoza we krwi obwodowej jest najczęściej wynikiem choroby nienowotworowej, głównie niedokrwistości tła immunologicznego (21). Wydaje się, że zakażenie wirusem białaczki kotów nie ma bezpośredniego związku z rozwojem przewlekłej białaczki limfocytarnej, chociaż w jednym badaniu stwierdzono współistnienie CLL u kota z zakażeniem FeLV (4, 20, 21, 22). Przewlekła białaczka limfocytna u kotów wywodzi się najczęściej z limfocytów T (zazwyczaj limfocytów T pomocniczych – CD3+/CD4+/CD8-), białaczki B-komórkowe obserwuje się zdecydowanie rzadko (20, 23). W przypadkach CLL u ludzi obserwuje się niekiedy transformację blastyczną, czyli transformację białaczki przewlekłej limfocytarnej w ostrą białaczkę limfoblastyczną, u zwierząt taka możliwość nie została jednoznacznie potwierdzona (4).

Nie wykazano jak dotąd predyspozycji płciowej (choć CLL występują nieco częściej u suk) lub rasowej do występowania CLL u psów i kotów (4, 10, 17). Co interesujące, średnia wieku psów z rozpoznaną przewlekłą białaczką limfocytną wynosi 8–10 lat i nie różni się w sposób istotny od psów z ostrą białaczką limfoblastyczną,

choć starsze doniesienia sugerują, że CLL występuje u osobników starszych, w stosunku do ALL (4, 10, 17). Średnia wieku kotów z CLL wynosi 10–12,5 roku (w zakresie od 4 do 20 lat; 20).

Przewlekła białaczka limfocytna jest chorobą rozwijającą się powoli, a objawy kliniczne nie zawsze są obecne (w jednej pracy na wczesnym etapie choroby stwierdzono je jedynie u 50% psów i 50% kotów), a jeżeli są, to mają one najczęściej charakter niespecyficzny – zmniejszenie masy ciała, apatia, zmniejszony apetyt, zmniejszenie aktywności fizycznej, chociaż nieprawidłowości, takie jak wymioty, biegunka, zaparcia, duszność, także się obserwuje (10, 20, 21, 22). Limfocytozę w przebiegu CLL często wykrywa się przypadkowo, w trakcie badania krwi wykonywanego z różnych przyczyn, często w trakcie oceny pacjenta przed planowym zabiegiem operacyjnym lub znieczuleniem ogólnym (20). Jeżeli chorobę rozpozna się w zaawansowanym stadium, to często u chorych psów obserwuje się wtedy łagodną limfadenomegalię (około 80% pacjentów), często także powiększenie śledziony (**ryc. 8**) i wątroby; powiększenie narządów wewnętrznych i regionalnych węzłów chłonnych obserwuje się nieczęsto u kotów z CLL, chociaż limfadenomegalia trzewna i splenomegalia o łagodnym nasileniu może zostać wykryta w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej (4, 20, 23).

Podstawową nieprawidłowością, która nasuwa podejrzenie CLL, jest stale utrzymująca się, wynikająca z limfocytozy leukocytoza, szczególnie gdy ma ona znaczne nasilenie – w badaniach Tasca i wsp. (17) podejrzenie CLL u psów stawiano na podstawie stwierdzenia limfocytozy o wartości powyżej 10 000 limfocytów/ $\mu$ l, z kolei Campbell i wsp. (20) za wartość pozwalającą na postawienie wstępnego rozpoznania CLL u kotów przyjęli wartość powyżej 9000 limfocytów/ $\mu$ l. Wykazano, że w przypadkach rozpoznania znacznej limfocytozy u kotów w pierwszej kolejności w rozpoznaniu różnicowym uwzględnia się właśnie przewlekłą białaczkę limfocytną, jednak w rzeczywistości CLL nie stanowi częściej przyczyny limfocytozy u kotów (w jednym z badań było to 2 na 12 stwierdzonych przypadków limfocytozy; 21). Nasilenie limfocytozy nowotworowej nie umożliwia ponadto odróżniania poszczególnych typów białaczek limfatycznych, nie wykazano bowiem różnic w nasileniu limfocytozy nowotworowej pomiędzy przewlekłą białaczką limfocytną a ostrą białaczką limfoblastyczną, przynajmniej u psów (10). Limfocytoza ma na początku choroby umiarkowane nasilenie (średnio około 30 000–40 000 limfocytów/ $\mu$ l krwi obwodowej), jednak z czasem może osiągać pokaźne rozmiary (powyżej 100 000, a nawet powyżej 1 000 000 komórek/ $\mu$ l; 17, 20, 21).

U połowy psów z CLL obserwuje się neutrofilie, bardzo rzadko neutropenie, z kolei niedokrwistość nie zawsze jest obserwowana (wykrywana u 50–86% i około 50% odpowiednio psów i kotów z CLL), a jeżeli występuje, to najczęściej ma łagodne lub umiarkowane nasilenie (10, 17, 20, 24). W badaniach obejmujących 61 przypadków CLL u psów średnia wartość liczby erytrocytów wyniosła 4,8 T/l (17). Parametry czerwonekrwinkowe (koncentracja erytrocytów, hematokryt) nie różnią się pomiędzy psami z CLL a pacjentami z białaczką ostrą (10). Zmiany dotyczące liczby płytek krwi (zarówno trombocytopenię, jak i trombocytozę) stwierdza się zdecydowanie rzadko u psów i kotów z przewlekłą białaczką limfocytną, średnia liczba płytek we krwi obwodowych wyniosła 265 000 komórek/ $\mu$ l u psów i poniżej 198 000 komórek/ $\mu$ l u kotów (10, 17, 20). Przewlekła białaczka limfocytna charakteryzuje się wolnym przebiegiem, co wynika z niskiej aktywności mitotycznej komórek nowotworowych, dlatego też komórki prawidłowej hematopoezy w szpiku są w stanie dostosować się do zmian mikrośrodowiska wynikających z obecności nacieku nowotworowego. Z tego powodu wydaje się, że obserwowana w niektórych przypadkach CLL łagodnego stopnia anemia może być niedokrwistością choroby przewlekłej, która rozwija się w odpowiedzi na towarzyszący chorobie przewlekły proces zapalny. Podobny mechanizm może być odpowiedzialny za obserwowaną niekiedy neutrofilie (17).

Trudno jest jednoznacznie odróżnić limfocytozę w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytarnej od limfocytozy odczynowej, jednak w przebiegu CLL przebadane koty były starsze (10–11 lat), limfocytoza nieznacznie wyższa, a wśród dojrzałych limfocytów we krwi obwodowej obserwowano komórki z jądrami rozszczepionymi lub z jądrem płatowatym (w jednym z badań te cechy morfologiczne wykazywało 80% limfocytów krwi obwodowej); według niektórych autorów limfocyty białaczki przewlekłej są nieco większe i bardziej homogenne morfologicznie niż limfocyty populacji prawidłowej (6, 7, 20, 21).

Uważa się, że za przewlekłą białaczką limfocytną przemawia stwierdzenie, że co najmniej 15–20% komórek jądrzastych szpiku stanowią dojrzałe limfocyty, zazwyczaj ten odsetek jest większy i przekracza 40, a nawet 70%, jednak w części przypadków CLL odsetek limfocytów w szpiku mieści się w granicach normy (poniżej 9% jądrzastych komórek szpiku; 5, 6, 7, 20, 21). Wydaje się, że wyjaśnieniem dla prawidłowego odsetka limfocytów w szpiku kostnym u niektórych pacjentów z CLL może być wieloogniskowe zajęcie szpiku przez komórki nowotworowe, co wskazuje na konieczność badania kilku próbek szpiku, w przypadkach gdy wyniki

wcześniejszej analizie nie są rozstrzygające (20). W pewnych przypadkach do odróżnienia CLL od ostrej białaczki limfoblastycznej (przynajmniej niektórych jej form – np. ALL1) przydatne lub niezbędne jest barwienie immunocytochemiczne/cytomorfometryczne na obecność antygenu CD34, który jest antygenem komórek blastycznych. Pomocne w określeniu rozpoznania jest badanie immunofenotypu komórek nowotworowych (za pomocą immunocytochemii, cytometrii przepływowej), a także klonalności rozrostu techniką PARR (20, 23).

W czasie sekcji zwłok zwierzęcia, które padło lub zostało poddane eutanazji z powodu CLL, na pierwszy plan wysuwa się powiększenie wątroby i śledziony, rzadziej nerek, z obecnością małych guzkowatych ognisk nowotworowych w tych narządach. Śledziona jest ponadto znacznie powiększona, a w wątrobie stwierdza się podkreślenie rysunku zrazikowego (co jest wynikiem gromadzenia się nacieku nowotworowych limfocytów w centralnych obszarach zrazików). Węzły chłonne są powiększone, lecz w małym stopniu, a szpik kostny może być jednolicie czerwony i homogenny. Histologicznie limfocyty w przebiegu CLL tworzą rozlany naciek w obrębie szpiku kostnego (oprócz komórek nowotworowych widoczne są też nieliczne komórki tłuszczowe oraz megakariocyty), z kolei w limfocytozie odczynowej często tworzą struktury grudkowe

(21). Oprócz limfocytozy w obrębie szpiku obserwuje się też komórki pozostałych linii hematopoezy, których liczba jest prawidłowa lub nieznacznie obniżona (20). Utkanie śledziony jest zazwyczaj całkowicie zastąpione przez masywny naciek komórek nowotworowych, w części przypadku widoczne są nieliczne grudki śledzionowe, a w przypadkach niezaawansowanych także ogniska hematopoezy pozaszpikowej (4). Przypadek kliniczny przewlekłej białaczki limfocytarnej zaprezentowano w ramce 2.

#### Ramka 2. Przewlekła białaczka limfocytarna

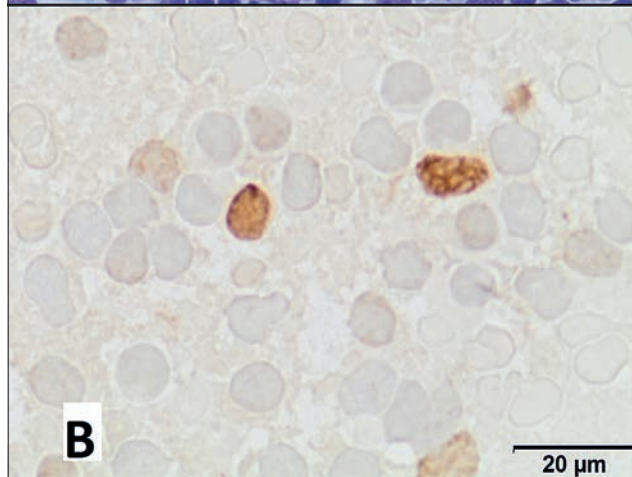
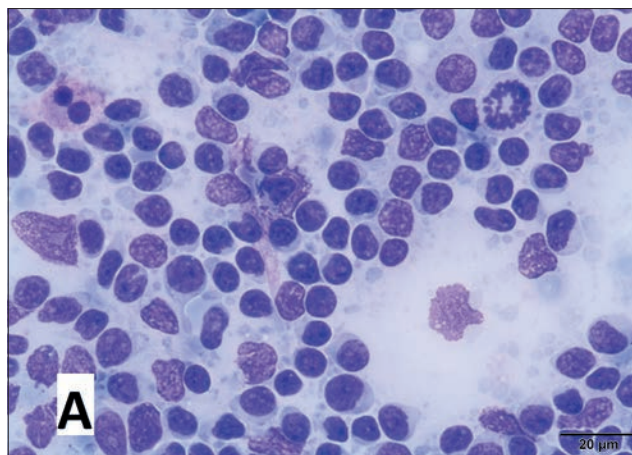
Pies rasy jack russel terier, samica sterylizowana, w wieku 5,5 roku, doprowadzona do lecznicy z powodu zmniejszonej aktywności fizycznej, apatii, przy zachowanym apetycie, kał i mocz oddawane prawidłowo. W badaniu klinicznym stwierdzono nieznaczne powiększenie węzłów chłonnych żuchwowych i podkolanowych, szmer sercowy oraz wzmoczone napięcie jamy brzusznej. W badaniu hematologicznym wykonanym tydzień wcześniej stwierdzono znaczną leukocytozę (46,5 G/l) wynikającą z limfocytozy (88% leukocytów krwi stanowiły małe limfocyty; 40,7 G/l), a w badaniu biochemicznym nieznaczną hipoproteinemię,

hipoalbuminemię i hipokalcemię. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono powiększenie śledziony, powiększenie węzłów chłonnych jamy brzusznej oraz miejscowe zgrubienia ściany jelita, z minimalnie zatartą strukturą warstwową. Pobrano krew do badania morfologicznego, które ujawniło utrzymującą się leukocytozę (31,7 G/l), wynikającą z limfocytozy (65,3% leukocytów krwi obwodowej; 20,7 G/l) i łagodną trombocytozę (535 G/l). Na podstawie powyższych objawów i wyników badania krwi postawiono wstępne rozpoznanie chłoniaka/białaczki o niskiej złośliwości i przeprowadzono badanie cytologiczne materiału pobranego z węzłów chłonnych obwodowych, szpiku kostnego, śledziony i wątroby, wykonano też badanie cytologiczne rozmazów krwi obwodowej.

Badanie cytologiczne pobranego materiału wykazało: w węzłach chłonnych do 95% komórek stanowiły małe limfocyty, pojedyncze komórki blastyczne i neutrofile, figury mitotyczne były pojedyncze w preparacie (ryc. 9A). W celu określenia aktywności proliferacyjnej komórek rozrostu limfoidalnego wykonano także barwienie immunohistochemiczne na obecność antygenu Ki67 (antygen jąder komórkowych komórek będących w cyklu komórkowym), które wykazało reakcję dodatnią w około 10% jąder komórkowych



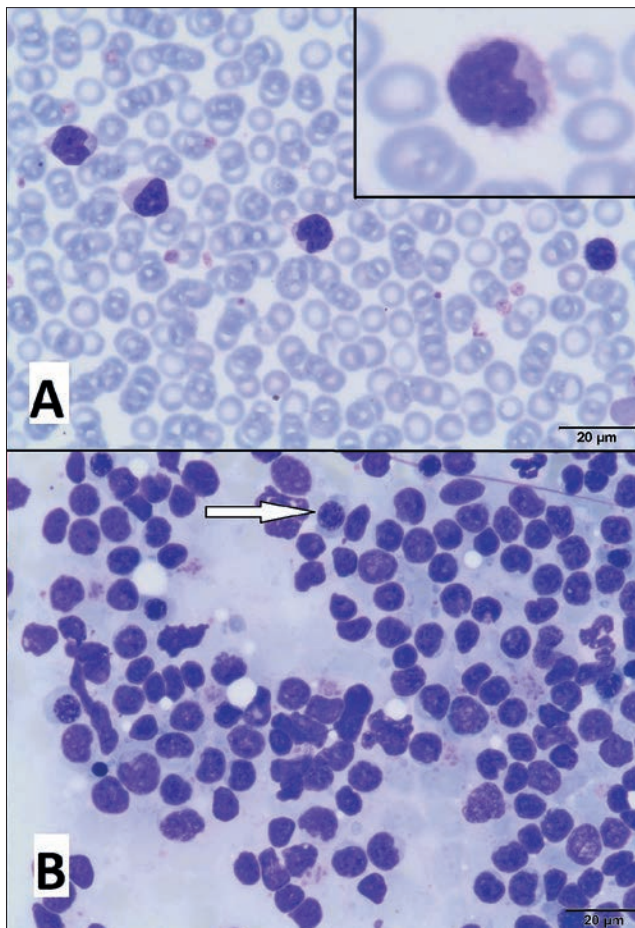
Ryc. 8. Obraz rentgenowski jamy brzusznej psa z przewlekłą białaczką limfocytarną – widoczna znaczna splenomegalia



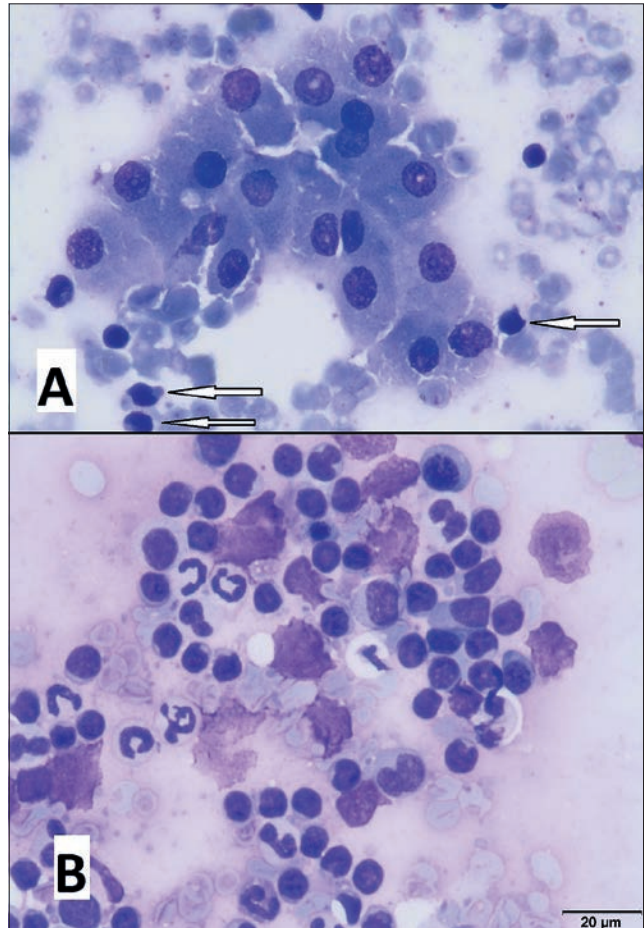
Ryc. 9. Obraz cytologiczny przewlekłej białaczki limfocytarnej/ chłoniaka limfocytarnej u psa. A – obraz cytologiczny węzła chłonnego – praktycznie wszystkie komórki to małe dojrzałe limfocyty, w górnym prawym rogu figura mitotyczna; barwienie odczynnikiem Giemsa, powiększenie 400x.

B – wynik barwienia immunohistochemicznego przeciwciałem MIB-1 (wykrywa antygen Ki67, który jest obecny w jądrach komórek dzielących się), brązowa barwa jąder komórkowych wskazuje na reakcję dodatnią. Barwienie immunocytochemiczne, powiększenie 400x





**Ryc. 10.** Obraz cytologiczny przewlekłej białaczki limfocytarnej/chłoniaka limfocytarne u psa. A – obraz cytologiczny krwi obwodowej – oprócz erytrocytów widoczne małe dojrzałe limfocyty; wstawka – obraz „włochatego” limfocyta; barwienie odczynnikiem Giemsi, powiększenie 400×. B – obraz cytologiczny bioptatu śledziony – widoczne głównie małe limfocyty i pojedyncze erytroblasty zasadochłonne (jeden oznaczony strzałką). Barwienie odczynnikami Giemsi, powiększenie 400×



**Ryc. 11.** Obraz cytologiczny przewlekłej białaczki limfocytarnej/chłoniaka limfocytarne u psa. A – obraz cytologiczny bioptatów wątroby – oprócz hepatocytów widoczne małe dojrzałe limfocyty (oznaczone strzałkami). B – obraz cytologiczny szpiku kostnego – dominują małe limfocyty (około 60% komórek jądrzastych), widoczne też nieliczne neutrofile, mieloblasty i erytroblasty zasadochłonne. Barwienie odczynnikami Giemsi, powiększenie 400×

(**ryc. 9B**). We krwi obwodowej stwierdzono obecność małych limfocytów o morfologii zbliżonej do limfocytów białaczki włochatokomórkowej (**ryc. 10A**); w śledzionie obserwowano krew pełną oraz liczne małe limfocyty jak w węzłach chłonnych (**ryc. 10B**). W wątrobie oprócz skupisk hepatocytów obserwowano obecność małych limfocytów (**ryc. 11A**). Aspiraty szpiku kostnego były ubogokomórkowe, grudki szpikowe nieliczne o prawidłowej komórkowości, w obrębie grudek chłonnych od 20 do 40% komórek jądrzastych stanowiły małe dojrzałe limfocyty, ze stłumieniem mielo- i erytropoezy (**ryc. 11B**). Na podstawie powyższego postawiono rozpoznanie **przewlekłej białaczki limfocytarnej/chłoniaka limfocytarne**.

## Piśmiennictwo

- Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A., Harris N.L., Le Beau M.M., Hellström-Lindberg E., Tefferi A., Bloomfield C.D.: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009, **114**, 937–951.
- Jouperri T.A., Bienzle D., Bernreuter D.C., Vernau W., Thrall M.A., McManus P.M.: Prognostic markers for myeloid neoplasms: A comparative review of the literature and goals for future. *Vet. Pathol.* 2011, **48**, 182–197.
- Valli V.E.O., Kiupel M., Bienzle D.: Hematopoietic system. W: Grant Maxie M.: *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*, vol. 3, wyd. 6, Elsevier, St. Louis, 2016, 102–268.
- Valli V.E., Bienzle D., Meuten D.J.: Tumors of the hemolymphatic system. W: Meuten D.J.: *Tumors in Domestic Animals*, 5<sup>th</sup> ed., Wiley Blackwell, Ames 2016, 203–321.
- Turinelli V., Gavazza A., Stock G., Fournel-Fleury C.: Canine bone marrow examination, classification and reference value: a retrospective study of 295 cases. *Res. Vet. Sci.* 2015, **103**, 224–230.
- Weiss D.J.: Evaluation of dysmyelopoiesis in cats: 34 cases (1996–2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2006, **228**, 893–897.
- Weiss D.J.: A retrospective study of the incidence and the classification of bone marrow disorders in the dog at a Veterinary Teaching Hospital (1996–2004). *J. Vet. Intern. Med.* 2006, **20**, 955–961.
- Harvey J.H.: Hematopoietic neoplasms. W: *Atlas of Veterinary Hematology*, Harvey J.H., Saunders, Philadelphia, 2001, 163–184.
- Shimoda T., Shiranaga N., Mashita T., Hasegawa A.: Chronic myelomonocytic leukemia in a cat. *J. Vet. Med. Sci.* 2000, **62**, 195–197.
- Adam F., Villiers E., Watson S., Coyne K., Blackwood L.: Clinical pathological and epidemiological assessment of morphologically and immunologically confirmed canine leukemia. *Vet. Comp. Oncol.* 2009, **7**, 181–195.
- Mochizuki H., Seki T., Nakahara Y., Tomita A., Takahashi M., Fujino Y., Ohno K., Tsujimoto H.: Chronic myelogenous leukaemia with persistent neutrophilia, eosinophilia and basophilia in a cat. *J. Feline Med. Surg.* 2014, **16**, 517–521.
- Gelain M.E., Antoniazzi E., Bertazzolo W., Zaccolo M., Comazzi S.: Chronic eosinophilic leukemia in a cat: cytochemical and immunophenotypic features. *Vet. Clin. Pathol.* 2006, **35**, 454–459.
- Krause J.R., Aburizig I.: Granulocytic sarcoma and HIV. *Bayl. Univ. Med. Cent.* 2011, **24**, 306–308.
- Lewandowski K., Hellman A.: *Cytologiczny Atlas Hematologiczny*. Via Medica, Gdańsk 1999, 101–113.
- Weiss D.J., Smith S.A.: A retrospective study on 19 cases of canine myelofibrosis. *J. Vet. Intern. Med.* 2002, **16**, 174–178.
- Rautenbach Y., Goddard A., Clift S.J.: Idiopathic myelofibrosis accompanied by peritoneal extramedullary hematopoiesis presenting as refractory ascites in a dog. *Vet. Clin. Pathol.* 2017, **46**, 46–53.
- Tasca S., Carli E., Caldin M., Menegazzo L., Furlanello T., Gallego L.S.: Hematologic abnormalities and flow cytometric immunophenotyping results in dogs with hematopoietic neoplasia: 210 cases (2002–2006). *Vet. Clin. Pathol.* 2009, **38**, 2–12.
- Workman H.C., Vernau W., Schmidt P.S.: Chronic lymphocytic leukemia in cats is primarily a T-helper cell disease. *Vet. Clin. Pathol.* 2004, **33**, 184–188.
- Valli V.E., Jacobs R.M., Norris A., Couto C.G., Morrison W.B., McCaw D., Cotter S., Ogilvie G., Moore A.: The histologic classification of 602 cases of feline lymphoproliferative disease using the National Cancer Institute working formulation. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2000, **12**, 295–306.
- Campbell M.W., Hess P.R., Williams L.E.: Chronic lymphocytic leukaemia in the cat: 18 cases (2000–2011). *Vet. Comp. Oncol.* 2012, **11**, 256–264.
- Weiss D.J.: Differentiation benign and malignant causes of lymphocytosis in feline bone marrow. *J. Vet. Intern. Med.* 2005, **19**, 855–859.
- Kyle K.N., Wright Z.: Apparent feline leukemia virus-induced chronic lymphocytic leukemia and response to treatment. *J. Feline Med. Surg.* 2010, **12**, 341–344.
- Tebb A.J., Cave T., Barron R., Brown A.L., Martineau H.M., Willet B.J., Hosie M.J.: Diagnosis and management of B cell chronic lymphocytic leukaemia in a cat. *Vet. Rec.* 2004, **154**, 430–433.
- Leifer CE and Matus RE. Chronic lymphocytic leukemia in the dog: 22 cases (1974–1984). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1986, **189**, 214–217.

Dr hab. Rafał Sapierzyński, prof. nadzw. SGGW;  
e-mail: sapieh@wp.pl