

Хронические лейкозы



Жалобы при поступлении:

- На наличие объемного образования на левой боковой поверхности шеи, умеренно кровоточащее, безболезненное;
- Лихорадку до 38°C без озноба;
- Осиплость голоса, затруднения при глотании твердой пищи;
- Потливость, общую слабость, утомляемость;
- Похудание на 20 кг в течение месяца;
- Периодически - тошнота, рвота желчью.



Анамнез заболевания:

- С середины августа стал отмечать появление безболезненного образования на боковой поверхности шеи слева. Наблюдался в поликлинике по месту жительства, получал физиотерапевтическое лечение, рост образования продолжался.
- Через 2 недели был экстренно госпитализирован в отделение ЧЛХ с клиническим диагнозом – аденофлегмона шеи, получал антибактериальную терапию. Трижды проводилось вскрытие образования, было получено гнойное отделяемое объемом до 20 мл.
- По данным гистологического исследования от аденофлегмона левой боковой поверхности шеи.
- В анализах крови – без значимых отклонений от нормы.
- Продолжался интенсивный рост образования.

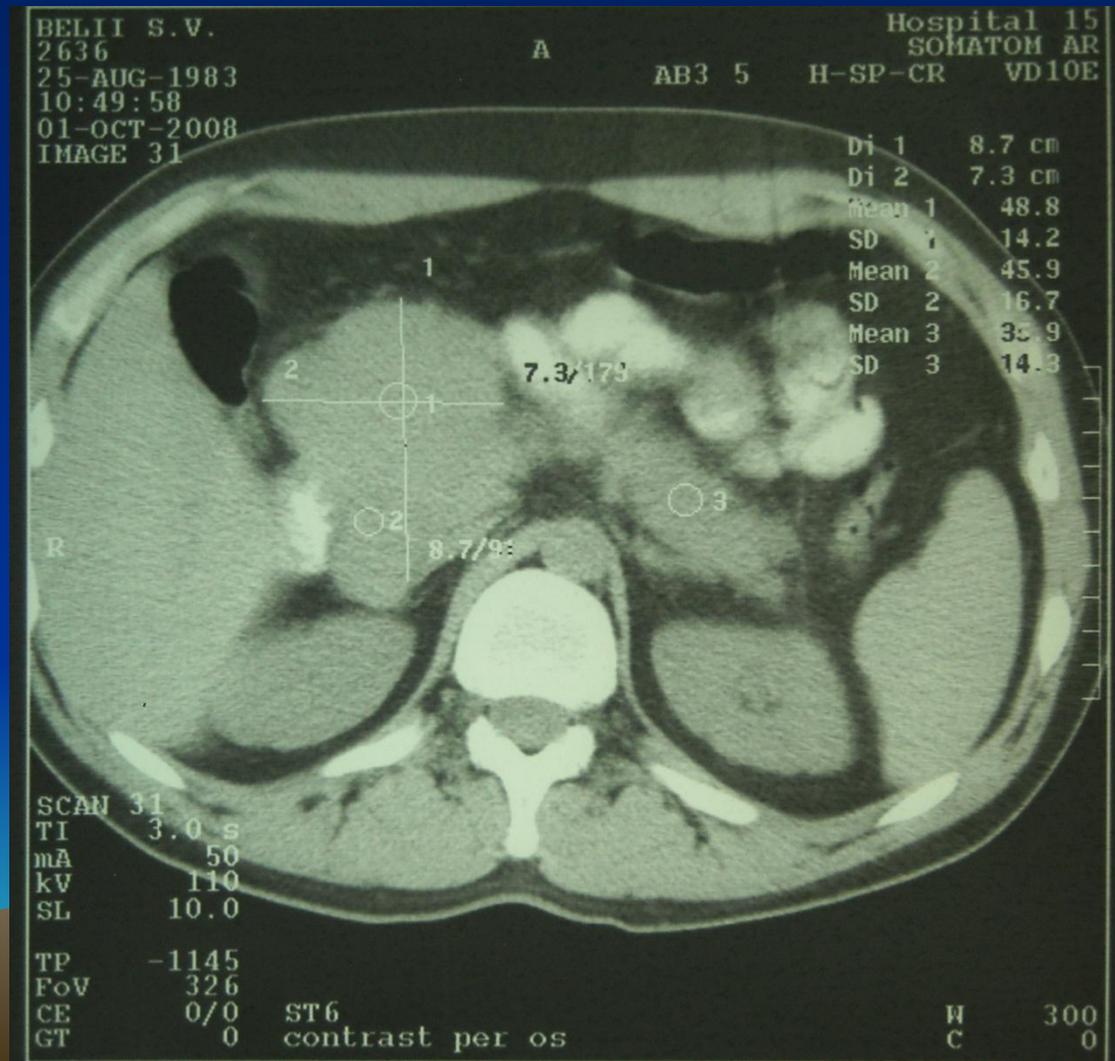
КТ шеи

Образование между пучками мышц шеи слева, размером **10,8x6,8x10 см**, состоящее из сливных групп увеличенных и уплотненных лимфоузлов, трахея смещена вправо на 1 см.



КТ органов брюшной полости

Новообразование головки поджелудочной железы **8,7**
х7,3х5,0 см, увеличения л/у не выявлено.

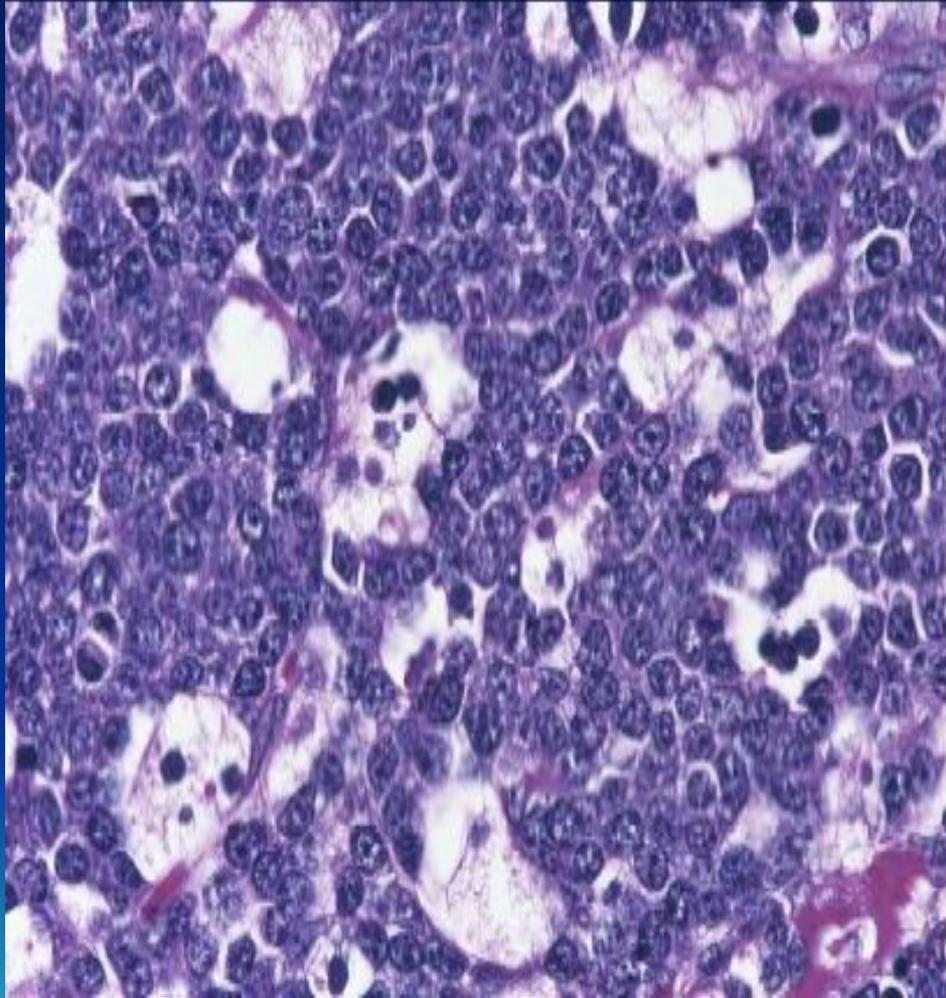


Анамнез заболевания:

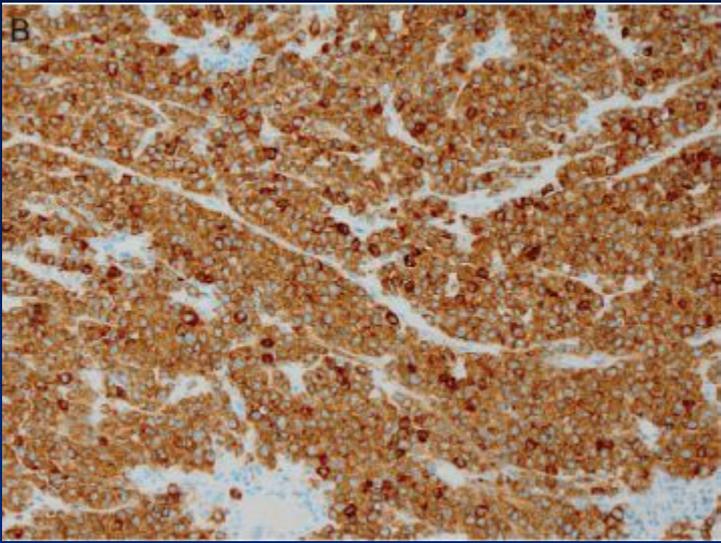
- пересмотр гистологических препаратов - высказано предположение о **лимфопролиферативном заболевании**.
Материал отправлен на ИГХ-исследование.
- стал отмечать поперхивание при глотании, осиплость голоса, невозможность проглотить твердую пищу.
- тошнота, рвота желчью однократно, после этого подъем температуры до 38°C, эпизод потери сознания с судорожным синдромом (без непроизвольного мочеиспускания, прикуса языка).



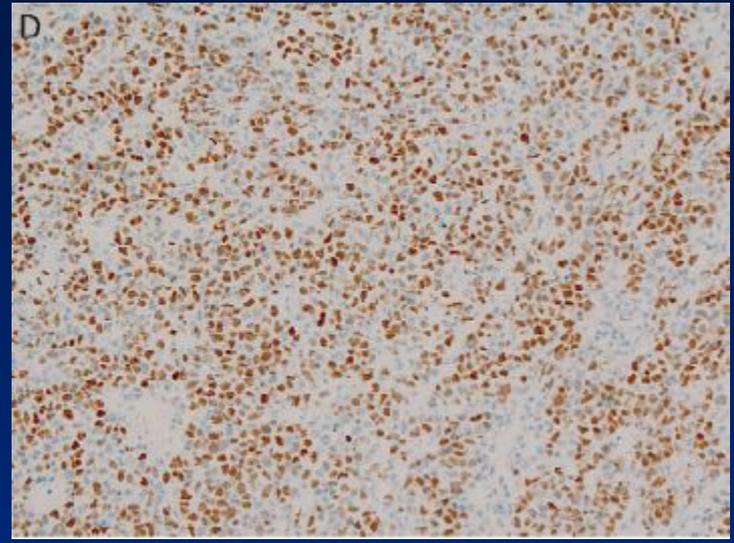
Результаты гистологического исследования:



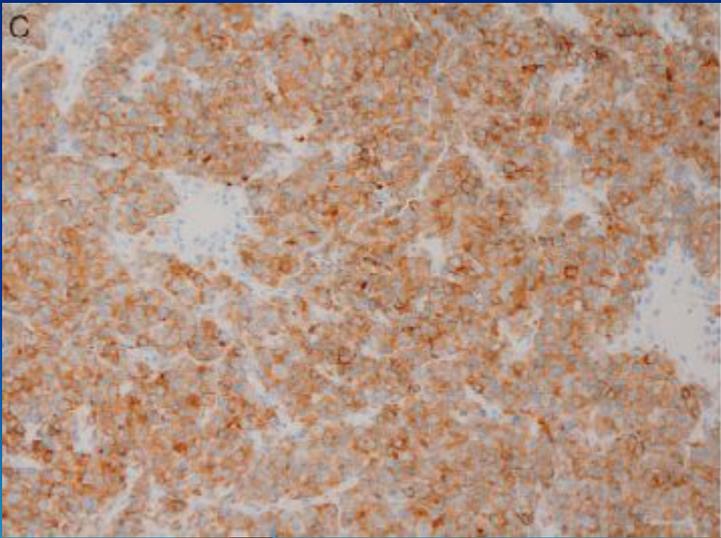
- Среди опухолевых клеток рассеяны гистиоциты, содержащие ядерный детрит в цитоплазме, присутствие которых придает опухоли вид «звездного неба».



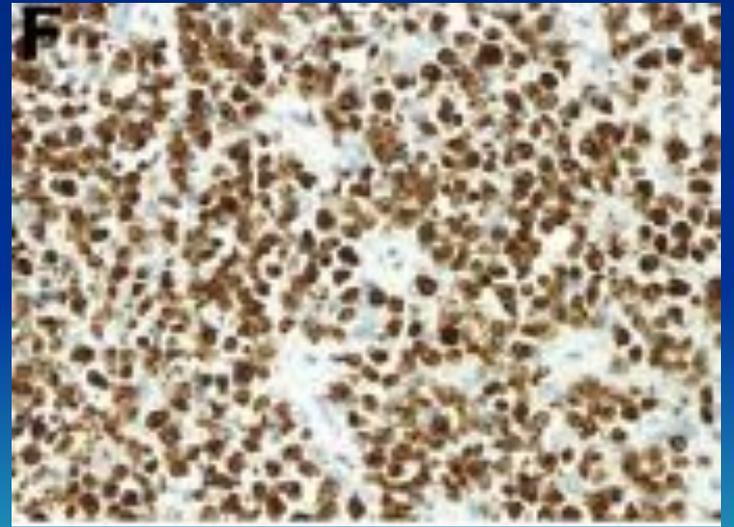
CD20



Bcl-6



CD10



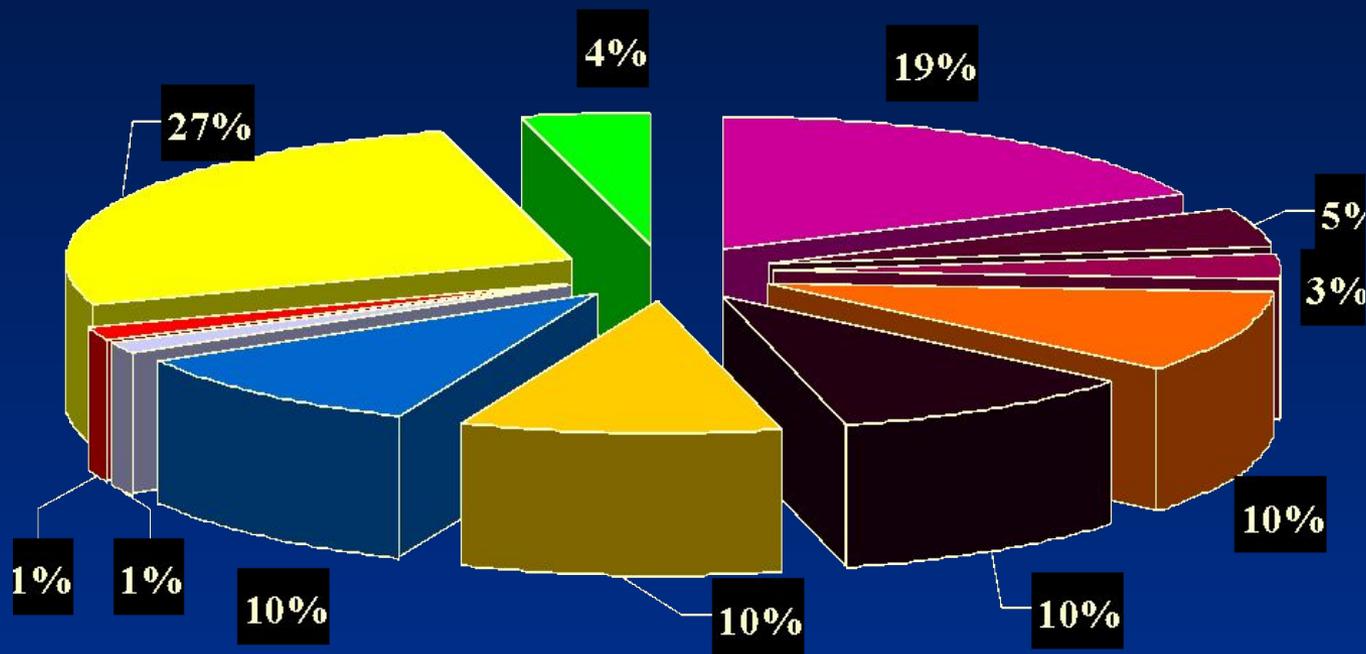
Ki-67



Одной из наиболее драматических областей медицины является онкология.

Сегодня отмечается тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями.





- | | |
|-----------------------|---------------------------|
| ■ Лейкоз | ■ лимфосаркома |
| ■ прочие опухоли | ■ нефробластома |
| ■ нейробластомы | ■ саркомы мягких тканей |
| ■ саркомы костей | ■ ретинобластомы |
| ■ опухоли ЛОР-органов | ■ опухоли головного мозга |
| ■ лимфогранулематоз | |

Хронические лейкозы

- группа опухолевых заболеваний, возникающих из гемопоэтической (стволовой) клетки, основным морфологическим субстратом которых являются более зрелые, чем при острых лейкозах, клетки гранулоцитарного или миелоидного рядов кроветворения.



Классификация ХЛ.

1. Лимфоидные (ХЛЛ, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, парапро-теинемические гемобластозы: множественная миелома, б-нь Вальденстрема, б-нь тяжелых цепей);
2. Миелоидные (ХМЛ, МДС, миелопроли-феративные заболевания).

Лимфопролиферативные заболевания-

– опухоли лимфатической системы, происходящие из Т- и В-лимфоцитов, а также лимфоцитарные новообразования вне костномозгового происхождения.

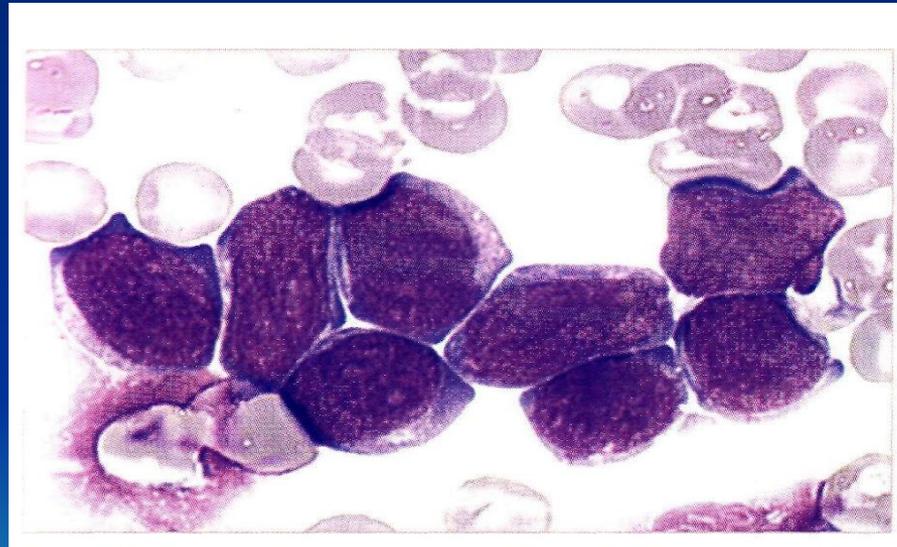


Классификация лимфоидных новообразований.

1. В-клеточный вариант ХЛЛ (В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов,) пролимфоцитарный лейкоз);
2. Т-клеточного происхождения (Т-хр. лимфолейкоз/Т-хр. пролимфоцитарный лейкоз, Т-хр. лимфолейкоз/Т-клеточный лимфолейкоз из лимфоцитов с гранулами, Т-хр. лимфолейкоз/Агрессивный НК-клеточный лимфолейкоз);
3. Лимфомы (Т- и В-клеточные (неходжкинские лимфомы - НХЛ), лимфогранулематоз-ЛГМ);
4. Волосатоклеточный лейкоз.
5. Парапρωтеинемические гемобластозы (ММ, БВ. БТЦ)



Морфологический субстрат
опухоли- зрелые лимфоциты,
которые накапливаются в лимфоузлах,
селезенке, печени, костном мозге.



Хронический лимфолейкоз

— опухоль, возникающая из зрелых лимфоцитов, прошедших этап созревания в костном мозге.

Впервые описано Рудольфом Вирховым в
XIX в.



Эпидемиология

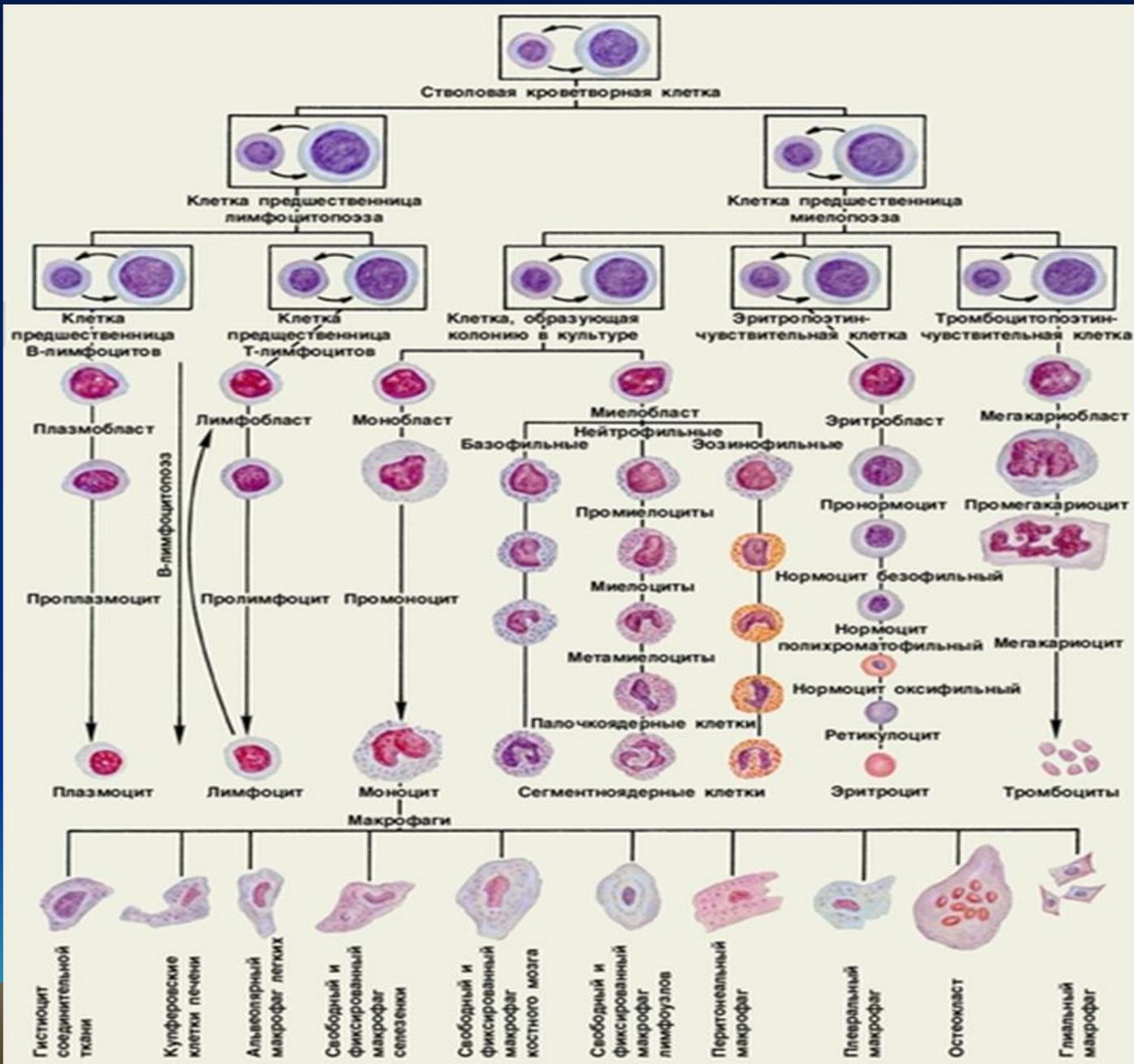
заболеваемость ХЛЛ составляет 3 случая на 100 000 населения в год. Средний возраст пациентов в России 57 лет. Мужчины заболевают вдвое чаще женщин.

Лица тюркского происхождения очень редко болеют ХЛЛ



ЭТИОЛОГИЯ

При ХЛЛ выявлены разнообразные цитогенетические отклонения (более чем у 80% больных). К наиболее частым нарушениям относят $del(13q14)$; $del(11q22-q23)$; трисомию 12 хромосомы; $del(17p13)$.



Патогенез



В отличие от острых лейкозов, каждая ранняя опухолевая клетка способна, кроме неуправляемого размножения, к дальнейшему созреванию, дифференцировке до зрелых клеток, зрелых лимфоцитов. Опухолевые лимфоциты несут на поверхности иммуноглобулин одного класса и подкласса. Некомпетентность лимфоцитов ведет к нарушению антителообразования, к иммунным конфликтам и развитию пониженной резистентности к инфекциям.

Международная классификация стадий ХЛЛ по Rai (0—IV)

Стадии	Критерии
0	Абсолютный лимфоцитоз крови более 5г/л в крови и в к/м >40%
I	Стадия 0 + увеличение лимфоузлов
II	Стадия 0 + гепато и/или спленомегалия + лимфаденопатия
III	Стадия 0 + анемия
IV	Стадия 0 + тромбоцитопения

Международная классификация стадий ХЛЛ по Binet (А—С)

Стадии	Критерии
А	Поражение 1-2 зон лимфоузлов, Hb>100г/л, Тр >100 тыс
В	Поражение >3х зон лимфоузлов, Hb>100г/л, Тр >100 тыс
С	Hb<100г/л, Тр <100 тыс, независимо от зон поражения лимфоузлов

Клинические проявления

Главными клиническими признаками являются генерализованное увеличение лимфоузлов, спленомегалия.

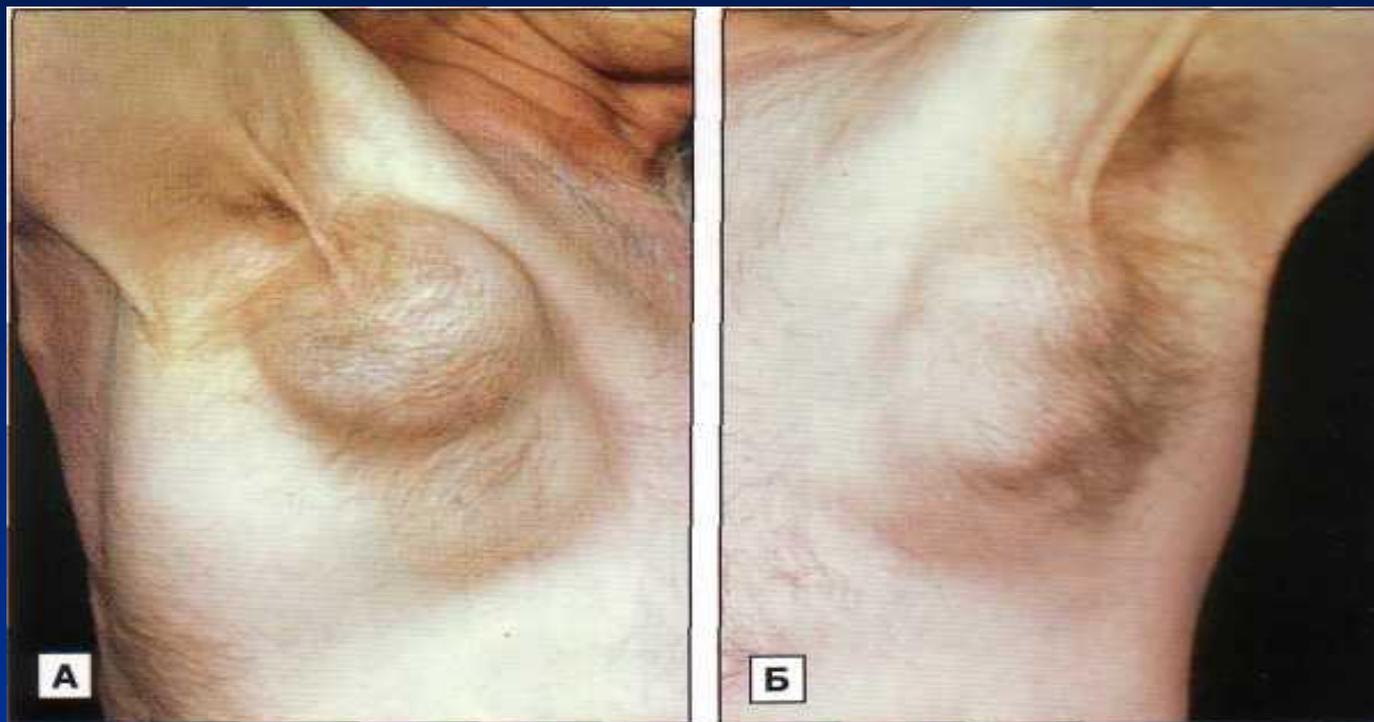
0. Органные поражения не проявляются, но выявляется лимфоцитоз.

I. Начальная стадия — только лимфаденопатия. Уже в этот период наблюдается склонность к инфекциям.



II. Развернутая стадия — потливость, слабость, в 50 % случаев — увеличение селезенки и печени. Часто развивается опоясывающий лишай, возможны иммунные конфликты — гемолитическая анемия, тромбоцитопения (геморрагии).

III. Терминальная стадия — признаки метаплазии костного мозга: анемия, нейтропения, тромбоцитопения с соответствующими клиническими синдромами. Встречаются экссудативные плевриты. У большинства больных — рецидивирующие гнойные инфекции (эмпиема плевры, пневмонии и т. п.).



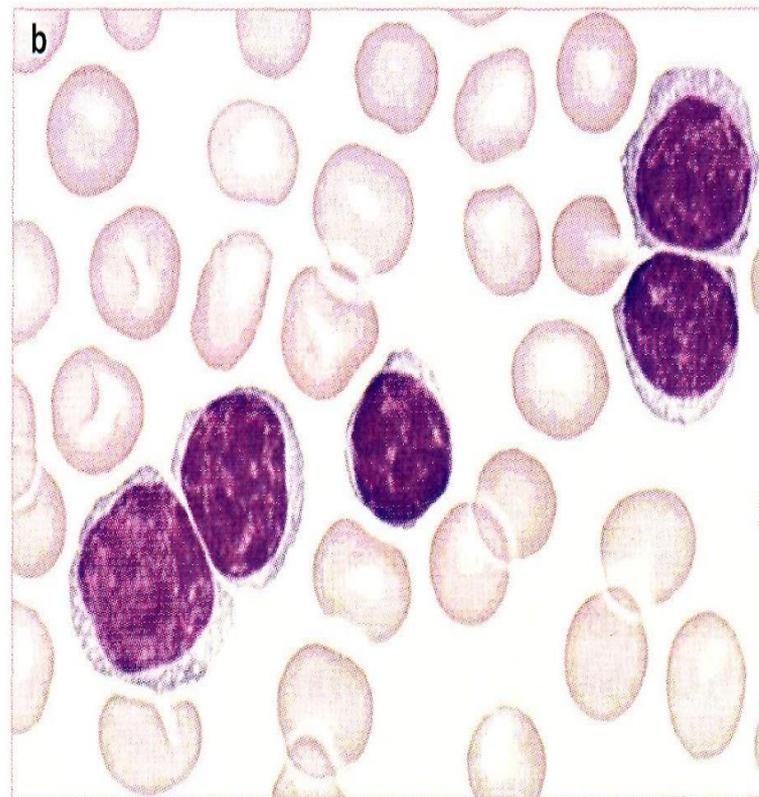
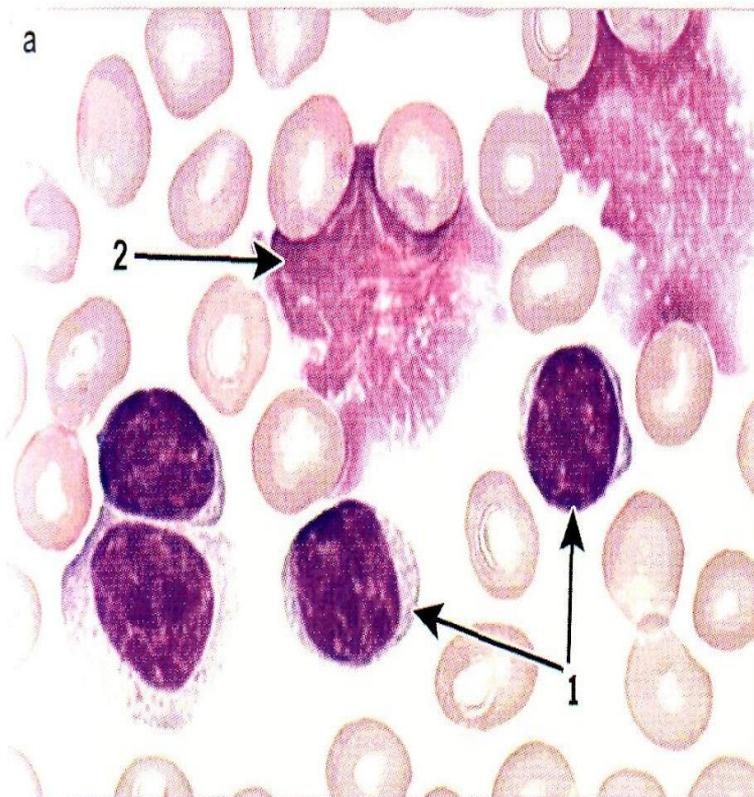
Хронический лимфолейкоз:
двустороннее увеличение
подмышечных лимфоузлов.

Диагностические критерии.

- Клиника, увеличение лимфоузлов и селезенки;
- Гемограмма- абсолютный лимфоцитоз;
- Миелограмма- лимфоцитоз более 30%;
- Диффузная лимфатическая гиперплазия в трепанате костного мозга;
- Иммунные нарушения (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, антитела против нейтрофилов);
- Парциальная красноклеточная аплазия (отсутствие эритрокариоцитов в костном мозге).



Картина периферической крови



Лечение

1. **В начальном периоде** — специфическая терапия может не проводиться (принцип «наблюдай и жди»). В этот период проводится общеукрепляющая терапия (поливитамины), санация очагов инфекции. Противопоказаны вакцинации, электрофизиопроцедуры (УВЧ, электрофорез).
2. **В стадии В** при нарастающей прогрессии болезни — монотерапия цитостатиками (лейкеран при высоком уровне лейкоцитов на фоне умеренной лимфоаденопатии, циклофосфан при выраженной лимфоаденопатии на фоне умеренного лейкоцитоза). Преднизолон короткими курсами только при иммунных конфликтах (гемолитическая анемия или тромбоцитопения).

Лечение (продолжение)

3. В стадии С — моно- либо полихимиотерапия, трансфузии эритроцитарной массы. Лечение осложнений. При прогрессии — полихимиотерапия: программы СОР (циклофосфан, онковин, преднизолон), СОРР (СОР + прокарбазин), СНОР (СОР + адриабластин)









Диспансеризация

Наблюдение по «Д»группе у гематолога.

Продолжительность жизни:

стадия А- 12—14 лет,

стадия В — 6—10 лет,

стадия С — 2—3 года.

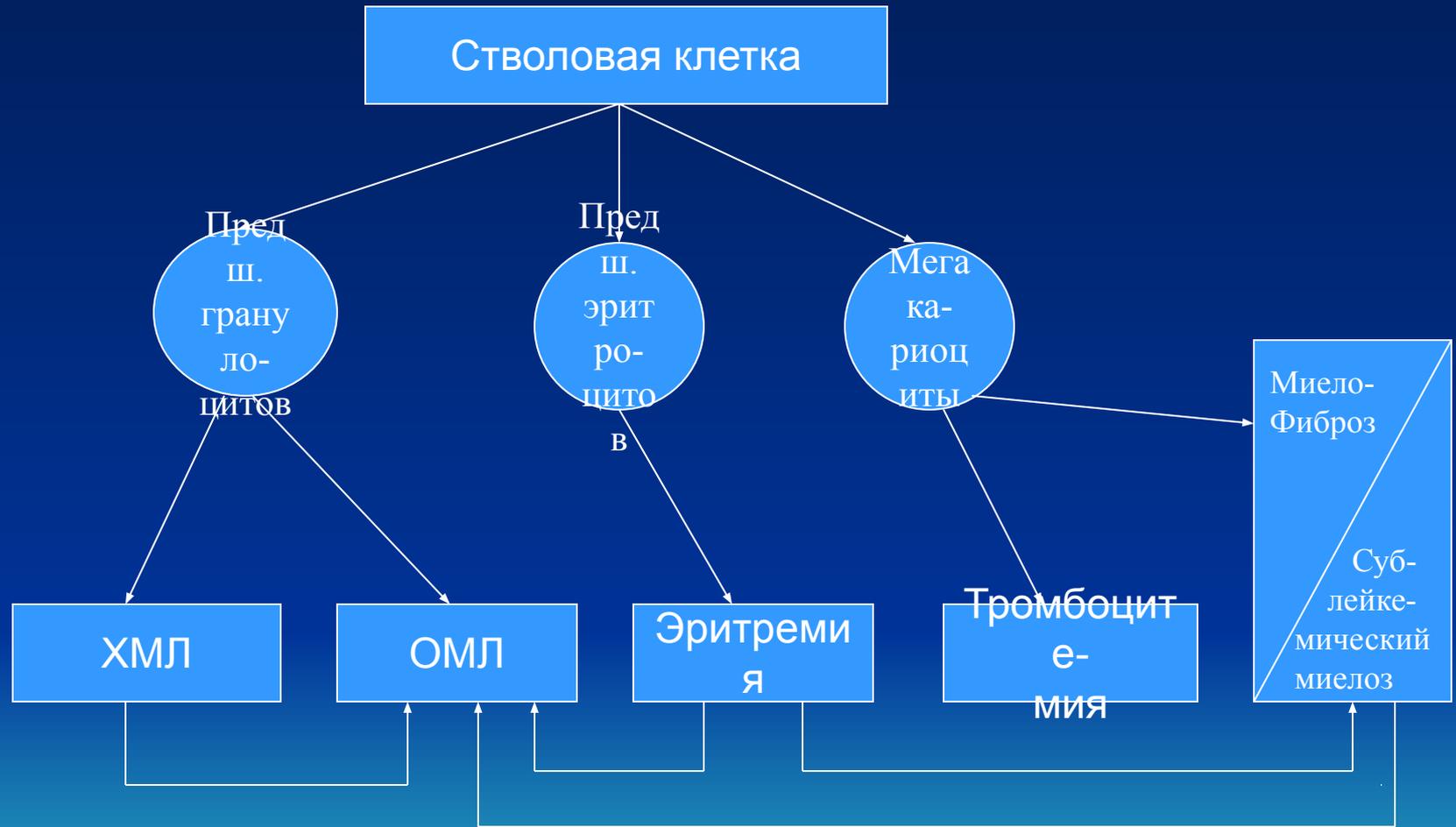


Миелопролиферативные лейкозы-

- группа заболеваний, морфологическим субстратом которых являются зрелые клетки миелоидного ряда, т.е. эритроцитарного, гранулоцитарного, моноцитарного, мегакариоцитарного ростков кроветворения.



ХМПЗ: частота трансформации в ОЛ



Эпидемиология ХМЛ

--Заболеваемость - $1-1,5 : 100\ 000$ населения;

-15-20% случаев у взрослых и $< 5\%$ случаев у детей среди вновь диагностированных лейкозов;

-В странах Европы и Северной Америки - 3 место среди лейкозов (после о.лейкозов и ХЛЛ), в странах Азии – 2 место (после о. лейкозов);

-Соотношение Мужчины : Женщины - $1,4-2,2 : 1$;

-Пик заболеваемости 50-60 лет(более 30% больных старше 60 лет).

Классификация хронических миелопролиферативных заболеваний по ВОЗ (2001г.)

- 1.Хр.миелолейкоз (ХМЛ);**
- 2.Хр.нейтрофильный лейкоз (ХНЛ);**
- 3.Хр.эозинофильный
лейкоз/гиперэозинофильный синдром
(ХЭС/ГЭС);**
- 4.Истинная полицитемия (ИП);**
- 5.Хр.идиопатический миелофиброз;**
- 6.Эссенциальная тромбоцитемия(ЭТ);**
- 7.Неклассифицируемые ХМПЗ.**



Хр.миелолейкоз –это:

-клональное заболевание гемопоэтических стволовых клеток(ГСК) с усиленной пролиферацией и сниженным апоптозом в гемопоэтических предшественниках с 2-х или 3-х фазным течением (хроническая фаза, фаза акселерации и фаза бластного криза);

возникшее как следствие транслокации $t(9;22)$ и образования химерного гена BCR-ABL

Эпидемиология

Заболеваемость составляет 1-1,5 случая на 100 тыс. населения в год.

Болеют люди, преимущественно среднего возраста, пик заболеваемости приходится на 50-60 лет.

У детей ХМЛ встречается редко.



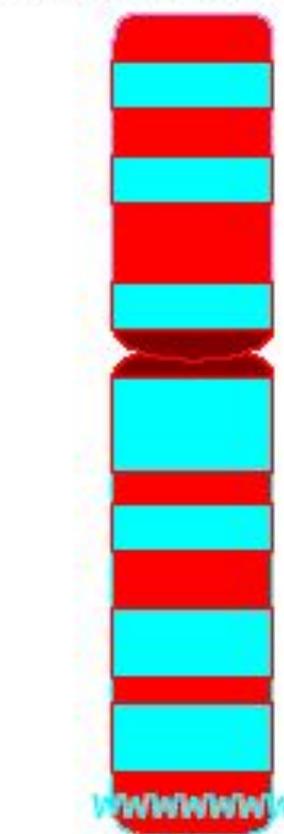
Патогенез

Специфический цитогенетический маркер ХМЛ -филадельфийская (Ph) хромосома. В результате транслокации происходит обмен генетическим материалом между хромосомами 9 и 22 и образуется слитный ген BCR-ABL. Появление BCR-ABL-тирозинкиназы приводит к нарушению нормального функционирования стволовой клетки, его опухолевой трансформации.



Chromosome 22

Chromosome 9



BCR



t(9;22)



q11



BCR-ABL

q34



ABL

ABL

BCR



210 KD protein₁₃

Клиническая картина

3 стадии:

- Хроническая фаза,
- Фаза акселерации (переходная, прогрессирующая),
- Терминальная – фаза бластной трансформации или бластного криза.



Дебют ХМЛ по фазам

<u>Фаза ХМЛ</u>	<u>частота(%)</u>
Хроническая	80-85
Фаза акселерации	10-15
Фаза бластного криза	5



Клинические проявления.

- Хроническая фаза –бессимптомная-случайная находка.
- Фаза акселерации: астенический синдром (общая слабость, потливость, субфебрилитет, оссалгии); гиперпластический синдром (гепатоспленомегалия); изменения в периферической крови;
- Фаза бластного криза (проявления по типу острого лейкоза)

Обследование больного с хроническим миелолейкозом

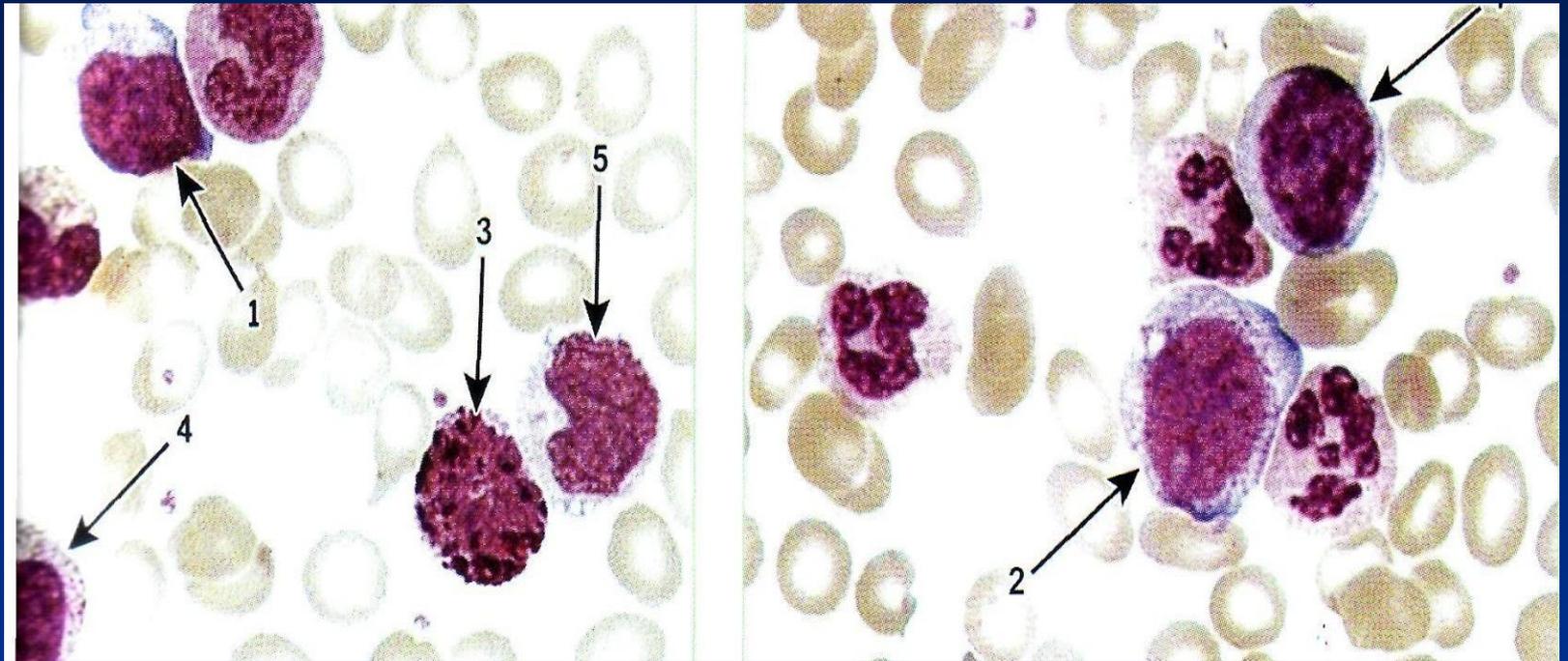
- Оценка общего статуса больного;
- ОАК с подсчетом тромбоцитов и лейкоцитарной формулы;
- Морфологическое исследование костного мозга (аспират+трепанобиопсия);
- Цитогенетическое/FISH исследование;
- Полимеразная цепная реакция;
- Выявление экстрамедуллярных очагов кроветворения (спленомегалия гепатомегалия, в л/узлах, коже и слизистых);
- Щелочная фосфатаза нейтрофилов.

Диагностика.

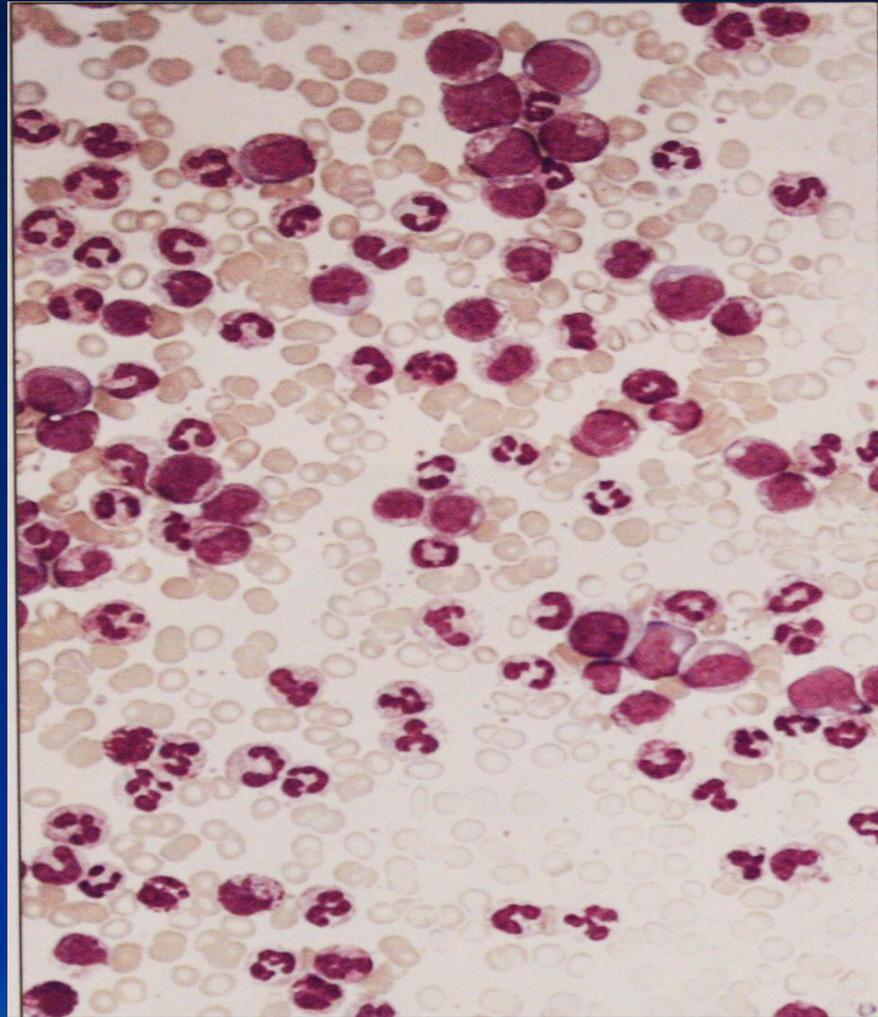
- Гемограмма:
 - лейкоцитоз до 200-800 тыс. и более,
 - увеличение содержания гранулоцитов до 85-95%,
 - появление незрелых гранулоцитов-
метамиелоцитов и миелоцитов, промиелоциты и
бластов;
 - базофильно-эозинофильная ассоциация (повышен
% эозинофилов и базофилов);
 - относительная лимфопения и моноцитопения;
 - тромбоцитоз, переходящий постепенно в
тромбоцитопению.



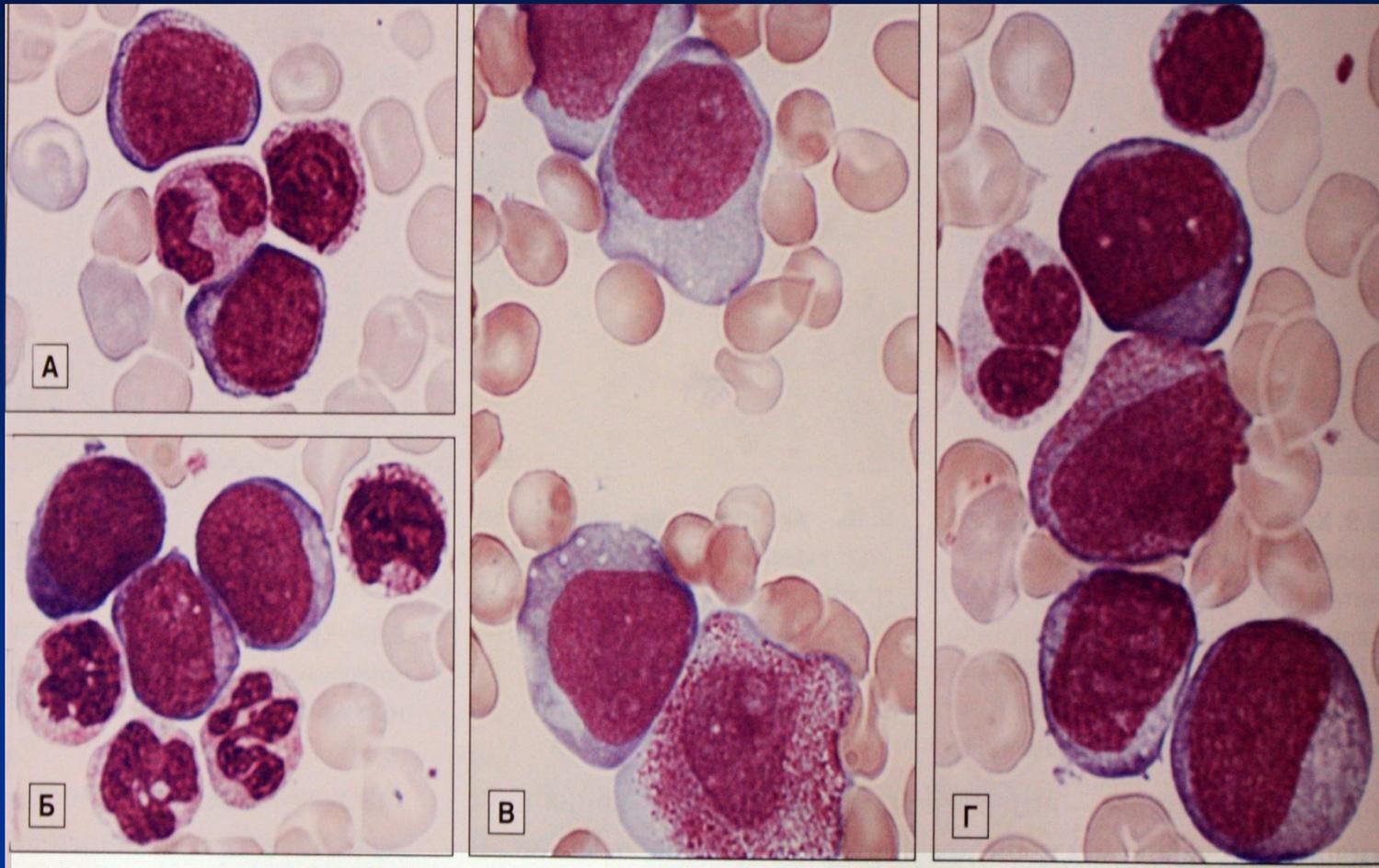
- В БАК – увеличение содержания вит. В12, мочевой кислоты, ЛДГ;
 - В миелограмме – увеличение числа миелокариоцитов и незрелых гранулоцитов;
 - В трепанате- выраженная гиперплазия миелоидного ростка, резкое уменьшение жира;
 - Цитогенетически – обнаружение Рh-хромосомы в периферической крови и КОСТНОМ МОЗГЕ.
- 



ХМЛ, хроническая фаза, мазок периф.крови.
Бласты, промиелоциты, миелоциты

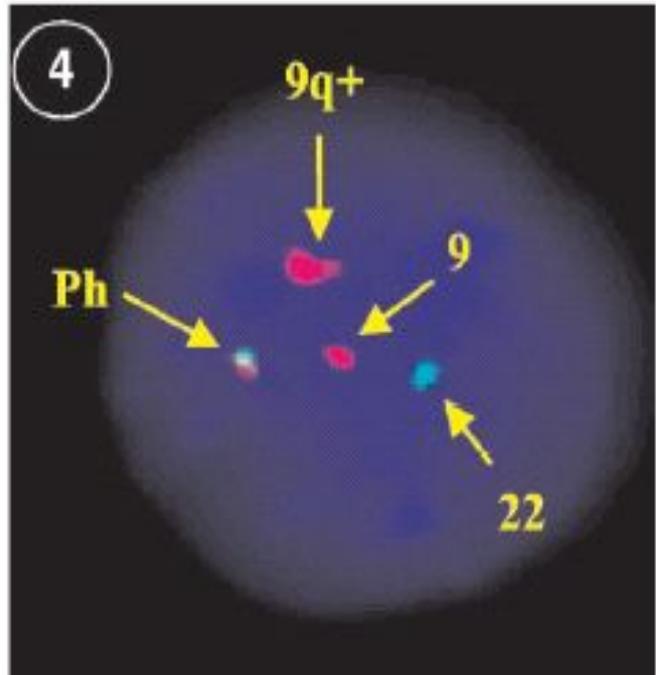
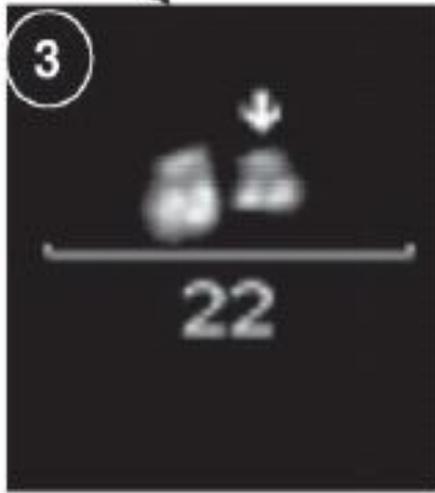
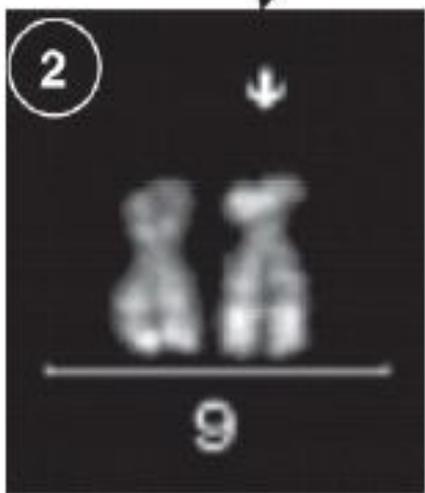
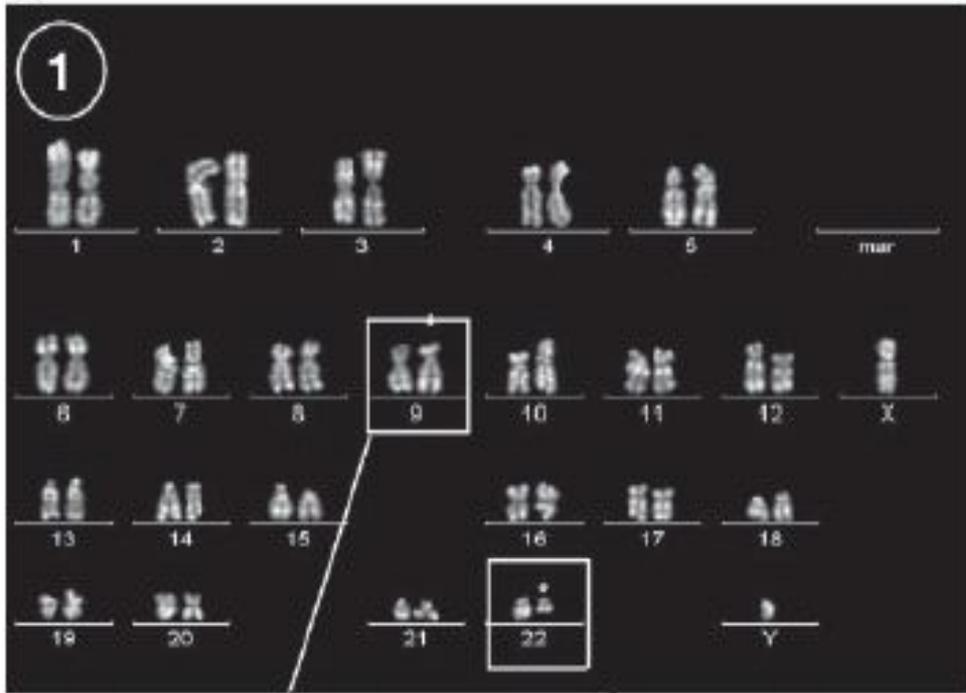


ХМЛ, мазок крови, клетки гранулоцитарного
ряда на разных стадиях созревания



ХМЛ, бластный криз, большое количество
миелобластов

A

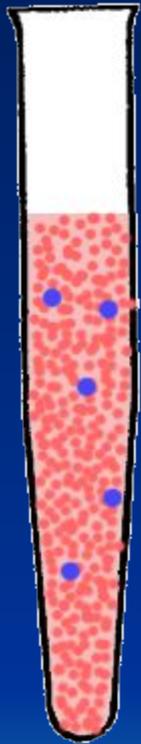


Ген BCR-синий сигнал

Ген ABL-красный сигнал

Ген BCR/ABL-белый сигнал

Количественная ПЦР



Поиск и многократное
увеличение количества
bcr-abl



Выделение bcr-abl,
Чувствительность
 $1 \cdot 10^4 \dots 1 \cdot 10^6$

Диагноз хронического миелолейкоза

можно поставить только при обнаружении в клетках

Ph хромосомы или

гена BCR-ABL

↓
Цитогенетика

↓
ПЦР

↓
FISH



ХМЛ: бластный криз, лейкемиды

Лечение

Основные принципы:

-начинается сразу после постановки диагноза.

-выбор терапии в зависимости от фазы заболевания и уровня лейкоцитов:

при гиперлейкоциозе - химиотерапия гидроксимочевиной в комбинации с аллопуринолом.

если лейкоцитоза нет или он нормализован с помощью гидроксимочевины, то показан гливек.

в случае прогрессирования заболевания, в том числе на фоне приема достаточных доз гливека, показана трансплантация костного мозга.



Идиопатический миелофиброз (сублейкемический миелоз)

- Это хроническое миелопролиферативное заболевание с ранним и значительным развитием фиброза костного мозга, характерной клинической чертой которого является прогрессирующая спленомегалия.

Болеют чаще мужчины, лица пожилого и старческого возраста.



Клинические проявления

Течение хроническое, медленно прогрессирующее.



I - чувство тяжести в животе, неустойчивый стул, периодические острые боли в животе, вызванные инфарктами селезенки, гепатомегалия, синдром портальной гипертензии.

II – повышение температуры тела, снижение массы тела, гиперурикемия.

III – анемия, тромбоцитопения с сосудистыми осложнениями – микроциркуляторные расстройства, геморрагический синдром, тромбозы артерий и вен, ДВС- синдром.

Диагностика

- Спленомегалия, обусловленная миелоидной метаплазией;
- Коллагеновый миелофиброз, выявляемый при гистоморфологическом исследовании костного мозга;
- Лейкоэритробластическая картина периферической крови с каплевидными эритроцитами;



- Отсутствие заболеваний, которые могут быть причиной развития миелофиброза (острый мегакариобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, ХМЛ, истинная полицитемия, волосатоклеточный лейкоз, гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз, СКВ, системная склеродермия, воздействие бензола, лучевое воздействие, остеопороз, дефицит вит. D, ренальная остеодистрофия).



Сублейкемический миелоз

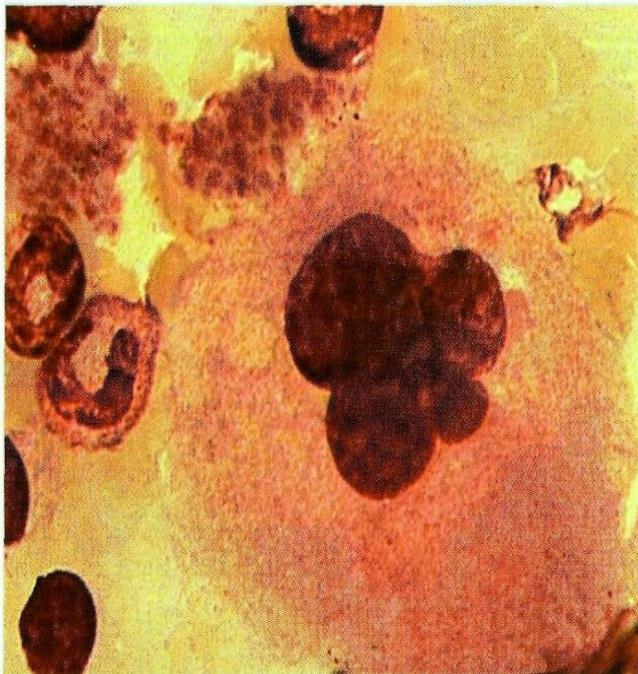


Рис. 271. Костный мозг. Мегакариоцит с отшнуровкой тромбоцитов. $\times 1000$

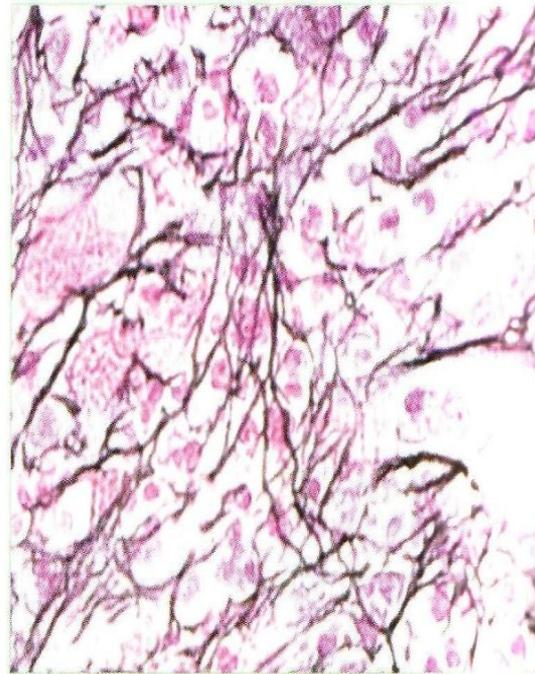


Рис. 272. Трепанобиоптат. Фиброз костного мозга

Истинная полицитемия (эритремия, болезнь Вакеза)

- хроническое миелопролиферативное заболевание с поражением стволовой клетки, пролиферацией трех ростков кроветворения, повышенным образованием эритроцитов и в меньшей степени, лейкоцитов и тромбоцитов.



Клинические проявления

СИМПТОМЫ

```
graph TD; A[СИМПТОМЫ] --> B[Обусловленные увеличением массы циркулирующих эритроцитов, т.е. плеторой]; A --> C[Миелопролиферативные симптомы];
```

Обусловленные
увеличением массы
циркулирующих
эритроцитов, т.е.
плеторой

Миелопролиферати
вные
симптомы

Стадии

I стадия – малосимптомная, продолжительность болезни до 5 лет;

II А стадия – эритремическая, без миелоидной метаплазии селезенки, продолжительность 10-20 лет;

II Б стадия – эритремическая с миелоидной метаплазией селезенки;

III стадия - постэритремическая миелоидная метаплазия с миелофиброзом или без него.



Диагностика

- Клинические проявления (плеторический синдром с эритроцианозом, чувство плохо переносимого жара, кожный зуд, связанный с приемом водных процедур, спленомегалия, артериальная гипертензия, уратовый диатез, почечная колика, подагра, склонность к тромбозам и кровотечениям);

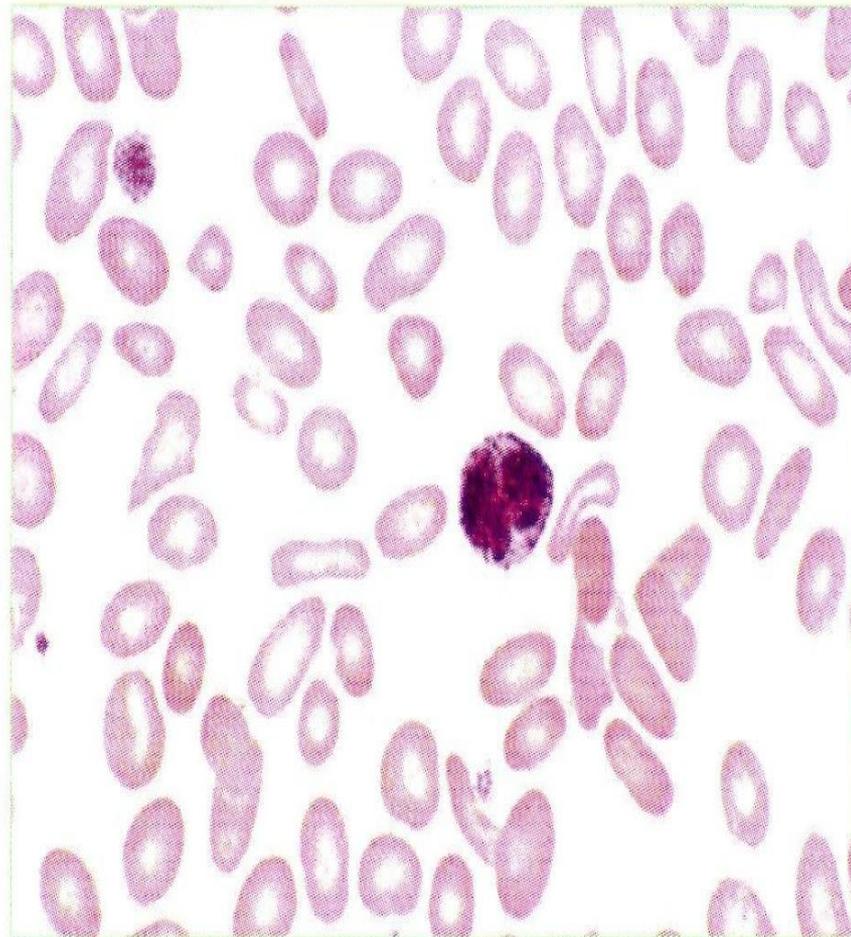
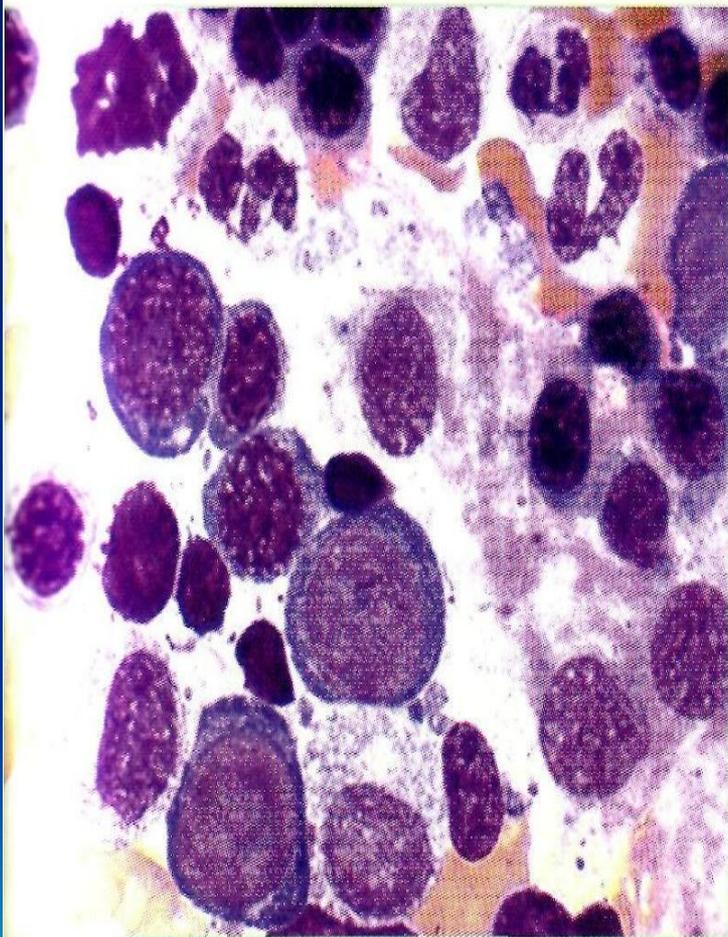


- В гемограмме – увеличение эритроцитов (мужчины >6 млн, Hb – 177г/л, Ht $>48\%$, у женщин эритроцитов $> 5,7$ млн, Hb >172 г/л, Ht $> 48\%$); тромбоцитоз свыше 400 тыс; лейкоцитоз > 12 тыс;
- БАК – щелочная фосфатаза (>100 ед), низкий уровень эритропоэтина (в N у мужчин – 5,6-28,9 Ед/л, у женщин- 8,0-30,0 Ед/л).



- В костном мозге – панмиелоз: тотальная гиперплазия трех ростков кроветворения с выраженным мегакариоцитозом, крупных размеров, или гиперплазия эритроидного и гранулоцитарного ростков кроветворения с небольшой степенью мегакариоцитоза, или гиперплазия эритроидного и мегакариоцитарного ростков, или пролиферацией одного эритроидного ростка + клиническая картина.

Эритропения



Сосудистые осложнения ИП

- I – Микрососудистые тромбофилические осложнения в виде эритромелалгии, головные боли, преходящие нарушения зрения, стенокардии и др;
1. Тромбозы артериальных и венозных сосудов (локальные и множественные);
 2. Геморрагии и кровотечения спонтанные и спровоцированные любым оперативными вмешательствами;
 3. ДВС-синдром с клиническими проявлениями в виде локальных и множественных тромбозов и кровотечений.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

