

Хронические лимфопролиферативные заболевания

И.А. Новикова



Хронические лимфопролиферативные заболевания

Это опухоли лимфоидной системы, клетки которых могут созревать до морфологически зрелых. Сюда относят хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), парапротеинемические гемобластозы, трудноклассифицируемые лимфопролиферативные заболевания.

Хронический лимфолейкоз

Наиболее распространенная форма лейкозов в Западном полушарии (20-40% от всех вариантов лейкозов). Чаще у мужчин, женщины - в постменопаузе.

Субстрат – морфологически зрелые лимфоциты.

2 группы – Т- и В. 95% - В-ХЛЛ (в Европе и Америке)

Клинические формы В-ХЛЛ:

- Классическая
- Костно-мозговая
- прогрессирующая
- Доброкачественная
- Волосато-клеточный лейкоз
- Спленомегалическая
- Пролимфоцитарная форма
- Опухолевая
- ХЛЛ с повышенным лизисом (цитолизом)
- ХЛЛ с парапротеинемией

Классическая прогрессирующая форма В-ХЛЛ

- Болеют взрослые, дети никогда, молодые – очень редко.
- *Клиника*
- Увеличены л/у до грецкого ореха или куриного яйца, вначале подчелюстные, надключичные, подмышечные, далее вниз. Л/у мягкие, безболезненные, никогда не сливаются. Параллельно или несколько позже увеличивается селезенка и печень. Особенность клиники – вторичный иммунодефицит, аутоиммунные осложнения (аутоиммунная гемолитическая анемия, грануло- и тромбоцитопения), тяжелые аллергические осложнения.
- *Прогноз:* продолжительность жизни 5-30 лет.

Лабораторные показатели при классической форме ХЛЛ

- **Периферическая кровь:**
- Нв, эритроциты в норме, затем анемия. Развитие анемии – плохой прогностический признак.
- Лейкоциты увеличены обычно выше $30 \times 10^9/\text{л}$
- В формуле – лимфоцитоз (зрелые), возможны до 10% пролимфоцитов. Встречаются полуразрушенные ядра лимфоцитов – тени Гумпрехта (этот термин используется только при ХЛЛ), диагностического значения не имеют, образуются в момент приготовления мазка. При подсчете в камере или на счетчике входят в общее количество лимфоцитов. *При необходимости рассчитать абсолютное число нейтрофилов формула пересчитывается, суммируя лимфоциты и тени Гумпрехта.*
- Тромбоциты в норме, затем снижаются (плохой прогностический признак).

Лабораторные показатели при классической форме ХЛЛ

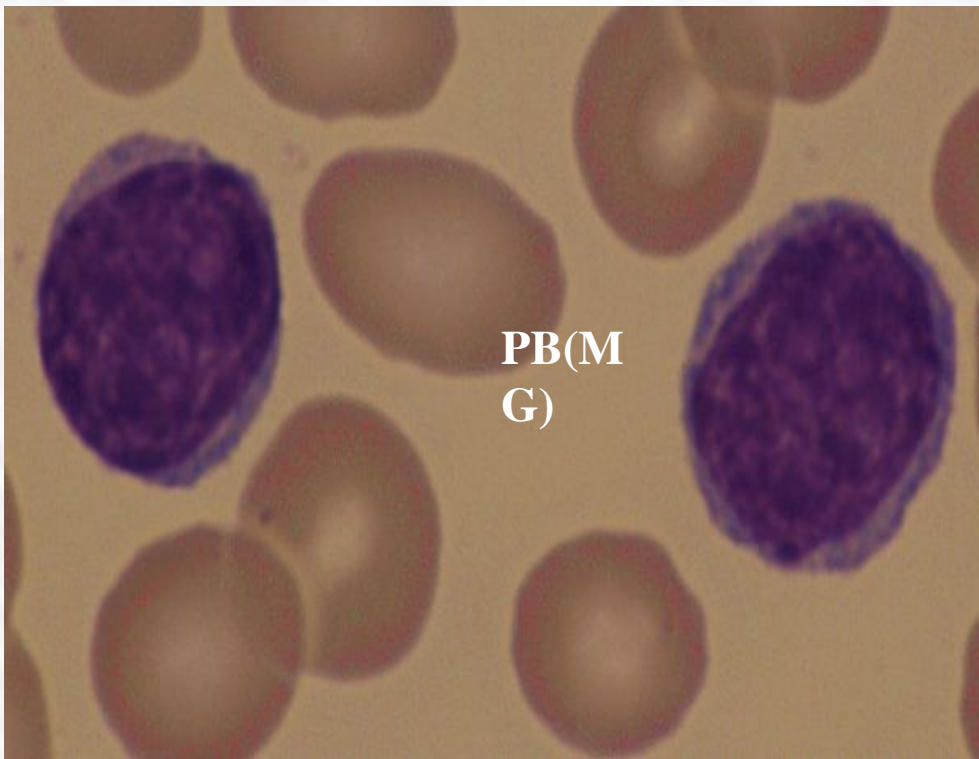
- **Костный мозг** в большинстве случаев десятки процентов лимфоцитов. Пограничная цифра $\geq 30\%$ - позволяет поставить диагноз. Пролимфоциты повышены незначительно.
- **Исследование КМ не является обязательным для постановки диагноза!**
- **Критерии диагностики:**
 - ❖ Лимфаденопатия и увеличение селезенки
 - ❖ Абсолютный лимфоцитоз в периферической крови (10 и более $\times 10^9/\text{л}$, но если более $5 \times 10^9/\text{л}$ определяют длительное время – подозрение)
 - ❖ В КМ более 30% лимфоцитов
 - ❖ Наличие доказательства В-клеточного клона.

**Chronic lymphocyte
leukemia**

Immunophenotyping

Cytoplasmic antigen:cCD3,cMPO

cCD79a 87.6%



PB(M
G)

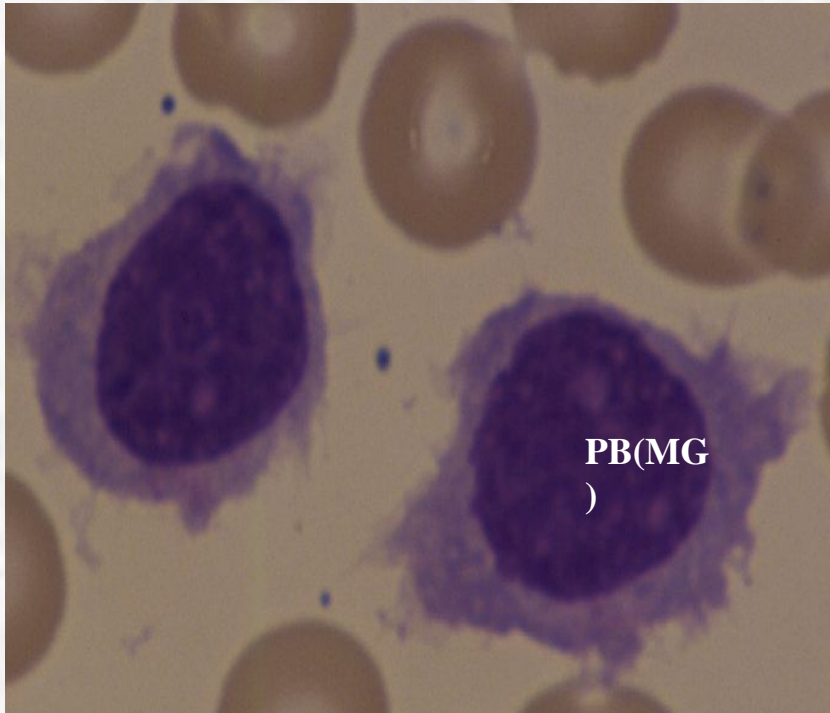
Tcell associated	: <u>CD5</u>	98.4%
B cell associated	CD10	(-)
	CD19	85.0%
	CD20	87.2%
	CD22	21.8%
	CD23	50.3%
	FMC7	20.3%
	CD5+/CD19+ sIgκ	37.2%
	sIgλ	(-)
	CD103	(-)
NK cell associated:	CD56	(-)
Others	CD38	(-)

**Hairy cell leukemia
-Variant**

Cytoplasmic antigen :cCD3,cMPO (-)

cCD79a 91.1%

Surface antigen



T-cell associated :CD3,2,4,5,8 (-)

B cell associated : CD10 2.1%

CD11c 92.4%

CD19 72.2%

CD22 81.0%

CD23 0.2%

FMC7 27.9%

sIgG 63.2%

NK cell associated :CD16.56 (-)

Myeloid associated :CD13,14,33 (-)

Stem cell associated:CD34,117 (-)

Others :CD25 1.9%

CD38 24.4%

HLADR 78.8%

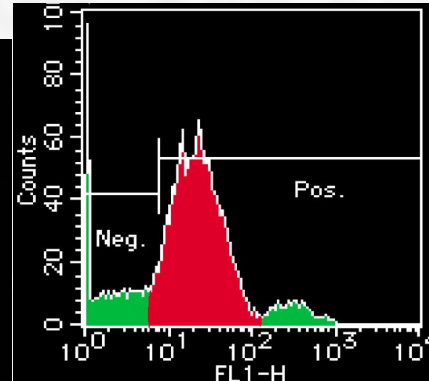
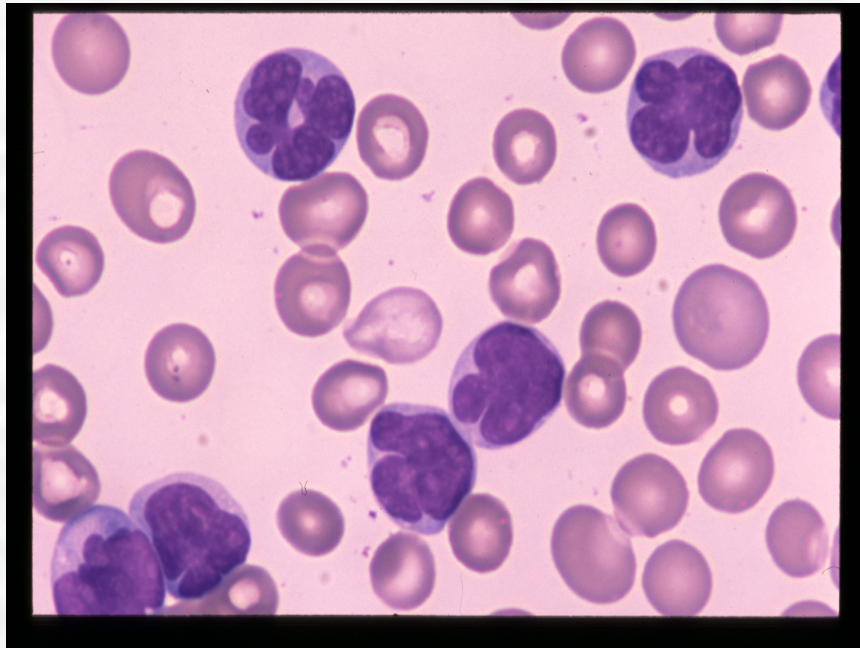
CD103 1.3%

ХЛЛ

- Составляет 3-5% всех случаев ХЛЛ.
- 3 основные формы:
 - ❖ Болезнь Сезари
 - ❖ Т-ХЛЛ
 - ❖ Грибовидный микоз
 - ❖ Особенность клиники всех Т-форм – поражение кожи – мокнущие инфильтраты. Лимфоузлы и селезенка увеличены умеренно, поначалу незначительно. Особенность клеток: лимфоидные клетки имеют ядра с вырезками, вдавлениями, лопастями. Структура хроматина мозговидная, петлистая (клетки Сезари).

**Adult T-cell leukemia
/lymphoma**

**Immunophenotyping
Surface antigen**



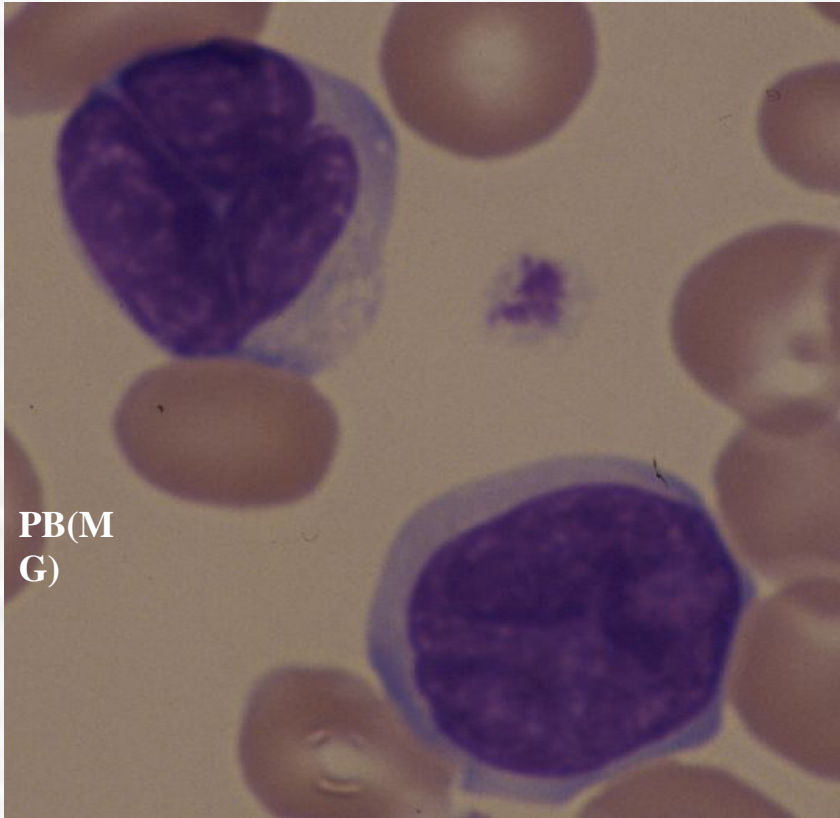
T cell associated	:CD2	98.5%
	CD5	89.7%
	CD7	3.1%
	<u>CD3</u>	<u>98.5%</u>
	<u>CD4</u>	<u>98.4%</u>
	CD8	2.0%
	TCR α/β	90.4%
	TCR γ/σ	1.9%
B cell associated	: CD19,22	(-)
NK cell associated	: CD16,57	(-)
Myeloid associated	CD13,14,33	(-)
Others	<u>CD25</u>	<u>73.6%</u>
	CD38	9.1%
	<u>HLADR</u>	<u>48.7%</u>
	<u>CD26</u>	<u>0.2%</u>
	<u>CD95</u>	<u>99.2%</u>

MATURE T-CELL NEOPLASMS

Sezary syndorome:SS

Mycosis fungoides:MF

Immunophenotyping Surface antigen



T cell associated	:CD2	95.0%
	CD5	95.1%
	<u>CD7</u>	<u>92.9%</u>
	<u>CD3</u>	<u>95.5%</u>
	<u>CD4</u>	<u>94.6%</u>
	CD8	1.9%
	TCR α/β	95.4%
	TCR γ/σ	1.9%

B cell associated	:CD16,57	(-)
Myeloid associated	:CD19,22	(-)
NK cell associated	:CD13,14,33	(-)
Others	<u>CD25</u>	<u>6.5%</u>
	CD38	4.9%
	<u>HLADR</u>	<u>4.7%</u>

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ

- Опухоли системы В-лимфоцитов, дифференцирующихся до стадии секреции моноклонального иммуноглобулина (синонимы: парапротеин, патологический иммуноглобулин)..
- **Нозологические формы:**
- множественная миелома
- солитарная плазмоцитома
- острый плазмобластный лейкоз
- макроглобулинемия Вальденстрема
- болезни тяжелых цепей
- лимфомы с парапротеинемией.

Множественная миелома

- Миеломная болезнь, болезнь Рустицкого-Калера.
- Эпидемиология: около 1% от всех злокачественных новообразований. Частота встречаемости от 1—2 до 4—5 (с колебаниями в разных странах), у негров до 10 на 100 000 населения в год. Первый случай МБ описан в 1842 г.
- Наибольшая частота заболевания в возрасте 40-70 лет (мужчины и женщины одинаково), реже в молодом, у детей практически не встречается.
- **Этиология неизвестна. Риск повышен:**
- Контакт с химическими веществами (бензол, асбест, пестициды и др.)
- Хронические заболеваниями ЖКТ (особенно желчных путей)
- Воздействие ионизирующей радиации
- Наследственный фактор

Патогенез множественной миеломы

Пролиферация в КМ (реже в других органах), клона опухолевых В-лимфоцитов. Предполагается опухолевая трансформация на уровне В-клеток памяти или плазмобластов. Происходит активация стромальных клеток костного мозга → продукция ими избыточного количества цитокинов, активирующих остеокласты (ИЛ-1) и усиливающих пролиферацию и дифференцировку плазматических клеток (ИЛ-6). Плазматические клетки тоже вырабатывают ИЛ-1 → активация остеокластов → очаги остеолиза → деструкция плоских костей (череп, таз, грудина, ребра) и позвоночника, реже трубчатых костей.

Классификация миеломной болезни

- **Иммунохимическая классификация (по типу патологического Ig):**
- G-миелома (55—65% случаев)
- A-миелома (20—25%)
- D-миелома (2—5%)
- E-миелома (0,1—0,5%)
- M-миелома (0,05—0,1%)
- миелома Бенс-Джонса — болезнь легких цепей (12—20%)
- несекретирующая миелома (1—2%)
- диклоновая миелома (1—2%)
- **Клинико-анатомическая классификация:**
- диффузноочаговая (60%)
- диффузная (24%)
- множественноочаговая (15%)
- склерозирующая (1%)

Клиническая картина множественной миеломы

- **Триада симптомов:** боли в костях, опухоли, переломы.
- **Боли в костях** имеют место у 85% больных МБ. Часто по ходу пораженных позвонков в пояснично-крестцовой области, имитируя радикулит, и в грудной клетке. Возможны спонтанные переломы костей.
- **Висцеральные поражения.** У 5—13% больных гепато- и(или) спленомегалия (пролиферация миеломных клеток). Поражение л/у редко (1% больных). Плазмноклеточные инфильтраты практически во всех внутренних органах, но редко проявляются клинически.
- **Поражение почек.** Миеломная нефропатия — самое частое проявление МБ (за счет выделения парапротеинов → блокада почечных канальцев → белковая дистрофия → амилоидоз).

Клиническая картина множественной миеломы (продолжение)

- **Синдром недостаточности антител.** Бактериальные инфекционные осложнения, особенно со стороны легких, дыхательных и мочевыводящих путей.
- **Геморрагические явления.** Кровоточивость слизистых оболочек, нарушение периферического кровотока, парестезии, синдром Рейно. Выраженный геморрагический диатез при МБ встречается редко.
- **Гиперкальциемия.** Проявления: тошнота, рвота, сонливость, потеря ориентации. Регистрируется у 20—40% больных, чаще в терминальной стадии

Лабораторные показатели при множественной миеломе

- **Периферическая кровь:**
 - ❖ Нв, эритроциты могут быть несколько снижены – нормоцитарная анемия
 - ❖ Лейкоциты – норма или снижены
 - ❖ **Формула: относительный лимфоцитоз. Иногда сдвиг влево, единичные плазматические клетки. В большом количестве они появляются в терминальной стадии**
 - ❖ **Моноцитоз часто.**
 - ❖ **СОЭ ускорена у 70% больных.**

Лабораторные показатели при множественной миеломе (продолжение)

- **Костный мозг:** исследование обязательно для постановки диагноза. Инфильтрация плазматическими клетками (более 30% плазматических клеток) нормальной морфологии или с атипией и полиморфизмом.
- **В сыворотке** – парапротеинемия, белки Бенс-Джонса (легкие цепи Ig) в моче (у некоторых больных не определяются). У 20% больных секретируются только легкие цепи, а парапротеинемии нет.

Диагностические критерии миеломной болезни

- **Критерии первого порядка**

1. 30 и более процентов плазматических клеток в КМ
2. парапротеины в сыворотке крови (более 35 г/л для патологии IgG и более 20 г/л для патологии IgA) или протеинурия легких цепей (более 1 г за 24 часа)
3. плазмацитома на биопсии.

- **Критерии второго порядка**

- **А.** Плазматизация КМ (более 10% но менее 30%)
- **В.** Компонент М в концентрациях меньше указанной выше
- **С.** Очаги остеолиза.
- **Диагностические комбинации:**
- 1+С, 2+В или С, 3+А или С, А+В+С.

Прогностические критерии МБ

- Прогноз зависит от стадии заболевания.
- **Основные прогностические показатели:**
 - ❖ количество и морфология плазматических клеток
 - ❖ уровень $\beta 2$ -микроглобулина (характеризует величину опухолевой массы и функцию почек)
 - ❖ уровень лактатдегидрогеназы (увеличивается при почечной недостаточности и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе)
 - ❖ Продолжительность жизни больных МБ I стадии составляет 80 мес, III — около 22 мес.

Редкие варианты МБ

- ***D-миелома*** — описано 250 больных. Наблюдается чаще в более молодом возрасте, в основном у мужчин. Характерная особенность этого варианта — быстрая лейкемизация и развитие плазмноклеточных инфильтратов в лимфатических узлах, печени, селезенке, коже, внутренних органах, мозговых оболочках, высокая частота почечной недостаточности. У всех больных в моче обнаруживают белок Бенс-Джонса. Течение тяжелое, прогноз неблагоприятный, медиана выживаемости 22 мес.
- ***E-миелома***. Описано 20 больных. Имеется тенденция к быстрому развитию анемии, трансформации в острый плазмноклеточный лейкоз.

Редкие варианты МБ

(продолжение)

- *М-миелома.* Описано около 40 наблюдений, среди которых отмечались гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, ДВС-синдром, частая лейкомизация процесса.
- *Несекретирующая миелома.* Выраженная гипогаммаглобулинемия за счет снижения содержания нормальных иммуноглобулинов. Общий белок в норме, М-градиент отсутствует. Патологический иммуноглобулин локализован внутриклеточно (фенотипирование).

Клинико-лабораторные особенности миеломы Бенс-Джонса

Быстрое развитие почечной недостаточности, гипогаммаглобулинемия, нормальное содержание белка и чаще отсутствие М-градиента в сыворотке крови, нормальная СОЭ, выраженная протеинурия с М-компонентом на электрофореграмме мочи.

Солитарная плазмоцитома

- Возможно это начальная стадия генерализованной плазмоцитомы. Может быть костная и внекостная. Внекостные солитарные плазмоцитомы чаще всего в носоглотке, верхних дыхательных путях, коже, ЖКТ.
- Критерии диагноза: плазмноклеточная природа опухоли, нормальные показатели крови, отсутствие парапротеина в крови и моче, нормальное содержание иммуноглобулинов, менее 10% плазмоцитов в костном мозге, отсутствие других костных поражений (КТ). У 70% больных продолжительность жизни может составлять до 10 лет.

Острый плазмобластный лейкоз.

- Может быть этапом эволюции МБ (2% случаев МБ трансформируется). Продолжительность жизни менее 1 года, ремиссии наблюдаются редко.
- Диффузное поражение КМ плазмобластами, которые обнаруживаются и в периферической крови, обуславливая гиперлейкоцитоз.
- Признаки миелодепрессии (анемия, тромбоцитопения, нейтропения). Экстрamedуллярные инфильтраты (у 50% больных), преимущественно в печени, селезенке, лимфатических узлах, коже.
- Остеодеструктивный синдром
- Парапротеинемия и парапротеинурия
- Вторичный иммунодефицит резко выражен

Макроглобулинемия Вальденстрема

- Хронический лейкоз В-клеточной природы, морфологически представленный лимфоцитами, плазмацитами и всеми переходными формами клеток.
- Частота в 10 раз ниже, чем МБ. Средний возраст больных 60 лет, преимущественно мужчины. Продолжительность жизни 2,5 -5 лет.
- **Клинические проявления:**
- *Геморрагический синдром* (часто первый признак). Механизм: гиперпротеинемия → обволакивание тромбоцитов (белковые муфты) → нарушение агрегации → нарушение образования тромбопластина → ингибция факторов свертывания.
- *Синдром повышенной вязкости* (у 60% больных) → нарушение кровообращения в капиллярах головного мозга → парапротеинемическая кома
- *Парапротеинемическая ретинопатия* (80% больных)
- *Синдром недостаточности антител* (как при МБ)
- *Протеинурия Бенс-Джонса*
- *Гепатоспленомегалия. лимфаденопатия*

Лабораторные показатели при болезни Вальденстрема

- **Периферическая кровь:**
- Анемия (опухолевое подавление эритропоэза, кровопотеря)
- Лейкоциты норма (чаще) или понижены (реже)
- моноцитоз
- тромбоцитопения (позже)
- **СОЭ всегда резко увеличена**
- **В сыворотке крови** - гиперпротеинемия, на электрофореграмме — М-градиент за счет IgM, в моче — белок Бенс-Джонса.
- **Костный мозг:**
- *В цитологических препаратах* пролиферация лимфоцитов, увеличено количество плазматических клеток (до 15—20%), тучных клеток.
- *В гистологических препаратах* диффузная пролиферация лимфоцитов, плазмоцитов и переходных клеток, фиброз стромы.
- Критерии диагностики: выявление субстрата опухоли и моноклонального IgM

Болезни тяжелых цепей (БТЦ)

- В-клеточные опухоли с секрецией фрагментов тяжелых цепей различных классов иммуноглобулинов.
- БТЦ-γ описана в 1963 году (более 50 наблюдений), чаще у мужчин до 40 лет. Клиника: поражение л/узлов, печени, селезенки, вальдейерова кольца, лихорадка.
- Периферическая кровь: анемия, тромбоцитопения, нейтропения, нормальная СОЭ. Парапротейнемия невысокая, гипогаммаглобулинемия. Течение тяжелое, продолжительность жизни несколько месяцев.
- БТЦ-μ описана в 1970 г. (около 28 случаев). Встречается у пожилых. А (суб)лейкемический лимфолейкоз без лимфаденопатии, но с гепато- и (или) спленоомегалией. Особенность - ↑↑↑ белка Бенс-Джонса.

Болезни тяжелых цепей (БТЦ) (продолжение)

- БТЦ-δ (около 200 случаев), у детей, взрослых до 30 лет обоего пола. Абдоминальная форма - инфильтрация ЖКТ → нарушение всасывания → боли в животе, хроническая диарея, стеаторея, кахексия.
- Легочная форма → бронхопульмональные поражения, медиастинальная лимфаденопатия. Протеинурия отсутствует.
- Диагностика БТЦ: иммунохимический анализ сывороточных белков (Н-цепи), на электрофореграмме типичный М-градиент отсутствует

Стадии множественной миеломы по Salmon/Durie

- **I.** Нв более 100 г/л, кальций менее 120мг/л, отсутствие остеолиза или солитарных очагов. ИгG менее 50г/л или ИгА менее 30 г/л, белки Бенс-Джонса в моче менее 4 мг за 24 часа.
- **II.** Показатели средние между I и III.
- **III.** Нв менее 85 г/л, кальций более 120 мг/л, более 3 очагов остеолиза. ИгG более 70г/л, или ИгА более 50 г/л. белки Бенс-Джонса более 12 мг за 24 часа.

Стадии множественной миеломы по Salmon/Durie (продолжение)

- Дополнительно надо оценить массу миеломных клеток по $\beta 2M$ и их пролиферативную активность (L1 – индекс метки 3H-тимидином).
- При L1 менее 1% и $\beta 2M$ менее 2,7 мг/л степень риска низкая, выживаемость около 70 месяцев.
- Если L1 больше 1% или $\beta 2M$ более 2,7 мг/л – степень риска средняя (выживаемость 40 месяцев).
- L1 более 1% и $\beta 2M$ более 2,7 мг/л степень риска высокая. Выживаемость около 16 месяцев.

Диагностика: М-градиент в сыворотке и моче. увеличение кальция в крови.

Дифференциальная диагностика:
симптоматические парапротеинемии
(злокачественные опухоли, аутоиммунные
заболевания, гепатиты, ХЛЛ). Решается
после стеральной пункции.
Идиопатическая парапротеинемия – может
наблюдаться у здоровых пожилых людей



***БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ !!!***