

# Миелопролиферативные заболевания

---

лекция

# Хронические миелопролиферативные заболевания-

---

Это клональные опухоли, развивающиеся из стволовой кроветворной клетки, характеризующиеся пролиферацией в костном мозге одного или более ростков миелоидной линии (гранулоцитарного, эритроидного, мегакариоцитарного) □ ↑ числа гранулоцитов, эритроцитов и / или тромбоцитов в периферической крови.

---

# К миелопролиферативным заболеваниям относят:

---

- ❑ **Хронический миелолейкоз**
  - ❑ **Сублейкемический миелоз**  
(идиопатический миелофиброз, остеомиелосклероз)
  - ❑ **Эритремия**(истинная полицитемия)
  - ❑ **Хронический миеломоноцитарный лейкоз**
  - ❑ **Хронический моноцитарный лейкоз**
  - ❑ **Хронический мегакариоцитарный лейкоз**(эссенциальная тромбоцитемия)
-

# Хронический миелолейкоз(ХМЛ)

---

- 15 -20% всех миелопролиферативных заболеваний
- Чаще встречается у лиц среднего и пожилого возраста
- Частота ХМЛ – 1, 0 – 1, 5 случая на 100000 населения
- Маркер опухолевого клона – филадельфийская хромосома(*Ph* – хромосома), которая образуется в результате транслокации □ неконтролируемая пролиферация, нарушение дифференцировки клеток.

---

## **Ph – хромосома :**

-  Клетки миелопоэза
-  Т- и В – лимфоциты.

**Ph – позитивные – до 95%;**

**Ph - негативные – 5 – 8%.**

---

# Стадии заболевания:

---

1. *Хроническая стадия* (большинство случаев диагностируется в этой стадии)
2. *Прогрессирующая или фаза акселерации*
3. *Бластный криз*

**Клиника:** слабость, потеря веса, ночные поты, спленомегалия, анемия.

**Пролиферация опухолевых клеток:** костный мозг, селезёнка, печень, кровь.

---

# Хроническая стадия ХМЛ (длительность от 3 до 5 лет)

---

## Периферическая кровь

- **Нейтрофильный лейкоцитоз** (количество варьирует) со сдвигом до миелоцитов.
  - **Бласты** – 1 – 3%, но не более 10%.
  - ↑ **Базофилов и/или эозинофилов** – более 7%.
  - **Тромбоциты** – N или ↑ (может быть более  $1000 \times 10^9/\text{л}$ )
  - **Незначительная анемия**
-

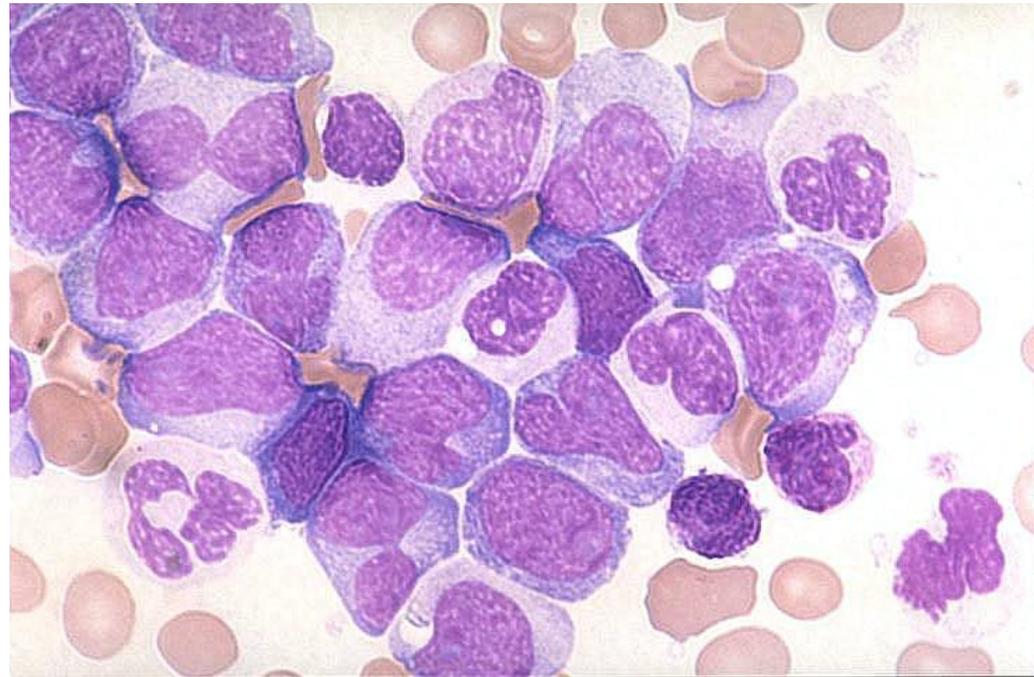
# Костный мозг

---

- **Гиперклеточность** (более  $350 \times 10^9/\text{л}$ ) – за счёт гранулоцитарного роста.
  - **Бластов** не более 5%.
  - **Мегакариоциты** – N или ↑ (у 40 – 50% больных)
  - **Эритроидные клетки** – чаще ↓
  - В 30% обнаруживаются псевдо-Гоше – подобные клетки и голубые гистиоциты □ указывает на повышенный клеточный распад.
  - **Щелочная фосфатаза** в нейтрофилах – низкая.
-

# Клинический случай ХМЛ (хроническая стадия)

- Больной А., 64 года.  
Обнаруживается гепатоспленомегалия.
- **Периферическая кровь:**  
**WBC** -  $95,1 \times 10^9/\text{л}$ ,  
**RBC** -  $3,28 \times 10^{12}/\text{л}$ ,  
**Hb** - 104 г/л,  
**MCV** - 104,9 фл,  
**MCH** - 31,7 пг,  
**MCHC** - 302 г/л,  
**PLT** -  $325 \times 10^9/\text{л}$ .
- **Лейкоцитарная формула:**  
**Бласты** - 7%, **миелоциты** - 18%,  
**метамиелоциты** - 2%,  
**п/я нейтрофилы** - 15%,  
**с/я нейтрофилы** - 34%,  
**базофилы** - 14%,  
**моноциты** - 4%,  
**лимфоциты** - 6%.



# Прогрессирующая стадия(фаза акселерации)

---

- Наблюдается спустя 3 года стабильного течения хронической фазы.
  - Нарастают гепатоспленомегалия, астенический синдром, анемия, появляется лихорадка, лимфоаденопатия.
  - Диагноз устанавливают при наличии одного и более критериев, указанных в таблице:
-

# **Диагностические критерии фазы акселерации ХМЛ(ВОЗ,2000 г.)**

---

**Миелобласты 10 -19% в крови и / или костном мозге от числа всех ядерных клеток**

**Базофилия в крови > 20%**

**Персистирующая тромбоцитопения ( $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ), не относящаяся к терапии, или тромбоцитоз ( $> 1000 \times 10^9/\text{л}$ ), не поддающийся лечению**

**↑ размеров селезёнки и количества лейкоцитов, несмотря на проводимое лечение**

**Цитогенетическое доказательство клональной эволюции (дополнительные хромосомные аномалии)**

# Бластный криз

---

- Нарастание бластных клеток в костном мозге и крови(более 20%)
  - Возникают очаги экстрамедуллярного кроветворения с пролиферацией бластных клеток в коже, лимфатических узлах, костях, ЦНС и других тканях
  - Для идентификации бластных клеток используют цитохимические методы и иммунофенотипирование опухолевых клеток.
  - Диагноз устанавливают при наличии одного или более из нижеперечисленных критериев.
-

# **Диагностические критерии бластного криза ХМЛ(ВОЗ,2000 г.)**

---

**Бласты > 20% в крови и / или костном мозге от числа всех ядерных клеток**

**Экстамедуллярные очаги кроветворения с пролиферацией бластных клеток**

**В трепанобиоптате костного мозга крупные очаги или скопления бластных клеток**

---

# Клинический случай ХМЛ(бластный криз)

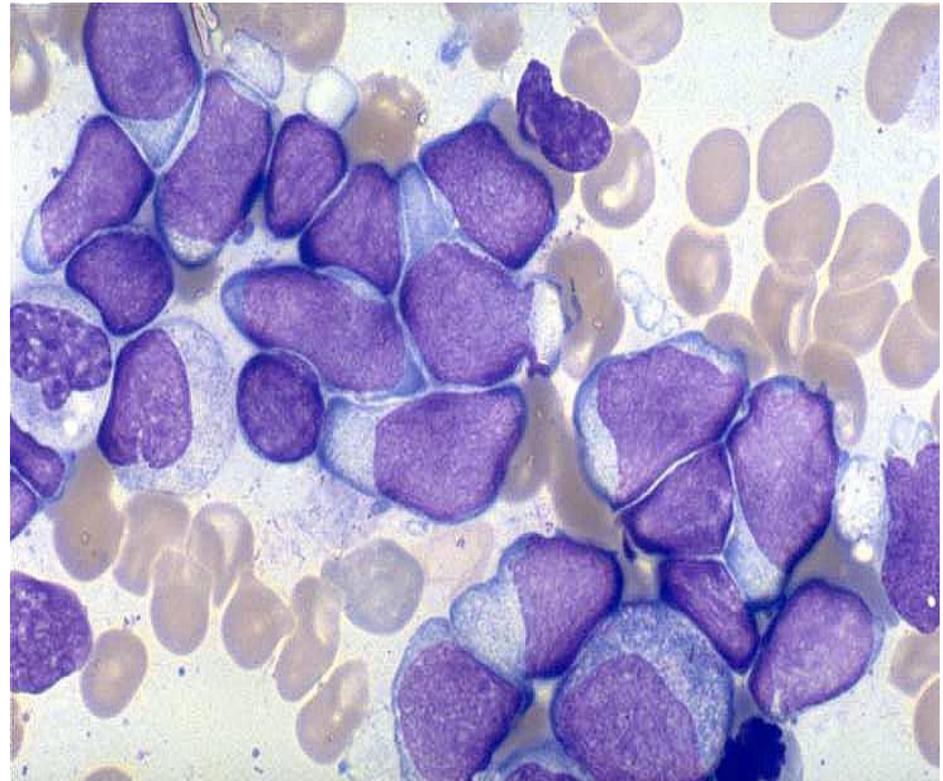
- Больной Б., 68 лет. Обнаруживается гепатоспленомегалия, нарушение микроциркуляции в сосудах нижних конечностей.

## Периферическая кровь:

- WBC -  $53,1 \times 10^9$ /л,
- RBC-  $2,74 \times 10^{12}$ /л,
- Hb-93 г/ л,
- MCV – 108 фл,
- MCH- 33,9 пг,
- MCHC -314 г/л,
- PLT-  $1101 \times 10^9$ /л.

## Лейкоцитарная формула:

- Бласты-45%, промиелоциты-2%,
- миелоциты – 5%,
- метамиелоциты -2%,
- п/я нейтрофилы – 3%,
- с/я нейтрофилы- 29%,
- базофилы-9%,
- моноциты-1%,
- лимфоциты-4%.



# Сублейкемический миелоз (идиопатический миелофиброз, остеомиелосклероз)

---

- Хромосомные аномалии – у 30 -40 % □ неблагоприятный прогноз
  - Характеризуется опухолевой пролиферацией преимущественно мегакариоцитов и гранулоцитов в костном мозге, развитием **фиброза в костном мозге** и экстрамедуллярного кроветворения.
  - Встречается чаще в пожилом возрасте
  - Преобладает многолетнее доброкачественное течение с медленным увеличением селезёнки
-

# Стадии развития сублейкемического миелоза:

---

- 1. Пролиферативная** (ранняя, префибротическая)
  - 2. Фибротическая** (фибротически – склеротическая)
  - 3. Трансформация в острый лейкоз**
-

# Префибротическая стадия

## Периферическая кровь

- **Лейкоцитоз** –  $10 - 20 \times 10^9/\text{л}$
- **Лейкоформула** – сдвиг до миелоцитов, анизоцитоз нейтрофилов, асинхронное созревание созревания ядра и цитоплазмы, гипо- и гиперсегментированные нейтрофилы
- **Нормохромная анемия**
- **Анизоцитоз, пойкилоцитоз** с преобладанием каплевидных эритроцитов (дакриоциты).
- **Нормобласты**
- **Невысокий ретикулоцитоз**
- **Атипичные крупные тромбоциты**
- **Активность щелочной фосфатазы** в нейтрофилах – резко увеличена

# Префибротическая стадия

---

## Костный мозг

**Гиперклеточность** с ↑ содержанием незрелых клеток гранулоцитарного ряда, атипичных мегакариоцитов

□ **Эритрокариоциты** – N или ↓

---

# Фибротическая стадия

---

- Чаще диагностируется на этой стадии
  - **Клиника**: анемический синдром, спленомегалия, геморрагический синдром, рецидивирующие инфекционные осложнения.
  - **Периферическая кровь**
    - многочисленные каплевидные эритроциты,
    - лейкоциты варьируют от сниженного количества до выраженного лейкоцитоза,
    - единичные бласты,
    - анизоцитоз тромбоцитов.
-

# Костный мозг

---

- Нормо- или гипоклеточный
- Миелобластов менее 10%
- Атипичные мегакариоциты
- Фиброз – значительно выражен

**Эволюция сублейкемического миелоза характеризуется постепенным нарастанием лейкоцитоза □ *вторичный острый лейкоз* (резистентный к лечению)**

---

# Эритремия (истинная полицитемия)

---

- Повышенная продукция клеток эритроидного ряда в сочетании с избыточной пролиферацией клеток грануло- и мегакариоцитопоэза.
  - Встречается у лиц пожилого возраста
  - Относительно доброкачественное течение в отличие от другие миелопролиферативных заболеваний
-

# Стадии эритремии:

---

- 1. Пролиферативная**  
(полицитемическая)- нарастание массы эритроцитов
  - 2. Постполицитемическая-**  
цитопения из – за неэффективного гемопоэза.
-

# Клиническая картина:

---

## **Связана с развитием эритроцитоза:**

-  Артериальная гипертензия
  -  Сосудистые осложнения
  -  Эритроцианоз кожи и слизистых оболочек
  -  Венозные, артериальные тромбозы
  -  Парестезии
  -  Эритромелалгии (приступы острых болей в пальцах верхних и нижних конечностей)
  -  Гепато-, спленомегалия
-

## Периферическая кровь:

---

- **Эритроциты**- нормальной морфологии или гипохромные
- **В лейкоформуле** – нейтрофилёз и базофилия
- **Тромбоцитоз** (у 50% больных)
- ↓**СОЭ** (до 0 - 1 мм)
- Высокая активность **ЩФ** в нейтрофилах

## Костный мозг:

Нормобластический тип кроветворения

---

# Диагностические критерии эритремии

<b>A1</b>	↑ эритроцитов > 25% от нормы или Hb > 185 г/л у мужчин и > 165 г/л у женщин
<b>A2</b>	Отсутствуют причины для вторичного эритроцитоза
<b>A3</b>	Спленомегалия
<b>A4</b>	Клональные генетические аномалии
<b>A5</b>	Эндогенное формирование эритроидных колоний <i>in vitro</i>
<b>B1</b>	Тромбоцитоз > $400 \times 10^9/\text{л}$
<b>B2</b>	Лейкоцитоз > $12 \times 10^9/\text{л}$
<b>B3</b>	В КМ панмиелоз с пролиферацией клеток грануло- и мегакариопоэза
<b>B4</b>	Низкий уровень ЭПО в сыворотке крови

---

□ **Диагноз эритремии**

**устанавливают** при наличии:

**A1+A2** или любого критерия **A** или

**A1+A2** или любых 2 критериев **B**

---

# Хронический мегакариоцитарный лейкоз (эссенциальная тромбоцитемия, идиопатическая тромбоцитемия)

---

- Характеризуется пролиферацией мегакариоцитов и персистирующим тромбоцитозом
- Встречается у лиц пожилого возраста и у детей
- Клиника: гепато- спленомегалия, нарастающая анемия, расстройства микроциркуляции, артериальные и венозные тромбозы, геморрагические осложнения.
- Длительность- 10- 15 лет
- Исход: трансформация в острый лейкоз или миелодиспластический синдром

## Периферическая кровь:

---

- **Гипертромбоцитоз** ( $500 - 1500 \times 10^9/\text{л}$ )
  -  **Фрагменты ядер мегакариоцитов**
  -  **Умеренная анемия**
  -  **Умеренный лейкоцитоз** со сдвигом влево
  -  **В лейкоформуле** – базофилия и эозинофилия
  -  **Анизоцитоз тромбоцитов**
  -  **↑ среднего объема тромбоцитов (MPV)**
  -  **↑ показателя анизоцитоза тромбоцитов (PDW)**
  -  **Появление гигантских и уродливых форм тромбоцитов с псевдоподиями**
-

## **Костный мозг:**

---

-  Нормо- или гиперклеточный
  -  Значительная гиперплазия мегакариоцитарного ростка
  -  Характерны гигантские мегакариоциты с многолопастными множественными ядрами без атипии
  -  Число гранулоцитов нормальное или незначительно ↑
-

# Диагностические критерии хронического мегакариоцитарного лейкоза

Тромбоцитоз  $> 600 \times 10^9/\text{л}$  в теч. 2 мес.

Hb  $< 130$  г /л

Содержание Fe в костном мозге нормальное

Гиперплазия мегакариоцитарного ростка(может сочетаться с гиперплазией гранулоцитарного и эритроидного ростков, наличие уродливых гигантских мегакариоцитов)

Отсутствие миелофиброза

Отсутствие Ph –хромосомы

Отсутствие причин для реактивного (вторичного) тромбоцитоза

# Хронический моноцитарный лейкоз

---

- Характеризуется пролиферацией моноцитоидных клеточных элементов в КМ, ↑ их в крови и инфильтрацией ими селезенки и печени
  - Встречается у людей старше 50 лет и у детей первого года жизни
  - Чаще диагностируется случайно при исследовании крови
-

## Периферическая кровь:

---

-  **Умеренный лейкоцитоз**
  -  **Нарастающий моноцитоз** (более 20%)
  -  **Моноциты** имеют чаще нормальную морфологию
  -  **Промоноциты , монобласты-** встречаются в терминальной стадии заболевания
  -  **Эритроциты, Hb, тромбоциты-** чаще в норме.
-

# Хронический миеломоноцитарный лейкоз

---

- Морфологический субстрат- клетки моноцитарного и миелоидного ряда (монобласты, промоноциты, моноциты, миелобласты, гранулоциты)
  - Чаще в возрасте 65 – 67 лет
  - Поражается КМ, печень, селезёнка, кожа, лимфатические узлы
-

## Периферическая кровь:

---

-  **Лейкоциты** – N или ↑
  -  **Абсолютный моноцитоз**, возможен нейтрофилёз
  -  **Моноциты** нормальные или с более грубой зернистостью, полиморфизмом ядер
  -  **Промиелоциты, миелоциты** – не ↑ 10%
  -  **Базофилия или эозинофилия**
  -  **Нормоцитарная анемия**
-

## Костный мозг:

---

-  Гиперклеточный с пролиферацией гранулоцитарного ростка
  -  Возможна эритроидная гиперплазия
  -  Количество моноцитов в КМ- N или ↑
  -  Изменение мегакариоцитарного ростка – микромегакариоциты, изменённые ядра мегакариоцитов
  -  Бласты – от 5 до 19%
-

# Миелодиспластический синдром (МДС)

Миелодиспластические синдромы-

гетерогенная группа заболеваний, в основе развития которых лежит повреждение плюрипотентной стволовой кроветворной клетки. Эти клональные нарушения характеризуются неэффективным гемопоэзом, сопровождающимся развитием рефрактерной анемии, анемии, лейкопении и\или тромбоцитопении и диспластическими изменениями клеток основных ростков миелопоэза.

ФАБ – классификация МДС:

- рефрактерная анемия (РА)
- рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС)
- рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ)
- рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации (РАИБ-Т)
- хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ)
- хронический миеломоноцитарный лейкоз с трансформацией (ХММЛ-Т)
- рефрактерная анемия с мультипотентной дисплазией (неклассифицированный МДС-МДС-Н)

# ФАБ-классификация миелодиспластического синдрома

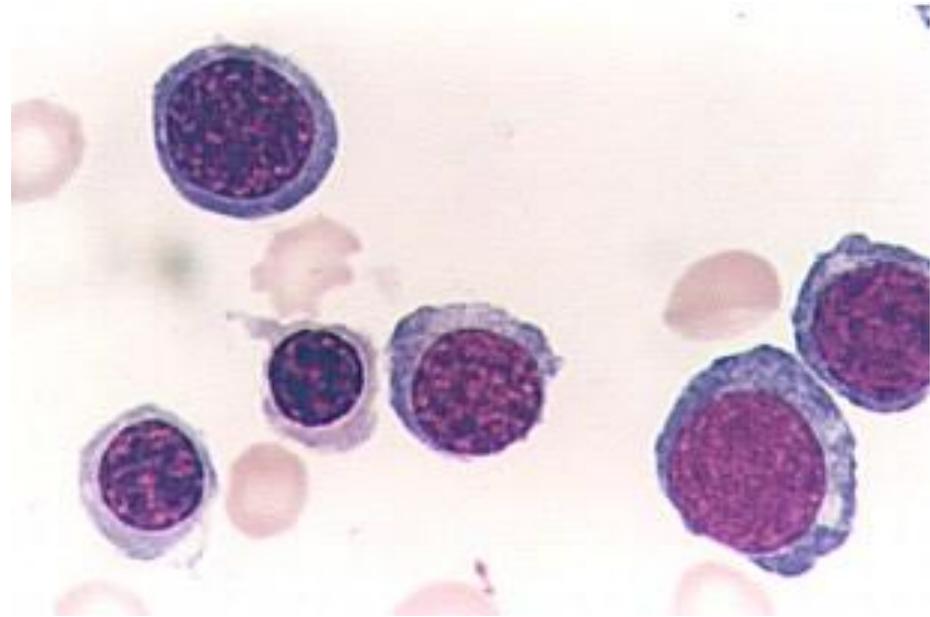
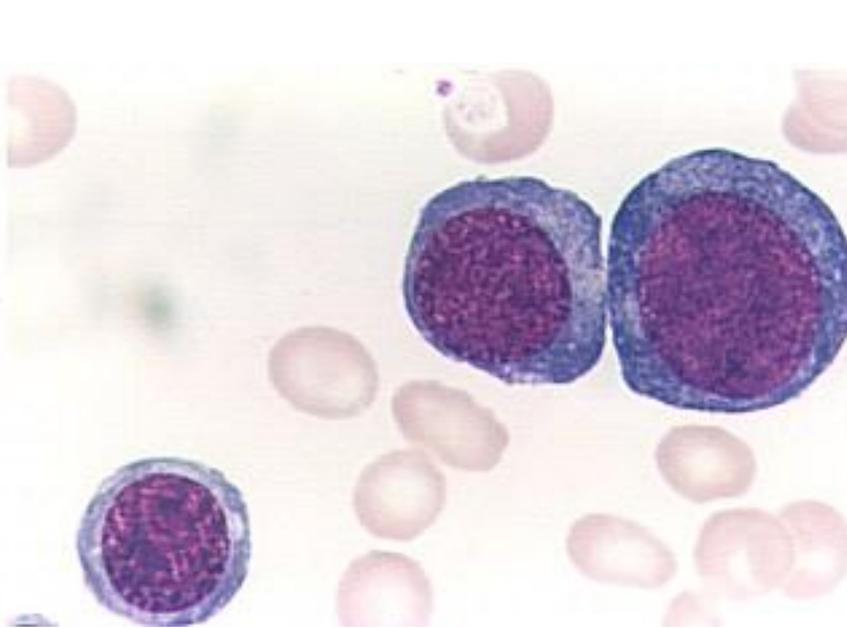
## ФАБ-классификация миелодиспластического синдрома

Вариант	Процент бластов в крови	Процент бластов в костном мозге	Процент кольцевидных сидеробластов	Содержание моноцитов в крови (10 <sup>9</sup> /л)
РА	<1	<5	<15	<1
РАКС	<1	<5	>15	<1
РАИБ	<5	5-20	Варьирует	<1
РАИБ-Т	>5	21-30	Варьирует	<1
ХММЛ	<5	5-20	Варьирует	>1

# Рефрактерная анемия

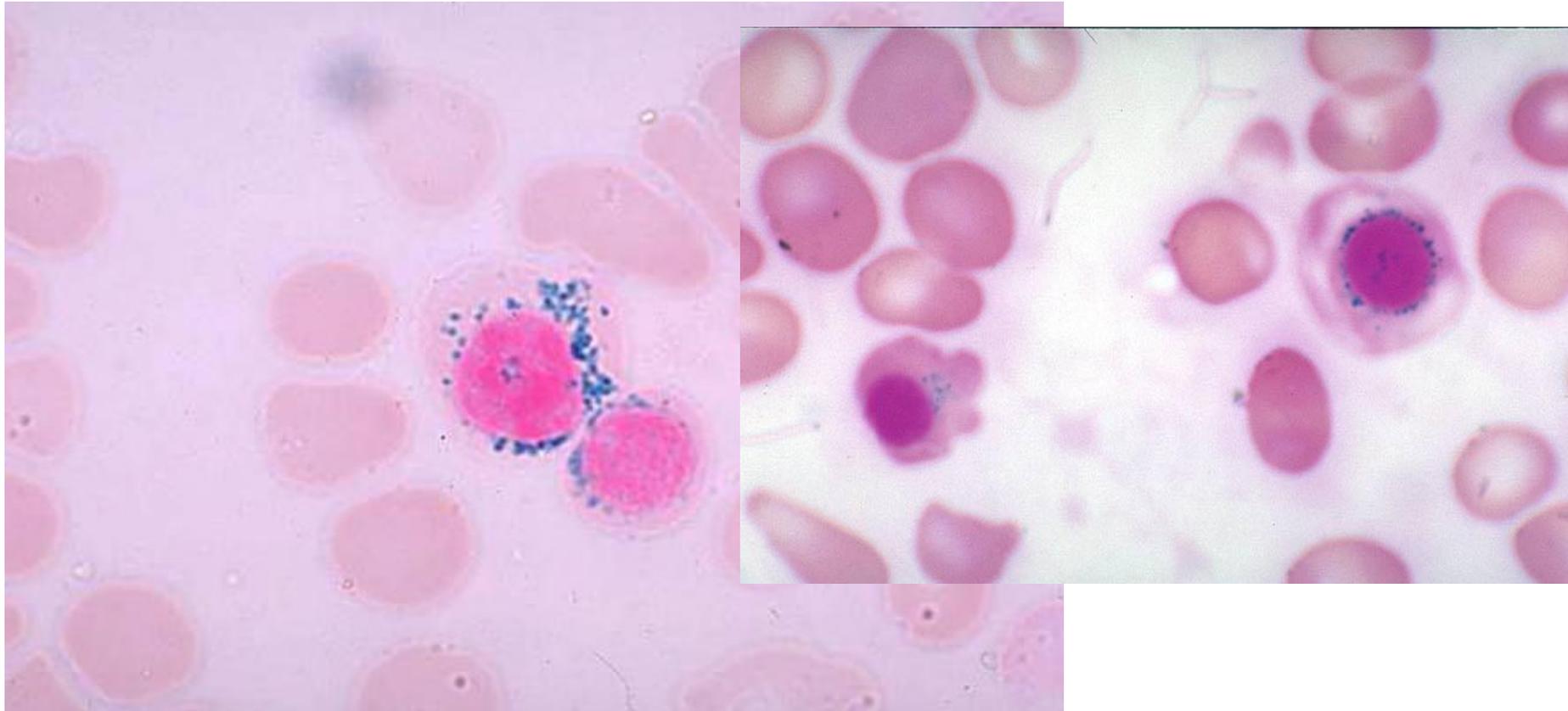
## Рефрактерная анемия

---



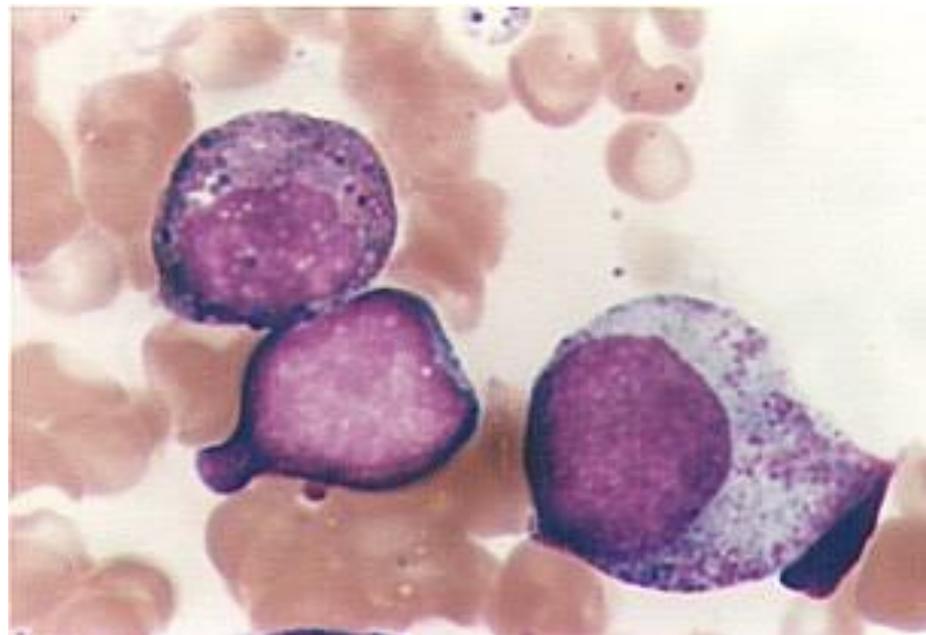
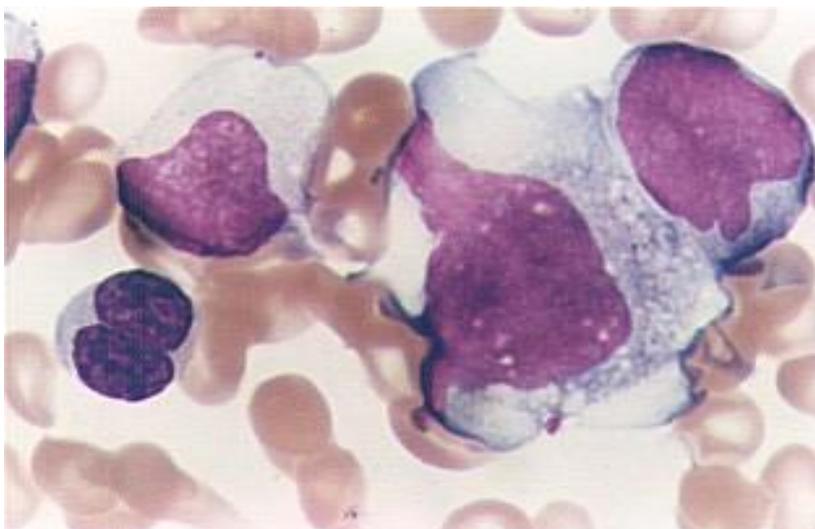
# Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами

---



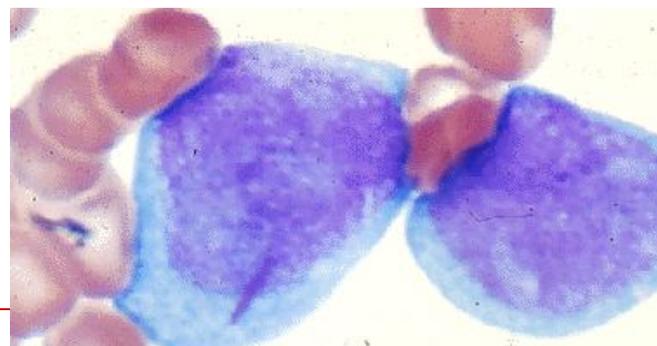
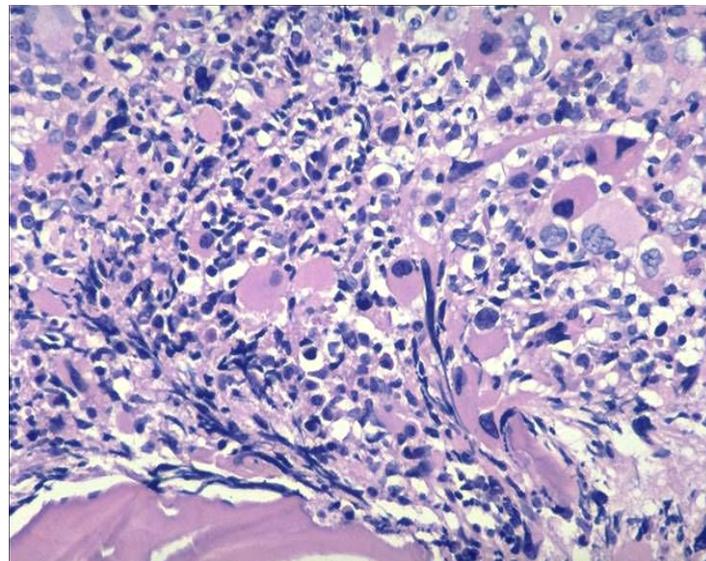
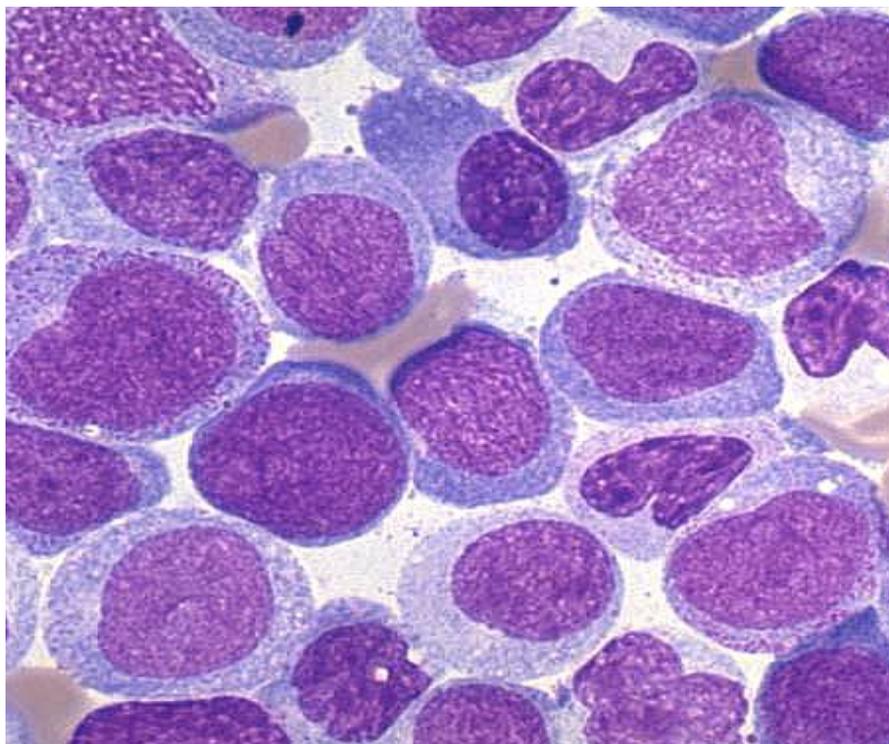
# Рефрактерная анемия с избытком бластов

---



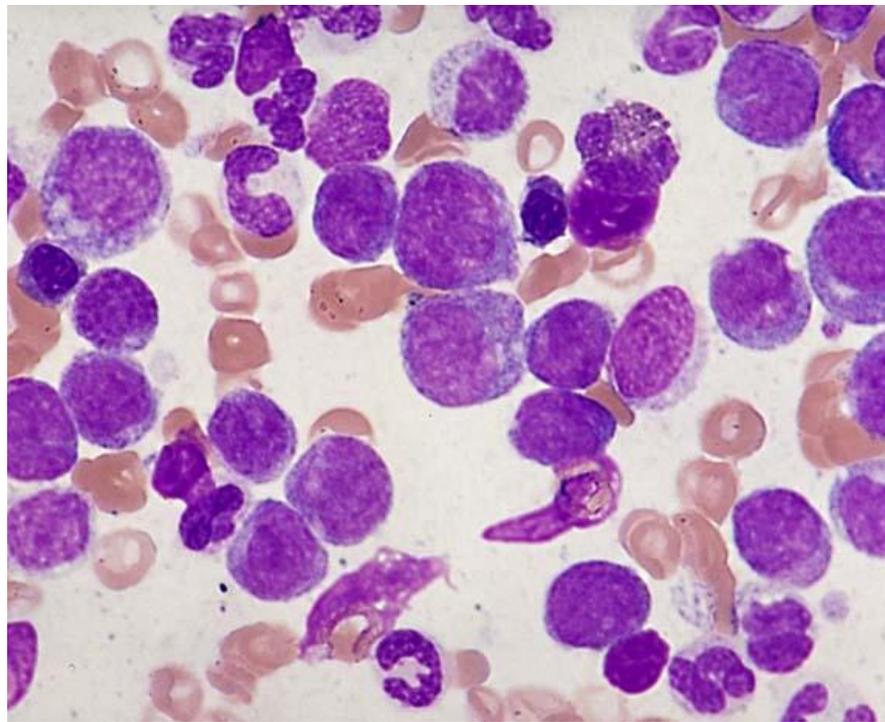
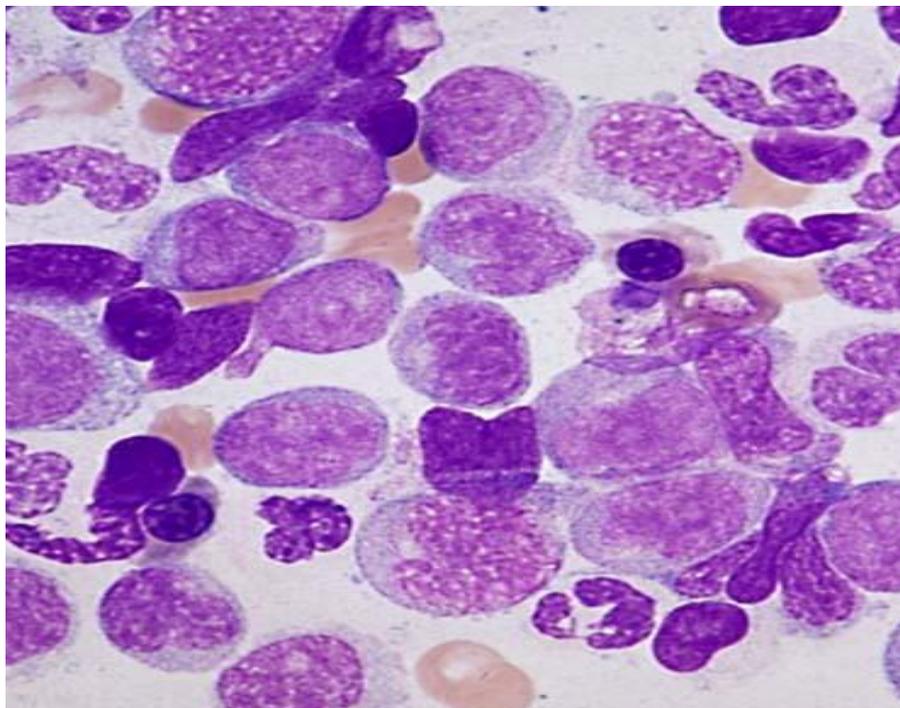
# Рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации

---



# Хронический миеломоноцитарный лейкоз

---



# Хронический миелолейкоз

