
Хронические лейкозы

Выполнила: студентка 6
курса, 8 группы
Эфендиева А.С.

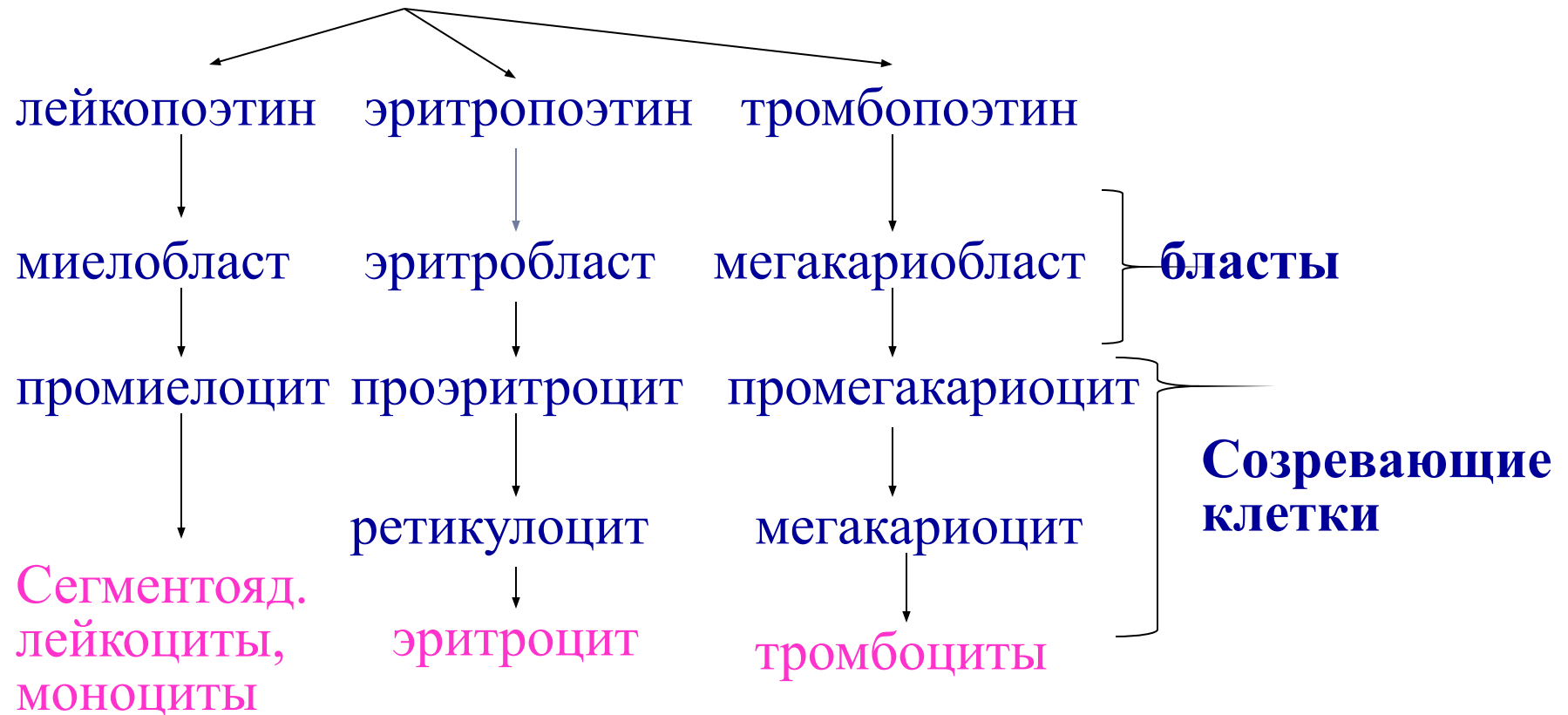


Схема гемопоэза

Стволовая клетка крови

Клетка предшественница
миелопоэза

Клетка предшественница
лимфопоэза



Зрелые клетки

Схема гемопоэза

Клетка предшественница
лимфопоэза

Клетка предшественница
Т-лимфоцитов

Т-лимфоцитов



Т-лимфобласт → Т-иммунобласт



Т-пролимфоцит



Т-лимфоцит



Активированный
Т-лимфоцит

Клетка предшественница
В-лимфоцитов

В-лимфоцитов



В-лимфобласт → В-иммунобласт



В-пролимфоцит



В-лимфоцит



проплазмоцит



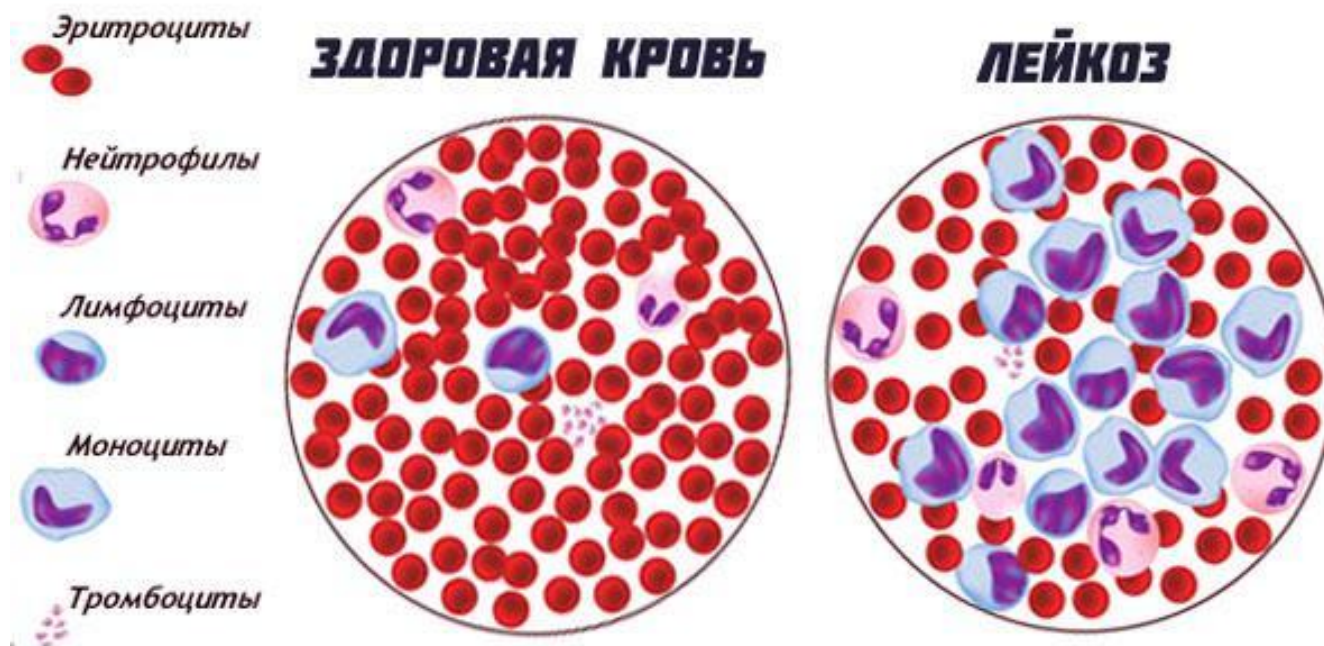
плазмоцит

Зрелые клетки



Хронические лейкозы

- -опухоли кроветворной ткани, основной субстрат которых составляют созревающие и зрелые клетки



Хронические лейкозы

При хроническом лейкозе опухолевые клетки напоминают нормальные, но отличаются от них. Они живут слишком долго и мешают образованию некоторых видов лейкоцитов.

Миелоидный и Лимфоцитарный лейкозы получили свое название в соответствии с клетками, из которых они возникли.



Этиология

Этиология лейкозов до настоящего времени точно не установлена. Об опухолевой природе лейкозов свидетельствует наличие общих закономерностей, объединяющих лейкозы и опухоли. К ним относятся:

- нарушение способности клеток к дифференцировке;
 - морфологическая и метаболическая анаплазия клеток;
 - общие этиологические факторы, способствующие развитию лейкозов и опухолей, и др
-

Патогенез лейкозов

(по А.И.Воробьеву, М.Д.Бриллиант)



Миелопролиферативные

Хронический миелолейкоз

Эритремия

Идиопатический миелофиброз

Хронический
мегакариоцитарный лейкоз

Лимфопролиферативные

Хронический лимфолейкоз

Миеломная болезнь

Болезнь Вальденстрема

Болезнь тяжелых цепей

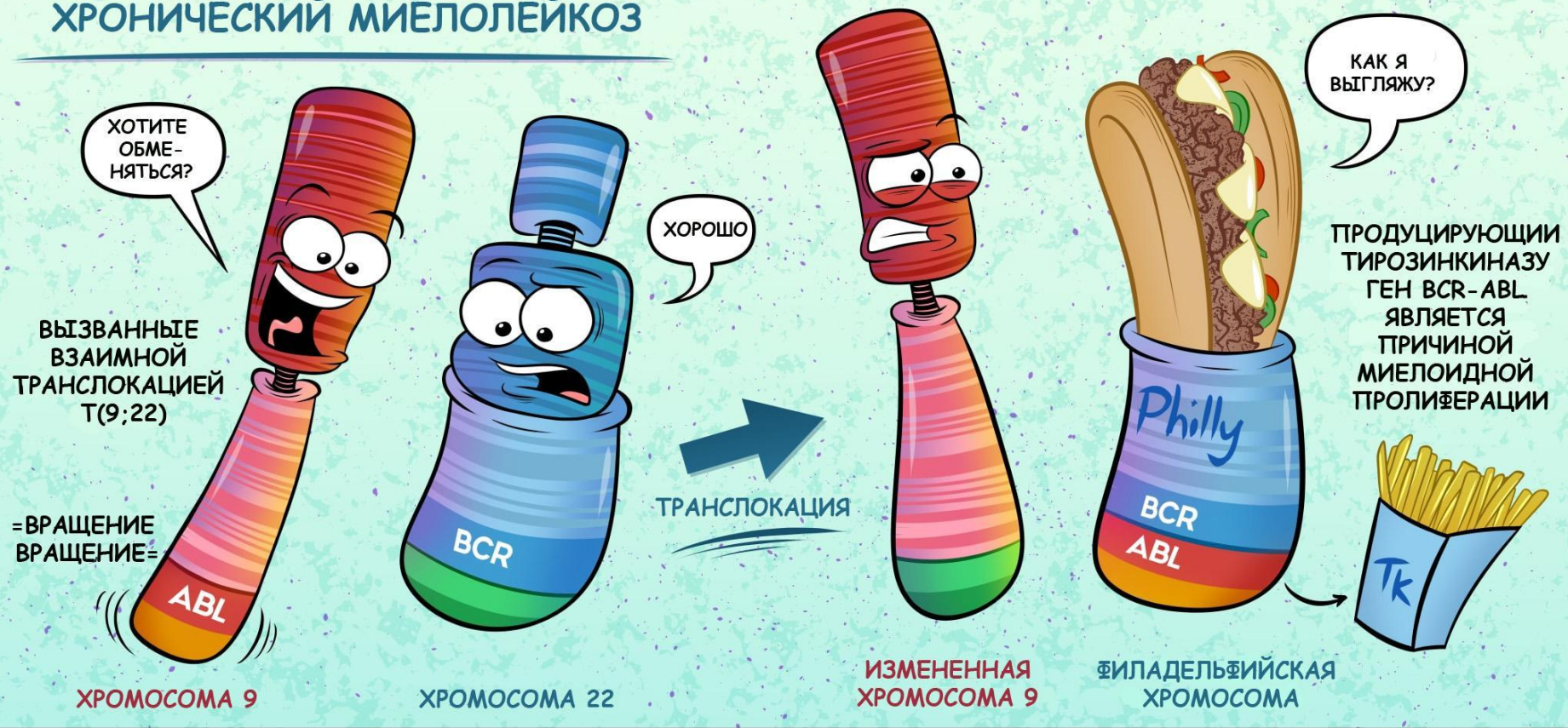


Хронический миелолейкоз

- ХМЛ - хроническое миелопролиферативное заболевание, при котором отмечают усиление образования гранулоцитов (преимущественно нейтрофилов, а также промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов), служащих субстратом опухоли.



ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ



Этиология и патогенез

- Причина патологического роста клеток - мутация клетки-предшественницы миелопоэза (частично детерминированная полипотентная клетка). Это доказывает обнаружение у больных ХМЛ специфического маркера - патологической Ph-хромосомы (филадельфийской) в клетках миелоидного, эритроидного, моноцитарного и тромбоцитарного ряда. Ph-хромосома - распространенный клеточный маркер, подтверждающий происхождение всего патологического клона клеток при ХМЛ от одной материнской.



Стадии хронического миелолейкоза

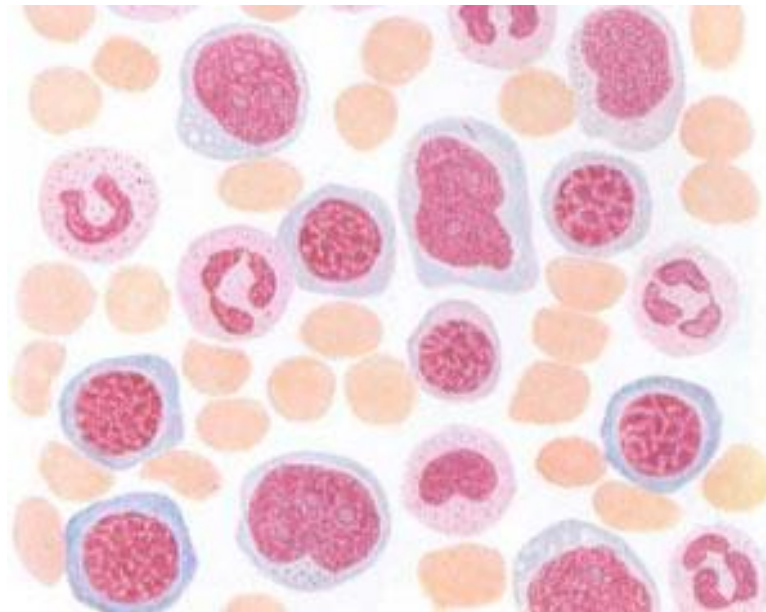
ХМЛ в своем развитии закономерно проходит две стадии - моноклоновую и поликлоновую, которым соответствуют три клинические стадии течения заболевания:

- Хроническая (начальная)
- Акселерации (развернутая)
- Бластный криз (терминальная)



Хроническая фаза

- Миелоидная пролиферация костного мозга и небольшие изменения в крови (до 1-3% бластов) без признаков интоксикации.
- Заболеванию легко отвечает на лечение и легко контролируется



Фаза акселерации

- Выраженные клинико-гематологические нарушения (интоксикация продуктами распада лейкозных клеток, увеличение печени и селезенки, миелоидная пролиферация костного мозга и изменения в крови). В периферической крови - до 10% бластов.
- Контроль над заболеванием получить труднее



Бластный криз

- Развитие поликлоновой опухоли: рефрактерность к проводимому цитостатическому лечению, истощение, значительное увеличение селезенки и печени, дистрофические изменения внутренних органов, выраженные изменения крови (анемия, тромбоцитопения). Характерно развитие так называемых бластных кризов - присутствие в периферической крови бластных клеток (до 30-90%), в связи с чем заболевание приобретает черты острого лейкоза. Чаще всего в костном мозге и периферической крови бластный криз характеризуется обнаружением миелобластов, но можно встретить и недифференцируемые бластные клетки. При исследовании кариотипа обнаруживают поликлоновость патологических клеток. Одновременно происходит значительное угнетение тромбоцитопоэза, развивается геморрагический синдром. Существует также лимфобластный вариант бластного криза (множество лимфобластов в костном мозге и периферической крови).



Клиническая картина

- **Миелопролиферативный синдром**, в основе которого лежит миелоидная пролиферация костного мозга, включает:
 - общие симптомы, вызванные интоксикацией, пролиферацией лейкозных клеток в костном мозге, селезенке и печени (потливость, слабость, снижение массы тела, тяжесть и боль в области селезенки и печени, оссалгии);
 - увеличение печени и селезенки;
 - лейкемические инфильтраты в коже;
 - характерные изменения костного мозга и периферической крови.
- **Синдром, обусловленный осложнениями:**
 - геморрагический диатез (геморрагии и тромбозы вследствие нарушения прокоагулянтного и тромбоцитарного звена гемостаза);
 - гнойно-воспалительные поражения (пневмонии, плевриты, бронхиты, гнойные поражения кожи и подкожной жировой клетчатки), обусловленные резким ослаблением иммунитета;

Диагностика

- лейкоцитоз более $20 \times 10^9/\text{л}$;
- присутствие в лейкоцитарной формуле пролиферирующих форм (миелобластов и промиелоцитов) и созревающих гранулоцитов (миелоцитов, метамиелоцитов);
- миелоидная пролиферация костного мозга (по данным миелограммы и трепанобиопсии);
- снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов (менее 25 единиц);
- расширение «плацдарма» кроветворения (по данным сцинтиграфии костей);
- увеличение размеров селезенки и печени.

При хромосомном анализе клеток костного мозга в 95% метафаз обнаруживают Ph-хромосому



Диагностика

- **I стадия:** периферической крови обнаруживают лейкоцитоз (более $50 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофилезом, гранулоциты на всех стадиях созревания (миелоциты, юные, палочковидные) и эозинофильно-базофильную ассоциацию. Количество тромбоцитов не изменено (иногда немного увеличено). Редко обнаруживают небольшое количество бластов (до 1-3%).
- **II стадия:** количество лейкоцитов составляет $50-500 \times 10^9/\text{л}$, все клетки гранулопоэза увеличены, содержание незрелых форм повышено (промиелоциты составляют 20-30%), бласты составляют до 10% всех клеток, а количество тромбоцитов снижено или увеличено.
- **III стадия:** количество лейкоцитов невелико (до $50 \times 10^9/\text{л}$), обнаруживают множество незрелых форм. Бласты составляют более 10% и среди них обнаруживают клетки уродливой формы. Количество тромбоцитов снижено. В костном мозге число бластов увеличено, эритро- и тромбоцитопоэз угнетен.

Лечение ХМЛ

- **Иматиниб (гливек)** – специфически ингибирует BCR-ABL-тирозинкиназную активность и подавляет бесконтрольную пролиферацию лейкоцитов. У 76% больных в хронической фазе через 18 мес лечения дает полный цитогенетический ответ.
- В фазе акселерации и бластного криза показан только больным, ранее не получавшим его. Единственным эффективным препаратом может быть **гидроксикарбамид**.
- До открытия иматиниба препаратом выбора был альфа-интерферон. Его применение вызывает гриппоподобные симптомы, некоторые купируются парацетамолом, но другие, такие, как боли в костях и тяжелая потеря массы тела, требуют отмены препарата.

Методы терапии ХМЛ

Выбор метода терапии в ранней хронической стадии ХМЛ

I. Нетрансплантанционные методы (расположены в порядке снижения эффективности):

- -Гливек (полный эффект у 90% больных);
- -интерферон альфа;
- -химиотерапия (миелосан/гидреа).

II. Трансплантация костного мозга.

- Все существующие методы лечения и препараты (Гливек, интерферон-альфа), химиотерапия, а также трансплантация аутологичного и аллогенного костного мозга максимально эффективны у пациентов с ранней хронической фазой ХМЛ (менее 12 месяцев от момента выявления заболевания).



Аллотрансплантация костного мозга?

- До открытия иматиниба ТКМ считали единственным радикальным лечением заболевания.
- Существенная роль ТКМ остается у молодых пациентов с высоким риском в ранней хронической стадией
- Результаты в фазе акселерации и бластного криза значительно хуже.



Эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза)

- Миелопролиферативное заболевание, хронический, доброкачественно текущий лейкоз, при котором отмечают усиленное образование эритроцитов, нейтрофильных лейкоцитов и тромбоцитов. Источник опухолевого роста - клетка-предшественница миелопоза.



Картина крови

- Увеличиваются эритроциты, Нв, гематокрит, вязкость. СОЭ –резко замедлено.
- В последующем присоединяются лейкоцитоз, нейтрофилез, иногда эозинофилия, базофилия и тромбоцитоз.
- В терминальной стадии – анемия, тромбоцитопения
- В костном мозге - панмиелоз



Плеторический синдром обусловлен увеличенным содержанием эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов:

- из субъективных синдромов (головную боль, головокружение, нарушение зрения, стенокардитические боли, кожный зуд, ощущение онемения и зябкости конечностей);
 - сердечно-сосудистых нарушений (окраски кожного покрова и видимых слизистых оболочек по типу эритроцианоза, характерной окраске слизистой оболочки в месте перехода мягкого нёба в твердое (симптом Купермана), АГ, развитии тромбоза и реже - кровоточивости);
 - ▣ • изменений лабораторных показателей (отмечают увеличение содержания гемоглобина и эритроцитов, повышение гематокрита и вязкости крови, умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитоз и резкое замедление СОЭ)
-

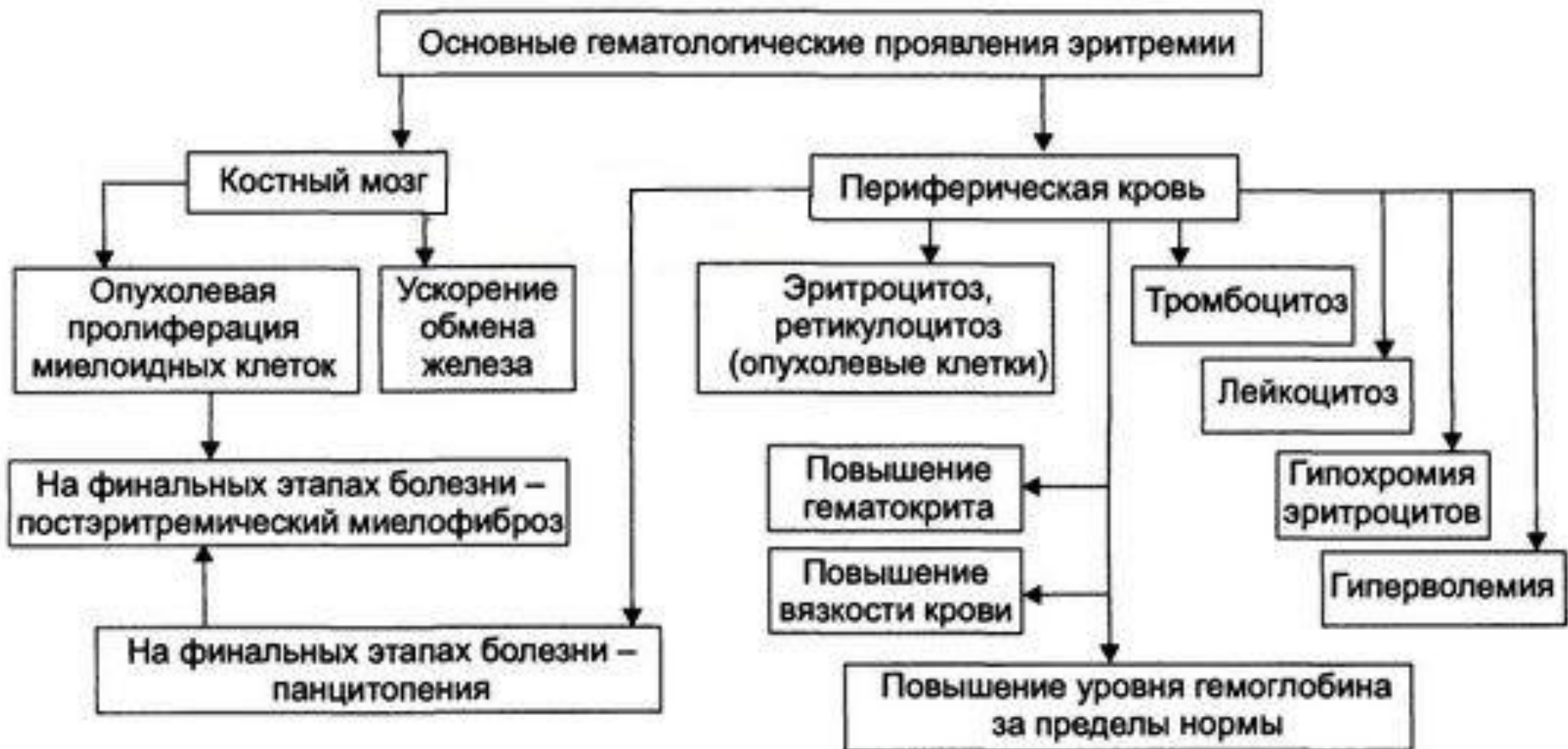


Клиника

Миелопролиферативный синдром обусловлен гиперплазией всех трех ростков кроветворения:

- субъективные симптомы (слабость, потливость, повышение температуры тела, боли в костях, а также тяжесть или боль в левом подреберье);
- спленомегалию (миелоидная метаплазия + застой крови);
- изменения лабораторных показателей (панцитоз, чаще - со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. При трепанобиопсии обнаруживают трехростковую гиперплазию костного мозга).





Лечение эритремии

- В начальной стадии могут быть эффективны кровопускания – по 500 мл через день до снижения Нв (150) и Нт (42-47)
- При неэффективности кровопусканий, сочетании эритремии с лейкоцитозом, тромбоцитозом и спленомегалией – показаны цитостатики – гидроксикарбамид по 45 мг/кг в сутки в 2-3 приема + интерферона альфа (подкожно в дозе 3-5 млн МЕ 3-7 раз в неделю длительно, т.е. не менее года).



Осложнения

- сосудистый тромбоз (мозговых, коронарных, периферических артерий);
- геморрагический синдром (кровотечения после малых оперативных вмешательств (например, после экстракции зуба), из сосудов ЖКТ и геморроидальных узлов), обусловленный плохой ретракцией кровяного сгустка вследствие изменения функциональных свойств тромбоцитов;
- эндогенная урикемия и урикозурия (вследствие повышенной гибели клеток на ядерных предстадиях их созревания), манифестирующие симптомами мочекаменной болезни и подагрического артрита.



Хронический идиопатический миелофиброз

- Усиленная пролиферация (размножение) клеток костного мозга (КМ) с последующим прогрессированием в миелофиброз (фиброз костного мозга)
- Увеличение селезенки и печени с лейкоэритробластической картиной крови являются типичным для МФ (усиление внекостномозгового кроветворения)
- Продолжительность жизни пациентов с ХИМ зависит от стадии заболевания в момент постановки диагноза, в среднем 3-7 лет в стадии фиброза КМ и 10-15 лет без фиброза КМ



Клиника

- В начальной стадии 1/3 пациентов жалоб не имеют. ИМФ подозревают при обнаружении спленомегалии
- Повышение тромбоцитов в начале заболевания может напоминать эссенциальную тромбоцитопению
- Общая слабость, недомогание, головная боль
- Снижение веса >10% в течении 6 месяцев
- Повышение температуры тела
- Ночное потоотделение без определенных причин
- Неспецифические боли в животе, в суставах и т.д.
- Селезенка увеличена у 90% пациентов, печень у 50% пациентов



Диагноз

Для постановке диагноза необходимо наличие всех 3-х основных и 2-х малых критериев

Основные (большие) критерии

- Высокая пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии плюс признаки миелофиброза костного мозга
- Необходимо исключить другие [миелопролиферативные заболевания](#)
- Обнаружение мутации JAK2 V617F или других функциональных мутаций, например, MPL W515K/L. Если мутации не обнаружены, тогда необходимо исключить другие причины фиброза КМ, такие как аутоиммунные или хронические воспалительные заболевания, а также опухоли, лимфомы и т.д.

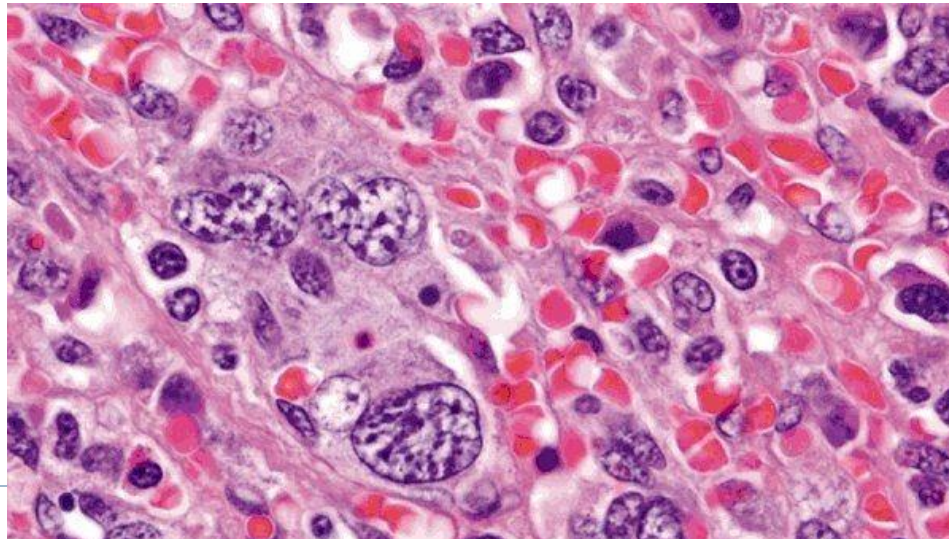
Малые критерии

- Лейкоэритробластическая картина крови (эритробласты, незрелых лейкоцитов, [каплевидных эритроцитов](#) в мазке крови)
- Увеличение лактатдегидрогеназы (ЛДГ)
- [Нормоцитарная анемия](#)
- Спленомегалия (увеличение селезенки)



Исследование крови

- Нормоцитарная анемия у 54% пациентов
- Количество тромбоцитов и лейкоцитов повышено в начальной стадии ХИМ и снижено в стадии фиброза КМ
- Увеличение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у 52% пациентов
- В мазке крови обнаруживают смещение лейкоцитарной формулы в лево до миелобластов, а также эритробласты
- Типичным для ХИМ является обнаружение каплевидной формы эритроцитов в мазке крови (40 шт. на 1000 эритроцитов или 3 и более в поле зрения при 400 кратном увеличении микроскопа)



Морфология клеток КМ

- Гиперклеточный КМ с признаками гиперплазии всех 3-х клеточных линий в начальной стадии ХИМ
- Признаки пролиферации гигантских мегакариоцитов наблюдаются в поздних стадиях
- Фиброз КМ различной степени тяжести вплоть до остеомиелосклероза



Лечение

- Симптоматическая терапия
- В некоторых случаях – аллогенная трансплантация стволовых клеток
- Иногда ингибитор JAK2, руксолитиниб



Геморрагическая тромбоцитемия (хр. мегакариоцитарный лейкоз)

- редкий гемобластоз , возникающий на уровне стволовой клетки. Заболеваемость проявляется беспричинным тромбоцитозом , кровоточивостью или тромбозами , но может протекать и бессимптомно. Из-за отсутствия характерных генетических нарушений, позволяющих отличить опухолевую (моноклональную) пролиферацию мегакариоцитов от более частой реактивной (поликлональной), истинная распространенность тромбоцитемии неизвестна



Основные характеристики

- Гипертромбоцитозом в крови, иногда 3— 4 млн в 1 мкл
- Лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево
- Селезенка чаще несколько увеличена
- С одной стороны, повышенной склонностью к тромбозам и в результате частыми сухими отмираниями концевых фаланг пальцев стоп, с другой — склонностью к кровоточивости и кровоподтекам
- Хронический мегакариоцитарный лейкоз требует лечения в случае упорной эритромелалгии и склонности к тромбозам. При этом назначают дезагреганты, гепарин и небольшие дозы миелосана или миелобромола

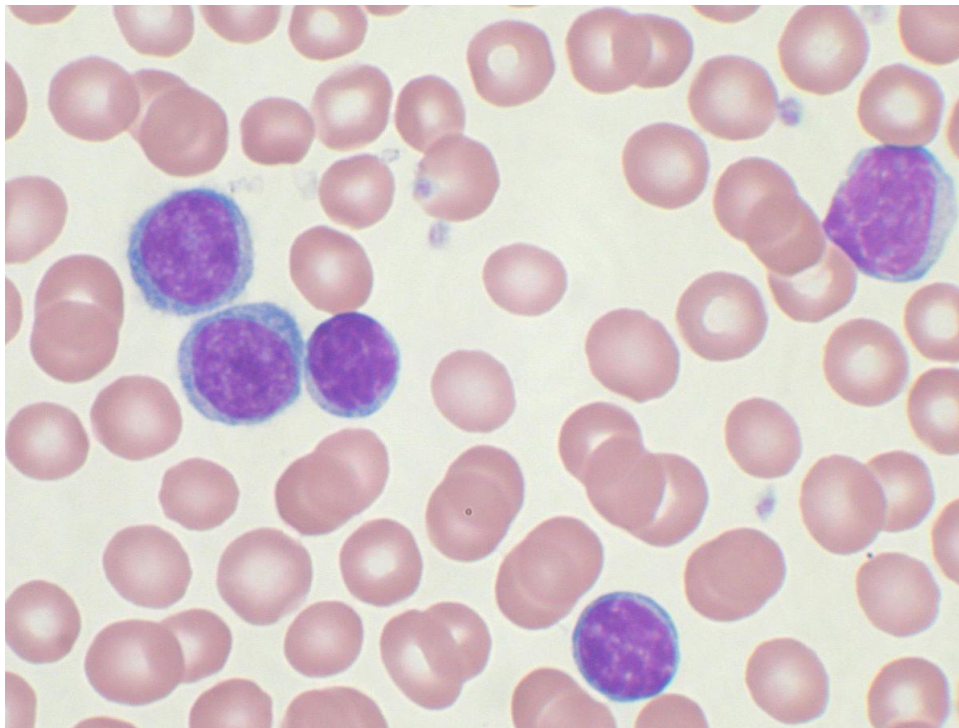


Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз — В-клеточное лимфопролиферативное неопластическое заболевание, характеризующееся пролиферацией и увеличением в периферической крови количества **зрелых лимфоцитов** на фоне лимфоцитарной инфильтрации костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и других органов. Клеточный субстрат хронического лимфолейкоза представлен морфологически зрелыми лимфоцитами, в основном В-популяцией (около 30%) и значительно реже — Т-лимфоцитами (около 70%).



Подобные лимфоциты функционально неполноценны, что выражается в нарушении функций иммунной системы, повышенной склонности к аутоиммунным реакциям и инфекционно-септическим заболеваниям.



Распространенность

- ХЛЛ - одна из самых частых разновидностей лейкозов (30% всех случаев). В 95% случаев ХЛЛ имеет В-клеточное происхождение и только в 5% случаев - Т-клеточное. ХЛЛ никогда не возникает у детей, большинство больных - пожилые люди. Около 70% из них заболевают в возрасте 50-70 лет, средний возраст заболевших - 55 лет. Менее 10% пациентов заболевают в возрасте младше 40 лет. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. Существует наследственно-конституциональная предрасположенность к заболеванию



Этиология

- Вирусная инфекция (Эпштейн-Барра)
- Хромосомные аномалии в области 12, 13, 14-й хромосом.
- Самая частая форма лейкоза у кровных родственников, как по горизонтальной, так и вертикальной линии.
- Частота развития ХЛЛ в семье, где есть больные с ХЛЛ в 30 раз выше.
- Во втором поколении болезнь развивается в более раннем возрасте и течет более агрессивно.



Патогенез

- отсутствуют признаки опухолевой прогрессии (бластный криз очень редко возникает в терминальной фазе);
 - нет выраженного морфологического атипизма опухолевых клеток или он крайне редок при волосатоклеточном лимфолейкозе, протекающем злокачественно;
 - отсутствуют хромосомные нарушения - цитогенетический критерий злокачественности;
 - отсутствует связь с мутагенными факторами (в частности, с ионизирующей радиацией);
 - болезнь развивается в определенных этнических группах и характеризуется наследственно-конституциональной предрасположенностью;
 - возникают расстройства иммунитета (гуморального и клеточного).
-



Классификация ХЛЛ (по К.Р. Rai, 1975)

- 0 - абсолютный лимфоцитоз без видимого увеличения лимфатических узлов (низкий риск);
 - I - абсолютный лимфоцитоз и увеличение лимфатических желез (промежуточная категория риска);
 - II - абсолютный лимфоцитоз и увеличение печени и (или) селезенки с лимфаденопатией или без нее (промежуточная степень риска);
 - III - абсолютный лимфоцитоз и анемия (гемоглобин менее 119 г/л) с увеличением лимфатических узлов, печени и (или) селезенки (высокий риск) или без него;
 - IV - абсолютный лимфоцитоз и тромбоцитопения с увеличением лимфатических узлов, печени и (или) селезенки (высокий риск) или без него
-



Классификация ХЛЛ (по J.L. Binet, 1977)

Стадия :

- А(выживаемость > 10 лет) Лимфоцитоз + вовлечение менее 3 полей лимфоидной ткани (одно- или двухстороннее)
- В(выживаемость 5 лет) Вовлечение более 3 полей лимфоидной ткани + гепато- или спленомегалия
- С(выживаемость 2 года) Процесс характеризуется анемией и (или) тромбоцитопенией



В зависимости от клинической картины

- **опухолевый** - периферические лимфатические узлы резко увеличены, плотные, малоподвижные, резко выступают над поверхностью кожного покрова;
 - **селезеночный** - в клинической картине доминирует значительное увеличение селезенки, не свойственное ХЛЛ;
 - **костномозговой** - все изменения (лимфоидная гиперплазия) локализованы в костном мозге, лимфаденопатия и спленомегалия практически не выражена;
 - **пролимфоцитарный** - в крови преобладают пролимфоциты;
 - **волосатоклеточный** - при микроскопическом исследовании определяют лимфоциты с отростками протоплазмы в виде нитей («волос»)
 - **ХЛЛ с поражением кожи** - форма Сезари, характеризуется поражением кожи, кожным зудом, появлением локальных лимфатических инфильтратов под эпидермисом
- 

Клиника

- **Лимфопролиферативный**, обусловленный лимфаденопатией, спленомегалией и лимфоидной пролиферацией костного мозга:
 - общие симптомы, обусловленные интоксикацией и пролиферацией лейкозных клеток в костном мозге и селезенке (кожный зуд, лихорадка, потливость, боли в костях, селезенке и печени);
 - увеличение селезенки и печени;
 - лейкомические инфильтраты в коже (лейкемиды);
 - симптомы, связанные с увеличением регионарных лимфатических узлов (медиастинальных, мезентериальных);
 - характерные изменения в костном мозге и периферической крови (анемия, тромбоцитопения)
-



Клиника

- **Синдром осложнений:**

- гнойно-воспалительных;

- аутоиммунных (аутоиммунная гемолитическая анемия). Различная выраженность синдромов на тех или иных стадиях болезни и вариант течения ХЛЛ определяют разнообразную клиническую картину



Диагностика

В общем анализе крови:

- количество лейкоцитов от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$ и даже $200 \times 10^9/\text{л}$;
- резкое увеличение количества лимфоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$ или до 80-90% в лейкоцитарной формуле;
- клетки Боткина-Гумпрехта— полуразрушенные ядра лимфоцитов;
- *нормохромная нормоцитарная анемия*
- тромбоцитопения;
- *увеличение СОЭ;*



Хронический лимфолейкоз

Лейкоциты (4 - 9*10 ⁹ /л)	юные (0%)	эоз (1-5)	баз (0-1)	п/я (1-6)	с/я (47-72)	л/ф (19-37)	мон (2-8)
88,2				2	16	81	1

Примерно у 50% больных ХЛЛ
обнаруживается

нормохромная нормоцитарная анемия.

Этиология:

- лейкозная инфильтрация костного мозга (обычно развивается через 3-7 лет от начала заболевания);
- появление антител класса IgG к эритроцитам (аутоиммунная гемолитическая анемия).

Гемолитическая анемия сопровождается
неконъюгированной гипербилирубинемией и
ретикулоцитозом;

- повышенное разрушение эритроцитов в селезенке;



Диагностика

2) Биохимический анализ крови:

определение содержания белка, белковых фракций,

билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, глюкоза, железа, креатинина, мочевины.

3) Иммунологический анализ крови:

определение количества В- и Т-лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов, ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов.



Диагностика

4) Иммунофенотипирование лимфоцитов!!!! –
ведущий метод диагностика – определение –
CD-
кластеров на поверхности лимфоцитов
(лимфоцитоз обусловлен моноклональными В-
клетками с поверхностными антигенами CD19,
CD23)



Стернальная пункция

- Выраженная лимфоидная инфильтрация.

Лимфоциты составляют более 30% (иногда 50-60% и даже больше) от общего количества миелокариоцитов.

- Значительное уменьшение количества клеток гранулоцитарного ряда.



Лечение

- режим
- цитостатическая терапия
- лечебный лимфоцитоз
- лучевая терапия
- спленэктомия
- ГКС
- лечение инфекционных осложнений



Показания к цитостатической терапии

- 1) Появление симптомов интоксикации;
- 2) Появление анемии или тромбоцитопении;
- 3) Нарастание лимфоаденопатии, гепато-, спленомегалии;
- 4) Удвоение **абсолютного** количества лимфоцитов за 12 месяцев.
- 5) Лимфоцитоз костного мозга более 80%;
- 6) Стадия С по Binet.



Современные подходы к терапии ХЛЛ

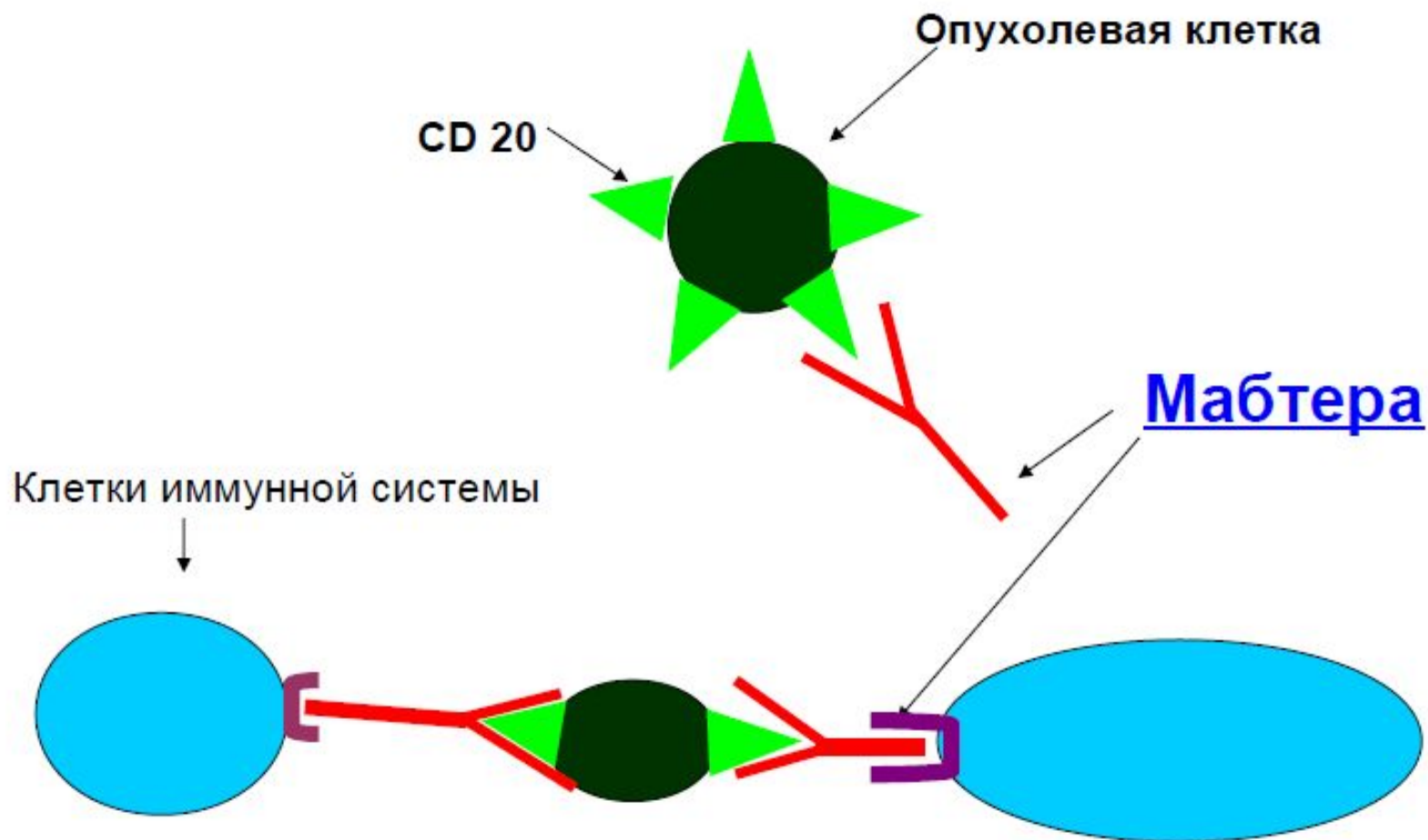
- Ритуксимаб (Мабтера) -
моноклональное антитело к антигену
CD 20.

Вызывает:

- апоптоз в клетках лимфомы и нормальных лимфоцитах, которые экспрессируют антиген CD 20.
- обладает синергическим взаимодействием как с химиопрепаратами, так и глюкокортикоидами,
- обеспечивает сенсibilизацию химиорезистентных клеточных линий



Механизм действия Мабтеры



-
- Принципиальное отличие от препаратов химиотерапии – избирательное повреждение только клеток-мишеней при минимальном негативном влиянии на нормальные ткани.
 - По структуре Мабтера относится к иммуноглобулину класса G1;
 - В среднем после окончания лечения препарат определяется в организме до 4-6 мес;
 - Перед началом терапии проводится премедикация: 1 г парацетамола внутрь за 30 мин до инфузии и 20-40 мг димедрола в/в непосредственно перед введением.
-

