



ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

ЛЕЙКОЗЫ

Лейкозы (лейкемии) как

самостоятельную нозологическую

единицу впервые в середине 19 столетия
описал **Рудольф Вирхов**.

★ **Вирхов** различал два варианта лейкоза:

«**селезеночный**» - с резким
увеличением селезенки;

★ «**лимфатический**» - с выраженным
увеличением лимфоузлов.

Пауль Эрлих,

*предложивший методы окраски
гематологических препаратов,
разделил лейкозы на две формы:*



миелоидную

(**кровь** переполняется молодыми клетками
миелоидного ряда) И



лимфатическую

(**кровь** переполняется молодыми клетками
лимфоцитарного типа).

Лейкозы – частный случай гемобластоза

ГЕМОБЛАСТОЗЫ -

Собирательный термин для
клональных неоплазм,
исходящих из
крововетворных органов:

□ **Г**ематопоэтические
СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

□ **Миело-**
пролиферативные
б-ни (анормальные клетки
способны к дифференцировке)

□ **Миело-**

диспластические

синдромы (предлейкозы;

есть анаплазия в КМ, но

нет гиперплазии в

периферической крови)



Лейкозы

Стромальные

мезенхимальные клетки

Гематосаркомы

Местные макрофаги

Гистиоцитозы.

ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

из **ОДНОЙ** аномальной
стволовой клетки

возникает *анормальная*

ЛИНИЯ клеток (претерпевающих
серию соматических мутаций),
*способных или неспособных к
дифференцировке.*

Чтобы патологический клон мог проявить себя клинически, его клетки должны:

☆ Или пролиферировать быстрее других

☆ Или в клетке клона должны быть заблокированы

дифференцировка (M3)

или апоптоз (подавление апоптоза опосредует Fas-белок).

миелопролиферативные болезни

Это клональные неоплазмы,
при которых сохраняется
способность аномальных
гемопоэтических клеток КМ
к дифференцировке, при этом
гиперпластические
проявления доминируют над
анапластическими.

Поскольку сохраняется
способность *клеток-*
предшественников к
дифференцировке,
продолжается продукция зрелых
ПОТОМКОВ и в начале патологии
ЦИТОПЕНИИ обычно не возникает.

Пролиферативный толчок
испытывают различные ростки
кроветворения:

Er – при истинной полицитемии,

Tr – при эссенциальной
тромбоцитемии,

гранулоциты - при ХМЛ,

мегакариоциты – при миелоидной
метаплазии.

Миелопролиферативные заболевания
составляют:

Истинная полицитемия
(PV)

Эссенциальная
тромбоцитемия

Идиопатический
миелофиброз

ХМЛ

миелодиспластические синдромы

Это предлейкозные стадии формирования **ОМЛ**, при которых клонально пролиферирующие стволовые клетки КМ обнаруживают элементы *анаплазии*, а проявлений *гиперплазии* в периферической крови нет.

В большинстве случаев снижается продукция **гранулоцитов**, **Er** и **Tr**, что приводит к развитию *панцитопении*.

Эти патологии *относят к рефрактерным анемиям*, потому что никакая стандартная терапия (Fe, Vit.В12, фолаты...) анемию не **корригируют**:

□ РЕФРАКТЕРНЫЕ
АНЕМИИ

□ СИДЕРО-
БЛАСТИЧЕСКИЕ
АНЕМИИ

ЛЕЙКОЗЫ

Это группа
неопластических
нарушений,
затрагивающая
лейкопоэтические
ткани,
клетки которых

*Первоначально
пролиферируют в КМ, а
затем диссеминируют в
кровь, селезенку,
лимфоузлы и в другие
ткани.*

Лейкозы характеризуются:

- ✈ *Лейкоцитозом,*
- ✈ *Незрелыми лейкоцитами в периферической крови,*
- ✈ *Пролиферацией незрелых клеток в костном мозге с угнетением нормальной ткани.*

✳ Ph– хромосома:

транслокация $t(9;22)$ при
ХМЛ и при **ОЛЛ**: ген **abl**
перемещается из хромосомы **9** в
точку разрыва кластерной
области (**bcr**) хромосомы **22**.

Образовавшийся онкоген

c-abl-bcr

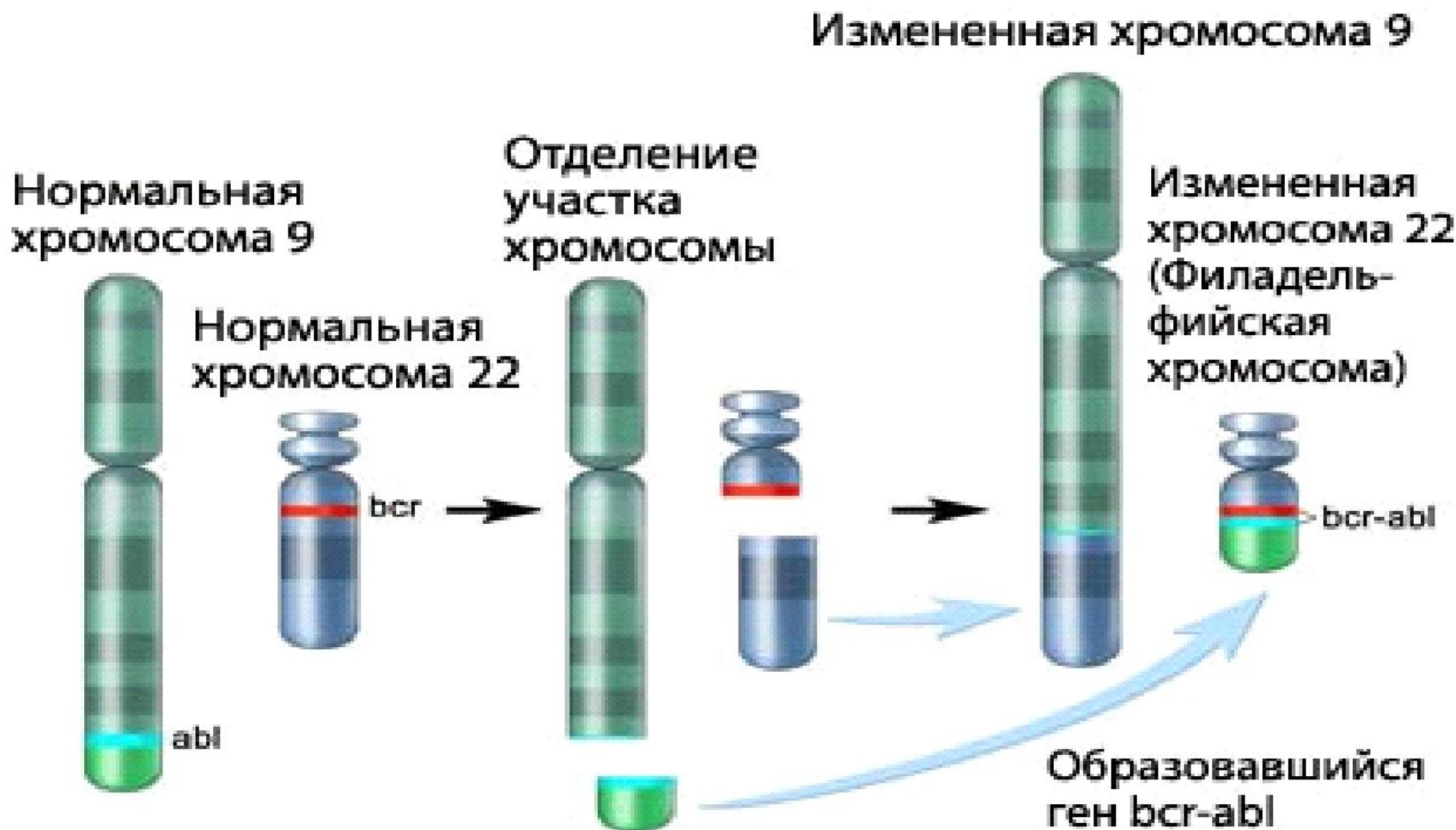
программирует синтез

двух аномальных

протеинкиназ – p210

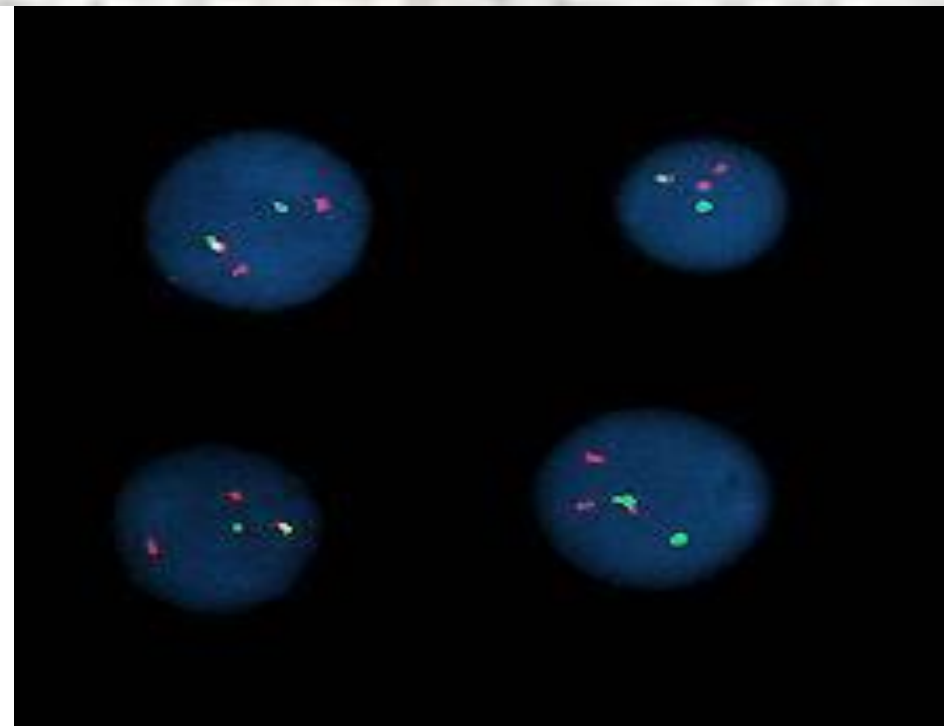
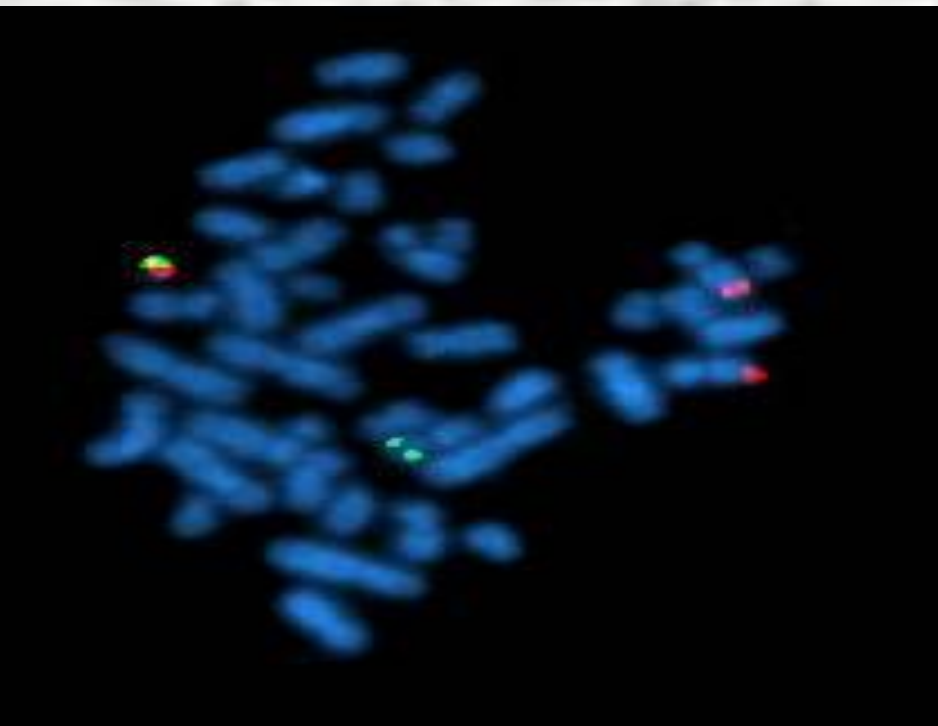
(ХМЛ) и p190 (ОЛЛ).

СХЕМА ОБРАЗОВАНИЯ ФИЛАДЕЛЬФИЙСКОЙ ХРОМОСОМЫ



Слева: Флюоресцентная гибридизация *in situ* метафазной клетки с перестройкой *bcr/abl*. Хромосомы окрашены в синий цвет. Хромосома с перестройкой отмечена красно-зеленой точкой.

Справа: Интерфазные клетки, в которых видны положительные пробы на *t (9,22)*.



Транслокация t(8;21,

Открыта Rowley, 1973, гены: **AML1/ETO**) -
при ОМЛ (M2).

У детей с ОМЛ транслокация **t(8;21)**

встречается наиболее часто.

Пациентов с данной генетической аномалией традиционно относят к группе благоприятного прогноза с вероятностью выздоровления до 80 %.

✳ **Транслокация t (8;14)** - более

90% случаев лимфомы Беркитта и в части

случаев острых пре-B-лимфобластных лейкозов —

онкоген MYC на 8-й хромосоме сливается

с геном тяжелой цепи иммуноглобулинов на 14-й

→ хромосоме

избыточная продукция онкогена MYC

возрастание синтеза регулирующего

рост MYC - **белка**



Транслокация t (15;17)

при ОМЛ (МЗ): в

транслокации участвует

ген рецептора альфа-

ретиноевой кислоты,

расположенный на хромосоме

17.

Цитогенетические аномальности
(аномальности кариотипа)
присутствуют у половины
больных.

Дефекты видны только в
малигнизированных клетках и
исчезают в ремиссию.

Больные, у которых все
полученные из КМ метафазы
анэуплоидны (анормальное
число хромосом) или
псевдодиплоидны (с утратой
одной или большего числа
хромосом),
имеют худший прогноз.

КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕЙКОЗОВ

I. По течению



Острые



Хронические

III. По количеству клеток

Лейкемические

(▶ 100 Г/л)

Сублейкемические

(▶ N ◀ 80 Г/л)

Алейкемические ($\leq N$)

III. По наиболее представленной клетке

Миелолейкозы

(ОМЛ, ХМЛ)

Лимфолейкозы

(ОЛЛ, ХЛЛ)

НЕОПЛАЗМЫ ИЗ МИЕЛОИДНЫХ КЛЕТОК



Острые миелолейкозы (ОМЛ)

- M0** недифференцированный
- M1** миелобластный без дифференцирования
- M2** миелобластный с формированием некоторых гранул
- M3** промиелобластный (промиелоцитарный)
- M4** миеломонобластный (миеломоноцитарный)
- M5** монобластный (моноцитарный)
- M6** эритролейкоз
- M7** мегакариобластный



Хронические миелолейкозы (ХМЛ)

ХМЛ фактически принадлежит к группе *хронических миело-пролиферативных заболеваний*, которые также являются неоплазмами с трансформированными клонами, представленными костномозговыми миелоидными элементами

(встречаются реже, и менее злокачественны).

Сегодня все эти синдромы уместно трактовать как разновидности **ХМЛ**, хотя классически к **ХМЛ** относят наиболее часто встречающиеся формы с преобладанием дифференцировки по гранулоцитарному пути.

НЕОПЛАЗМЫ ИЗ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК



Острые лимфолейкозы (ОЛЛ)

❖ L1 – 75% всех случаев.

Клоны пре-B-клеток.

❖ L2 – 20 – 25% всех случаев.

T-клоны ранней тимоцитарной стадии дифференцировки.

❖ L3 – 1 - 2% всех случаев.

Клоны B-клеток.



Хронические лимфолейкозы (ХЛЛ)

- Хронический лимфолейкоз**
- Волосатоклеточный лейкоз**
- Полиморфоклеточный лейкоз**
- Синдром Sezary (лейкемическая фаза грибовидного микоза)**

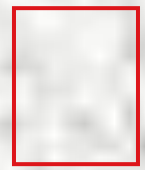
**ВСЕ НЕОПЛАЗМЫ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ**

- **Экспансией** **ОДНОГО** **ИЛИ**
БОЛЕЕ ОТДЕЛОВ
ГЕМОПОЭЗА
В ОТСУТСТВИИ ИЗБЫТКА
ОБЫЧНЫХ СТИМУЛОВ
ПРОЛИФЕРАЦИИ.

□ Дефектные бласты не дифференцируются, а

накапливаются и вытесняют неповрежденные элементы

КМ □ дефицит зрелых Er,
L, Tr.



Лейкозный клон

может продуцировать

субстанции, угнетающие

пролиферацию

нормальных стволовых

клеток.

□ **Лейкозные стволовые**

клетки хотя и сохраняют

некоторые характеристики

нормальных, но

относительно

независимы.

КРИТЕРИИ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

☺ **В** периферической крови
появляется большое количество
бластных клеток

☺ **П**ереходные формы между
бластами и дифференцированными
клетками **ОТСУТСТВУЮТ** =
«hiatus leucaemicus»

ЛЕЙКОЗЫ ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ

*Если лейкозный клон не дифференцируется, формируется **острый лейкоз.***

*Если имеет место **частичная дифференцировка**, говорят о **хроническом лейкозе.***

Термины «*острый*» и «*хронический*» точно не соответствуют длительности жизни больного, но полезны для прогноза и выбора терапии.

«Лейкоз» не означает лейкоцитоз во всех случаях, хотя он и необходим для диагностики хронической лейкемии.

При многих острых лейкозах имеет место низкое или нормальное количество белых клеток в крови, хотя **анормальные клетки присутствуют.**

Когда «анормальных»
клеток в крови нет
(«алейкемическая
лейкемия»), лейкоз
обнаруживают при
анализе костного мозга.

РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ МИЕЛО- И ЛИМФОБЛАСТАМИ

	МИЕЛО-	ЛИМФО-
Число ядрышек	2 - 5	1 - 2
Сопутствующие клетки	Промиелоциты, миелоциты, нейтрофилы	Лимфоциты и негранулированные клетки
Мелкие азурофильные гранулы	(+)	(-)
“Палочки Ауэра”	(+)	(-)
<i>MP</i> (миелопероксидаза)	Промиелоциты, миелоциты, нейтрофилы - (+)	(-)
Судан черный	(+)	(-)
<i>ШИК (PAS)</i> («гликоген»)	(+) дифф.	(+) «ГЛЫБКИ»
<i>TdT</i>	(-)	(+) в 95%

Клинические признаки острых лейкозов имеют в основе угнетение нормальной функции КМ.

- резкое бурное начало**
- анемия**
- утомляемость (как следствие анемии)**
- лихорадка (обычно сопутствует инфекции)**

- **к**ровоточивость
(петехии, экхимозы,
кровоточивость десен) как
следствие
тромбоцитопении
- генерализованная
лимфаденопатия

сплено- и гепатомегалия

(результат инфильтрации органов лейкемическими клетками — характерно для ОЛЛ и менее выражено при ОМЛ)

поражение костного мозга

приводит к субпериостальной инфильтрации, разрастанию мозга и резорбции кости

□ Симптоматика со

стороны цнс:

лейкемическая инфильтрация
менингеальной оболочки

□ головные боли, тошнота,
рвота, отек диска зрительного
нерва, парезы, иногда - припадки
и кома.

□ **В**нутрицеребральные и субарахноидальные геморрагии - следствие тромбоцитопении и лейкостаза (внутрисосудистое скопление лейкемических бластов в мелких сосудах мозга).
Окклюзии микрососудов чаще встречаются при **ОМЛ**.



«Увеличение массы средостения» (отражает вовлеченность тимуса) часто встречается при Т-клеточном ОЛЛ.

□ **И**нфильтрация
тестикулов
лейкемическими
клетками - общий
признак при ОЛЛ

□ **Т**уморозные

скопления внутри

мягких тканей и

костей чаще

встречаются при ОМЛ

(M1, M2)

□ **И**нфильтрация десен
характерна для ОМЛ
(М4, М5)

□ **Б**ласты в
периферической крови и в
КМ (до 60-100% клеток)

□ **Т**ромбоцитопения (Tr
<100 Г/л)

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Подтип	Морфология	Пероксидаза или судан черный			ШИК	Типичный белковый маркер
		НЭ				
M0	Примитивные клетки	-	-	-	CD34,33, 13	
M1	Несколько, если есть, азурофильных гранул	+/-	+/-	-	CD34,33,13	
M2	Бласты с промиелоцитарными гранулами	+++	+/-	-	CD34,33,15,13	
M3	Гипергранулярные промиелоциты со множеством палочек Ауэра	+++	+	+/-	CD33,13, (HLA-Dr-)	
M4	Моноцитоподобные клетки в крови, подтип - M4 с эозинофилией	+/-	+++	-	CD34,33,15 14,13	
M5	(а) недифференцированный; (в) дифференцированный (80% промоно- и моноцитов)	-	+++	+/-	CD33,15,14, 13	

**Пероксидаза
или судан
черный**

**Типичный
белковый
маркер**

Подтип	Морфология		НЭ	ШИК	
M6	Преобладание диспластических эритроидных предшественников	+/-	-	+++	CD33, гликофорин
M7	Бласты, реагирующие на антиTr Ig, содержат тромбоцитарную пероксидазу	-	+/-	++	CD33, 41
L1	Мелкие круглые бласты со скудной цитоплазмой	-	-	+++	CD10,19,34,Tdt
L2	Плеоморфные бласты большего размера с большим ядрышком	-	-	+++	CD10,19, 34,Tdt
L3	Большие бласты с базофильной цитоплазмой и везикулярными ядрышками	-	-	+++	CD19,CD20,slg

ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

– это реактивный

лейкоцитоз,

характеризующийся

наличием в периферической

крови незрелых клеток всех

стадий.

Лейкемоидная реакция

МОЖЕТ ВКЛЮЧАТЬ

миелоидные,

лимфоидные,

моноцитарные,

эозинофильные

и др. линии клеток.

ПРИЧИНЫ ЛЕЙКЕМОИДНЫХ РЕАКЦИЙ

Острые инфекции

(пневмония, септицемия, коклюш, инфекционный мононуклеоз, дифтерия, менингит, ветряная оспа).

Хронические инфекции,

такие как тbc, амёбный абсцесс печени.

Гемолитические кризы и массивные геморрагии.

Метастазы рака, захватывающие костный мозг, особенно нейробластомы, легких и др.

Злокачественные изменения
органов системы крови
(например, множественная
миелома, миелофиброз, болезнь
Ходжкина)

Токсические состояния
подобные эклампсии, ожогам,
отравлению ртутью.

КАРТИНА КРОВИ ПРИ ЛЕЙКЕМОИДНЫХ РЕАКЦИЯХ

- ***Миелоидна*** - для пневмонии, менингита, дифтерии, тbc, амебного абсцесса печени, малигнизированных метастазов, миеломы, постгеморрагических состояний, гемолиза.
- ***Лимфоидна*** - при коклюше, ветряной оспе, инфекционном мононуклеозе, тbc.

□ ***Моноцитарна*** - при диссеминированном тbc.

□ ***Эозинофильна*** - при амебиазе, меланоматозе, и в инвазивные стадии ГЕЛЬМИНТОЗОВ.

КМ при лейкомоидных
реакциях **нормален**, а
лейкопоз **ускорен**, что
отлично от лейкоза.

Коррекция

ОСНОВНОГО

заболевания

исправляет картину

крови.

ОМЛ («нелимфоцитарная лейкемия»)

Группа б-ней,
характеризующаяся
пролиферацией бластов
миелоидного ряда
(промиело-, миело-, моно-,
эритро-, мегакарио-).

Подтипы ОМЛ (M0 – M7) различают по морфологии, цитохимии, кариотипу, иммунофенотипу.

При ОМЛ бласты продолжают
реплицироваться без
последующей
дифференцировки
накапливаются в КМ
накапливаются и
размножаются в других
тканях.

**Главный дефект
лейкозной стволовой
клетки —**

неспособность

нормально

дифференцироваться.

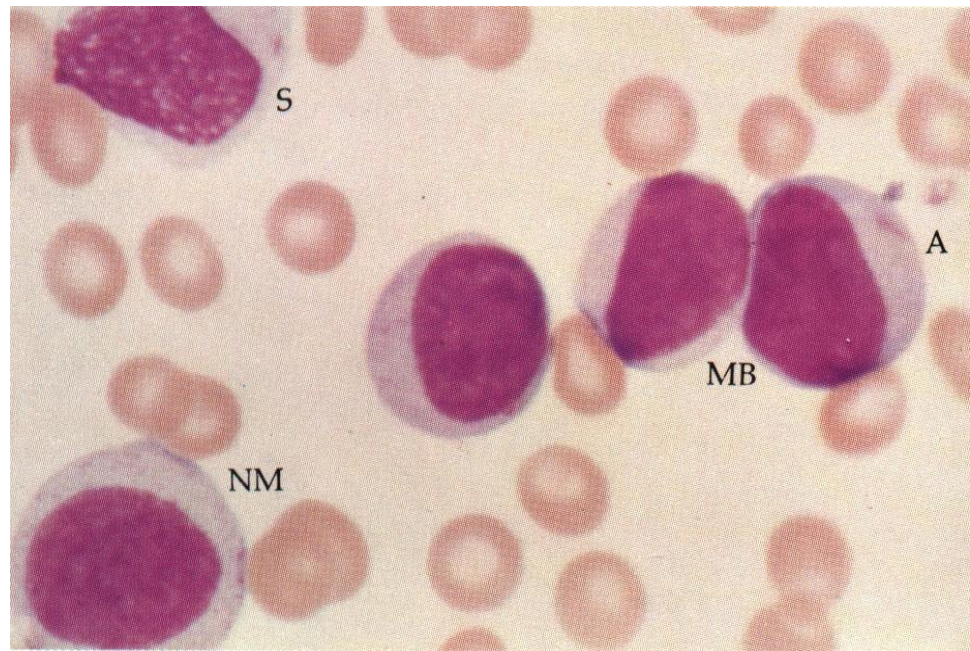
Для развития ОМЛ
достаточно одной клетки,
повреждение хромосом
которой приводит к экспансии
злокачественного клона со
сниженной способностью к
дифференцировке.

ОМЛ,

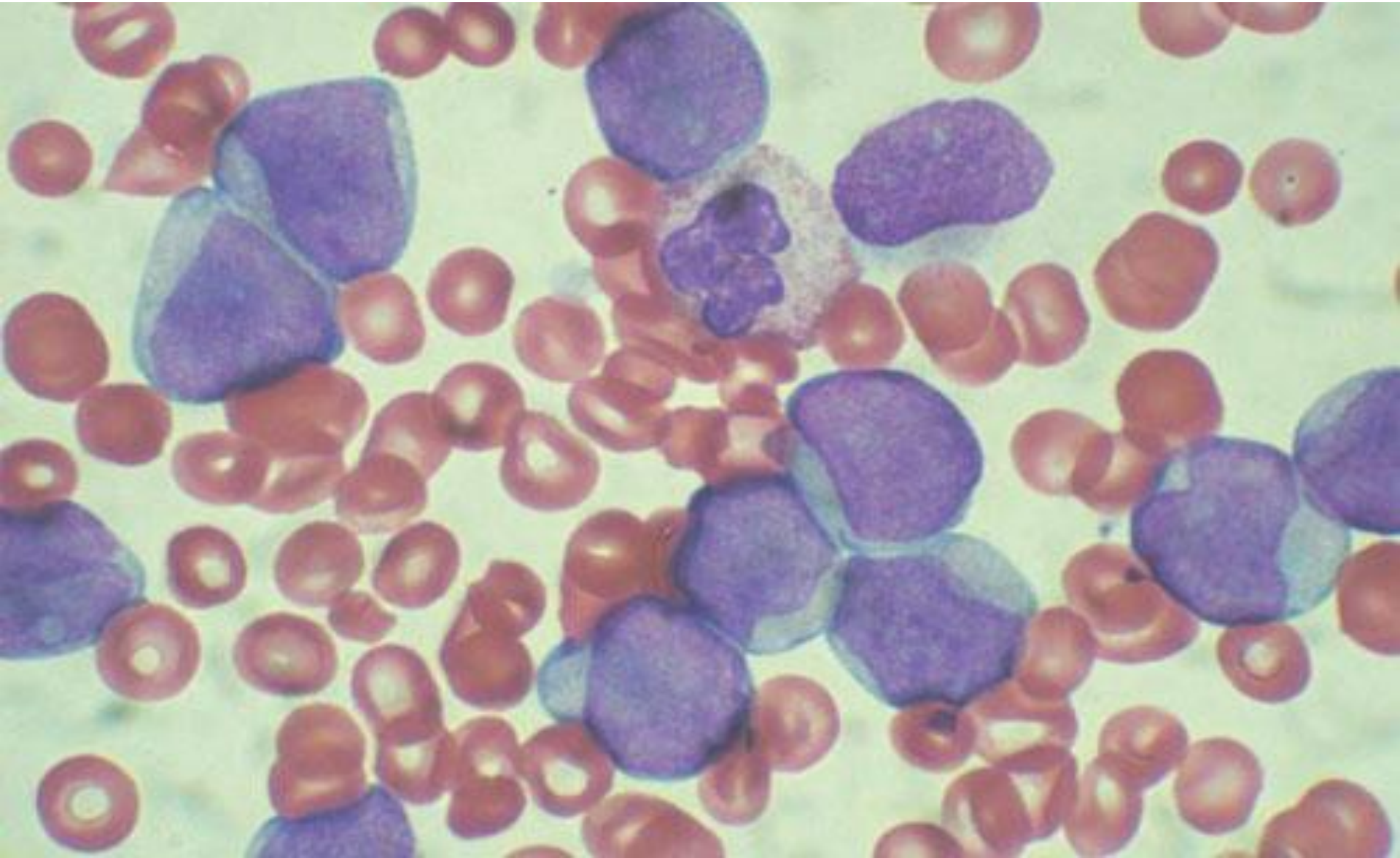
(ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ)

Миелобласты
периферической крови
при ОМЛ. Хорошо
видны палочки
Ауэра.

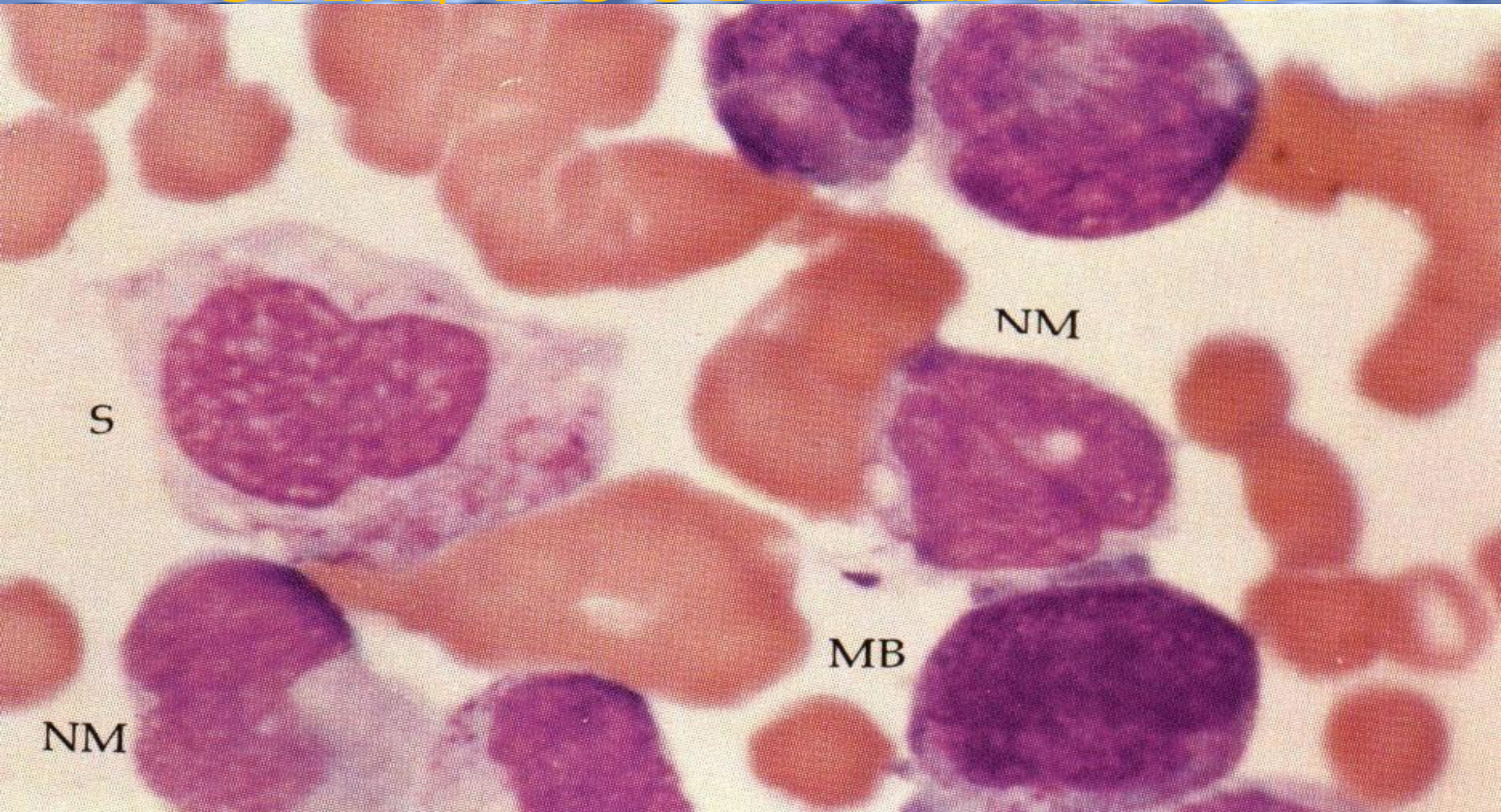
МВ – миелобласты, **NM**
– нейтрофильный
миелоцит, **A** – палочка
Ауэра, **S** – ранняя
стволовая клетка.



ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ (периферическая кровь)



ОМЛ. КОСТНЫЙ МОЗГ



Костный мозг при остром миелобластном (гранулоцитарном) лейкозе с развитием аномальных клеток. MB – миелобласт, NM – нейтрофильный миелоцит, S – стволовая клетка.

ОМЛ

(«нелимфоцитарная лейкемия», клиника)

Синдромы:

- ★ Анемический (> 90%)
- ★ Тромбоцитопенический (80 – 90%) □ геморрагический
- ★ Инфекционный
- ★ Гиперпластический
- ★ Кахектический

У 40% б-х:

- ★ Утомляемость,
- ★ поверхностное дыхание,
- ★ потеря веса,
- ★ боли в костях и суставах,
- ★ размягчение грудины и других костей,

- ★ органомегалия,
- ★ пурпура,
- ★ лихорадка,
- ★ инфекции,
- ★ геморрагии,
- ★ инфильтрация десен,
- ★ менингеальная инфильтрация,

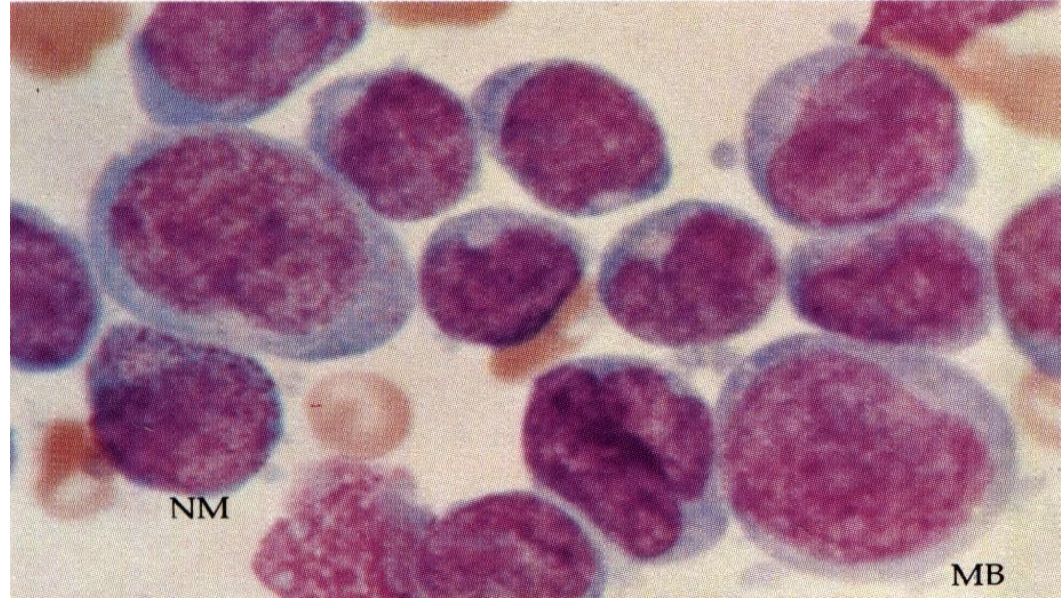
★ бласты в
периферической крови,
★ гиперурикемия,
★ палочки Ауэра
(анормальные формы
азурофильных гранул).

М4: ОСТРЫЙ МИЕЛОМОНОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Гипертрофия десен у больного Острым Миело-монобластным лейкозом (М4).

Внизу: КМ при миеломонобластном лейкозе. Ранние формы гранулоцитов, некоторые похожи на моноцитов.

МВ – миелобласт, NM – нейтрофильный миелоцит.



ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (M3)

Исторически известен как:

- Наиболее быстро протекающий
 - с выраженным геморрагическим синдромом
 - фатальным летальным исходом

Краткая история острой промиелоцитарной лейкемии M3, t (15;17)

1. Лейкоз впервые описан как заболевание с сильным кровотечением, избытком гранулярных клеток и плохим прогнозом (1964).
2. В FAB классификации лейкозий был отнесен к группе M3 (1976).
3. Транслокация 15;17 была продемонстрирована методом дифференциального окрашивания хромосом хинакрином (1977).
4. Успешно пролечен дауномицином (начало 1980-х).
5. Открыт ген RARA, одного из рецепторов к ретиноидам (1987).
6. Оказалось, что клеточная дифференцировка может вызываться ретиноевой кислотой (1988).
7. Разлом хромосомы 17 приходится на ген RARA (1990).
8. Ген PML (исходно myl) найден на хромосоме 15 (1991).
9. Транслокация обоих генов продемонстрирована на интерфазном ядре методом FISH (Fluorescence *in situ* hybridization) (1992).
10. Ретиноевая кислота становится преобладающим средством лечения этого лейкоза (1996).

Сегодня:

всегда транслокация

$t(15;17)$

в транслокации участвует

ген рецептора альфа-

ретиноевой кислоты,

расположенный на хромосоме

17.

Продукт онкогена *c-erb* -

химерный белок *PML-RARA* -

*рецептор альфа-ретиноевой
кислоты и стероидов*

со свойствами

транскрипционного фактора -

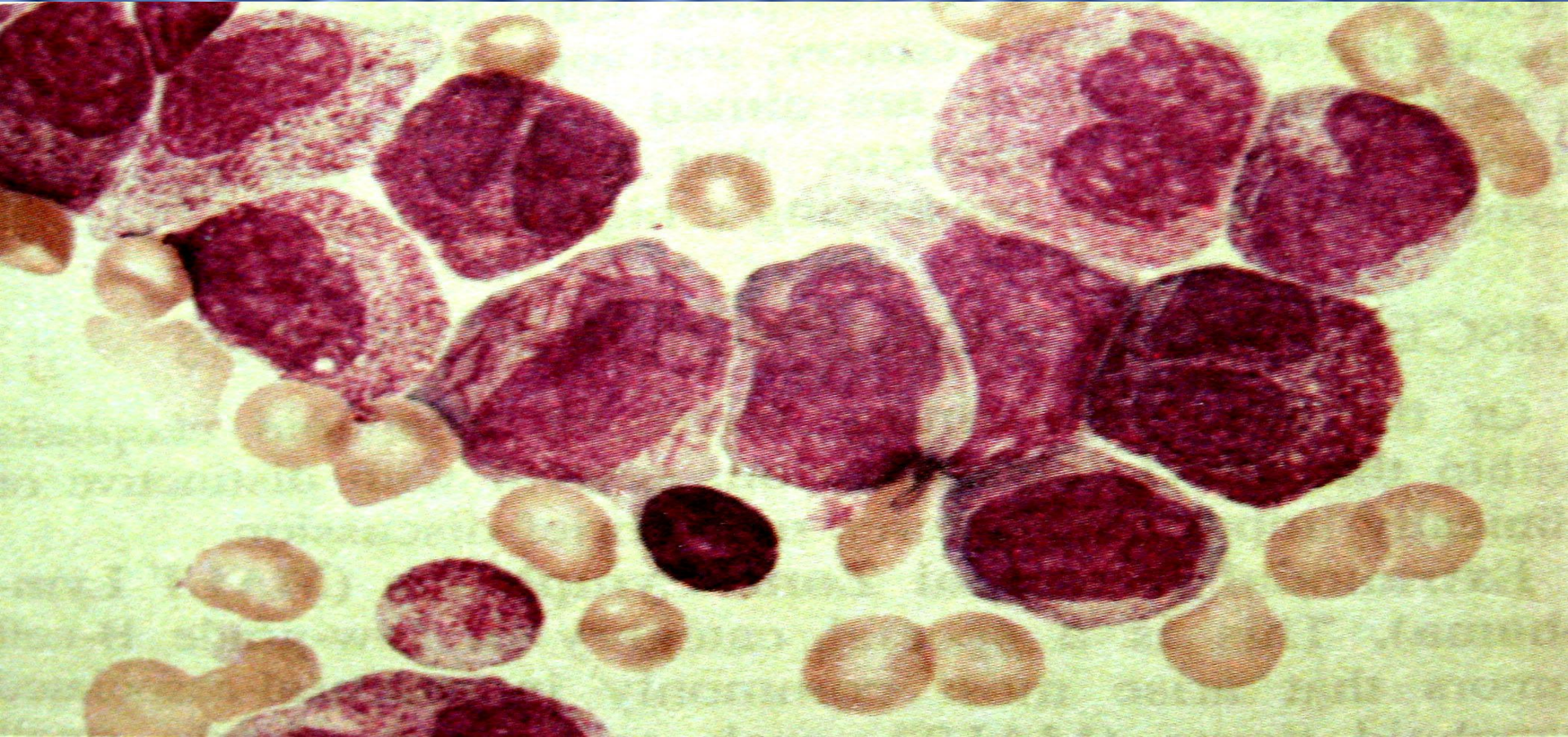
обуславливает автономный рост

злокачественного клона.

*Альфа-ретиноевая
кислота, связываясь
с белком РМЛ-РАРА,
подавляет экспрессию
онкогена.*

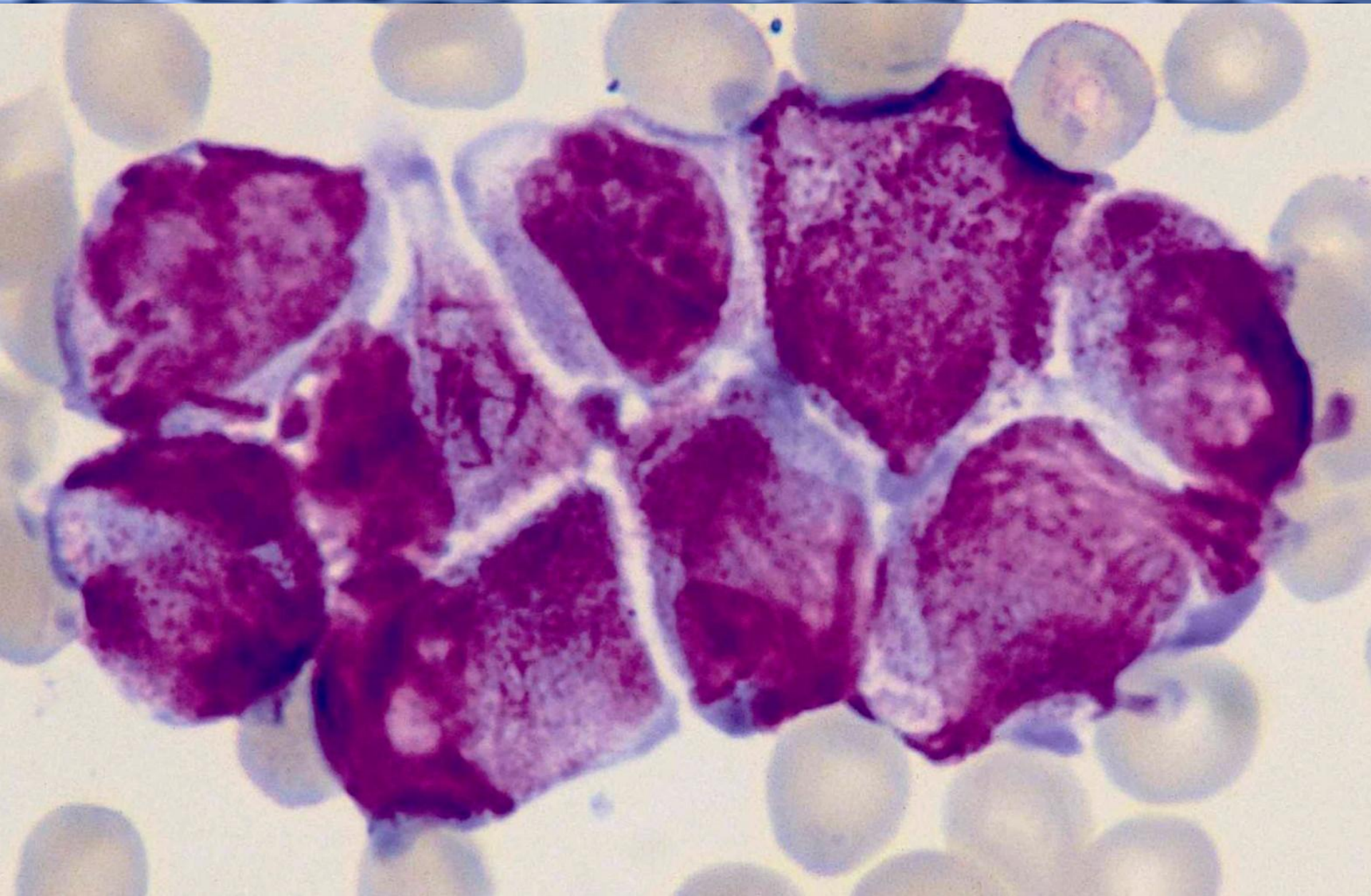
Большие дозы транс-изомера ретиноевой кислоты (АТРА=**a**ll **t**rans **r**etinoid **a**cid), назначаемые перорально, приводят лейкозные клетки к дифференцировке и длительной гистологической и цитогенетической ремиссии. Параллельно с АТРА проводят стандартную химиотерапию.

ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (аспират КМ)

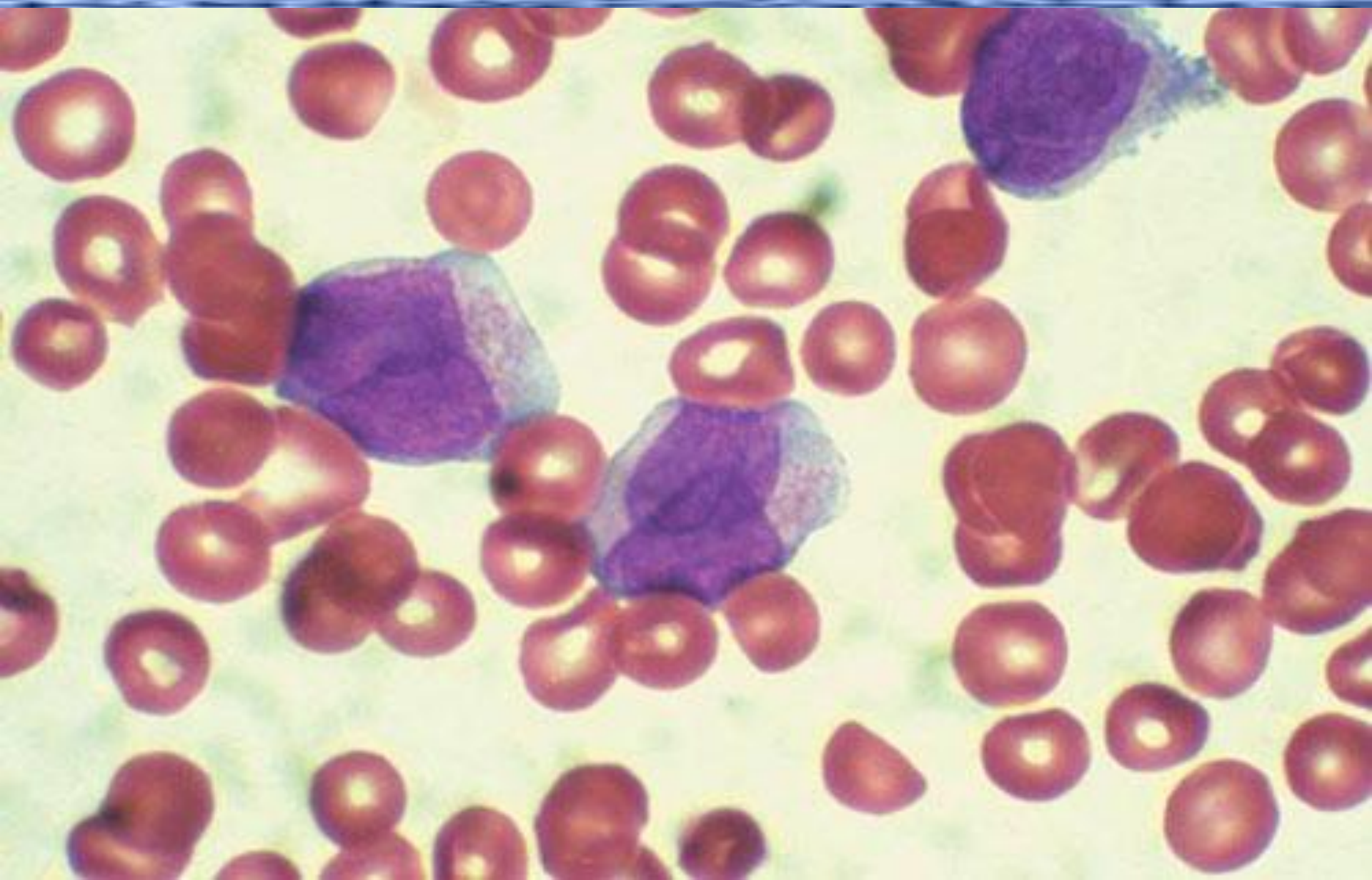


В аспирате костного мозга обнаруживаются **неопластические промиелоциты с аномально грубыми и многочисленными азурофильными гранулами**. Другие характерные находки: **клетки с двудольчатыми ядрами**, а в центре поля зрения – **клетка, в цитоплазме которой обнаруживаются множественные иглоподобные палочки Ауэра**.

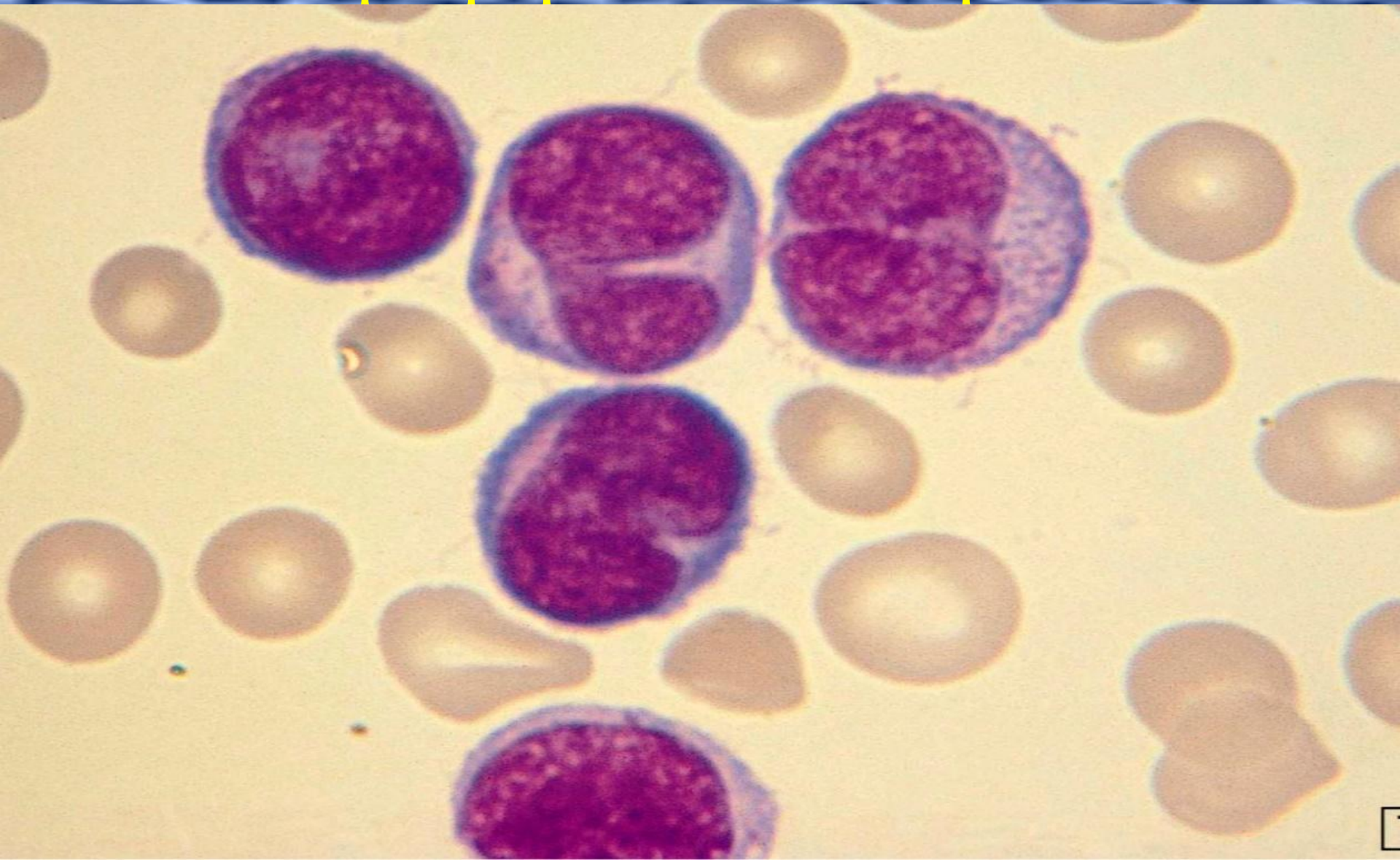
МЗ: бласты в костном мозге



ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ)



МЗ: двудольчатые ядра бластов периферической крови



ОЛЛ

Транслокация t(9;22)

(«филадельфийская хромосома»:

онкоген *c – abl - bcr*

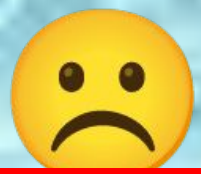
обуславливает синтез

протеинкиназы p190): 5% детей

и около 1/3 взрослых.

Пик заболеваемости 4 – 5 лет.

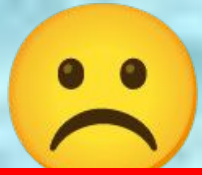
М : Ж = 2 : 1



в 75% - пре-B-клетки

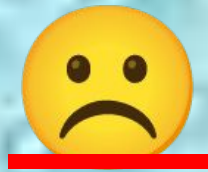
(бласты несут ранний B-клеточный антиген CD19 и имеют мутации в генах

иммуноглобулинов – **L1**)



в 20-25% - Т-клетки

(бласты обнаруживают
ранние антигены Т-
клеток и аномальные
гены Т-клеточного
рецептора - **L2**)



до 5% - В – клетки

на более поздней стадии
дифференцировки с экспрессией
поверхностных иммуноглобулинов и

рецептора CD20 – **L3**

(транслокация t (8,14)).

*Лимфобласты НЕ дифференцируются
до зрелых лимфоцитов.*

Для ОЛЛ характерно

★ Проплиферация и
расселение типичных
лимфобластов □

*панцитопения по
миелоидным клеткам.*

★ Анемический синдром

★ Тромбоцитопенический и
геморрагический синдромы



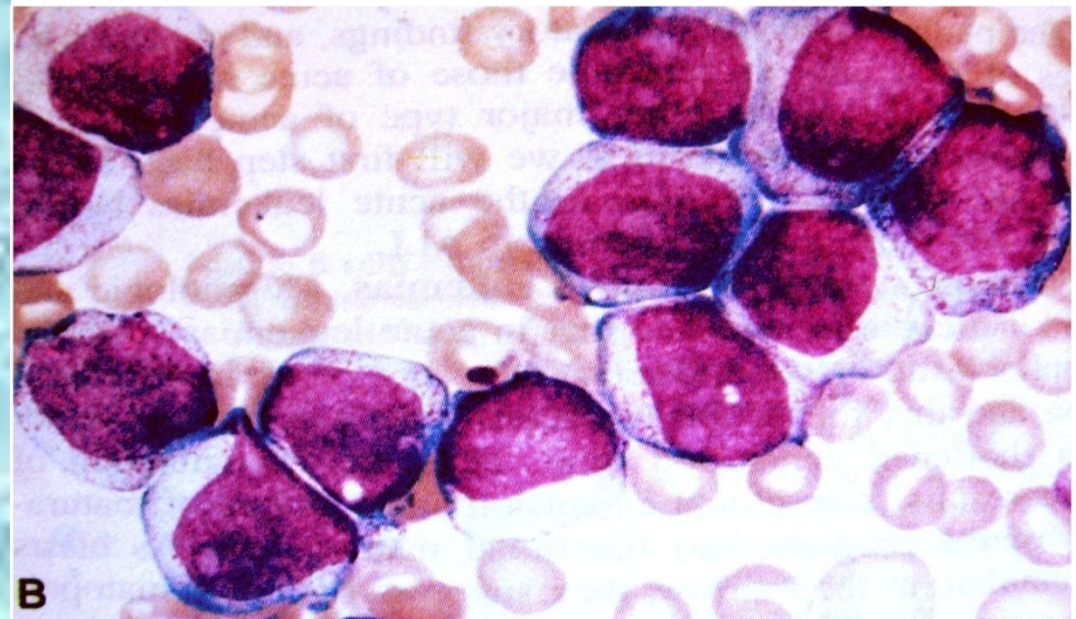
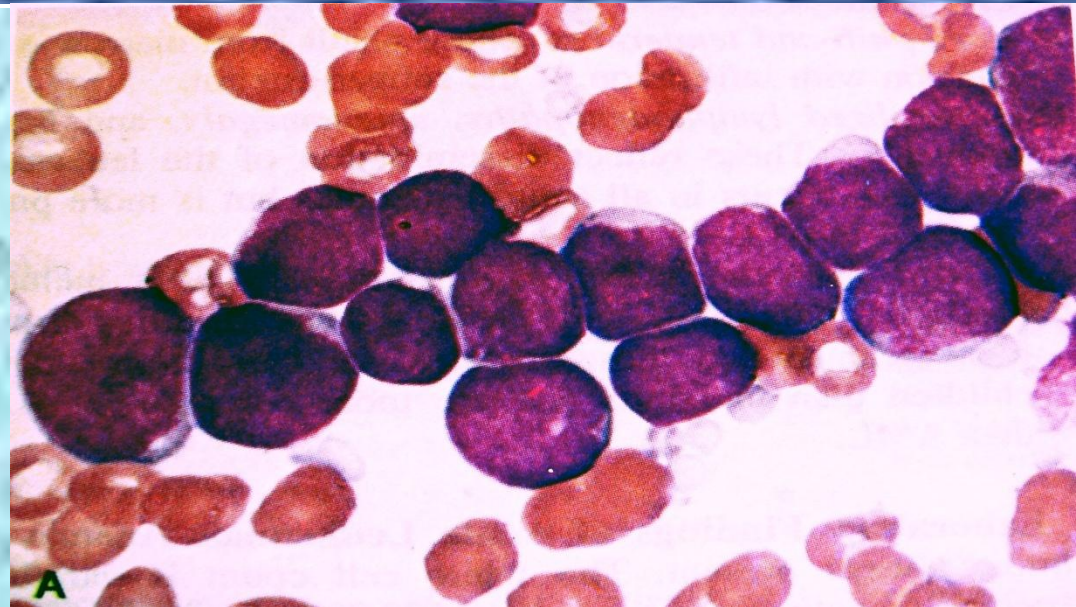
Инфекционно – септический
синдром
+ симптомы, обусловленные
цитокинами, выделяемыми
иммуноцитами и лейкозными
бластами:

*Анорексия, Исхудание,
Остеопороз, Костные боли.*
**Продолжительность жизни в
среднем 4 года.**

МОРФОЛОГИЯ ЛИМФО- И МИЕЛОБЛАСТОВ

А. ОЛЛ. У лимфобластов ядрышки меньше, чем у миелобластов, а хроматин более конденсирован. Цитоплазматические гранулы отсутствуют.

В. ОМЛ (М1). Нежный ядерный хроматин, заметные ядрышки и мелкие азурофильные гранулы в цитоплазме.

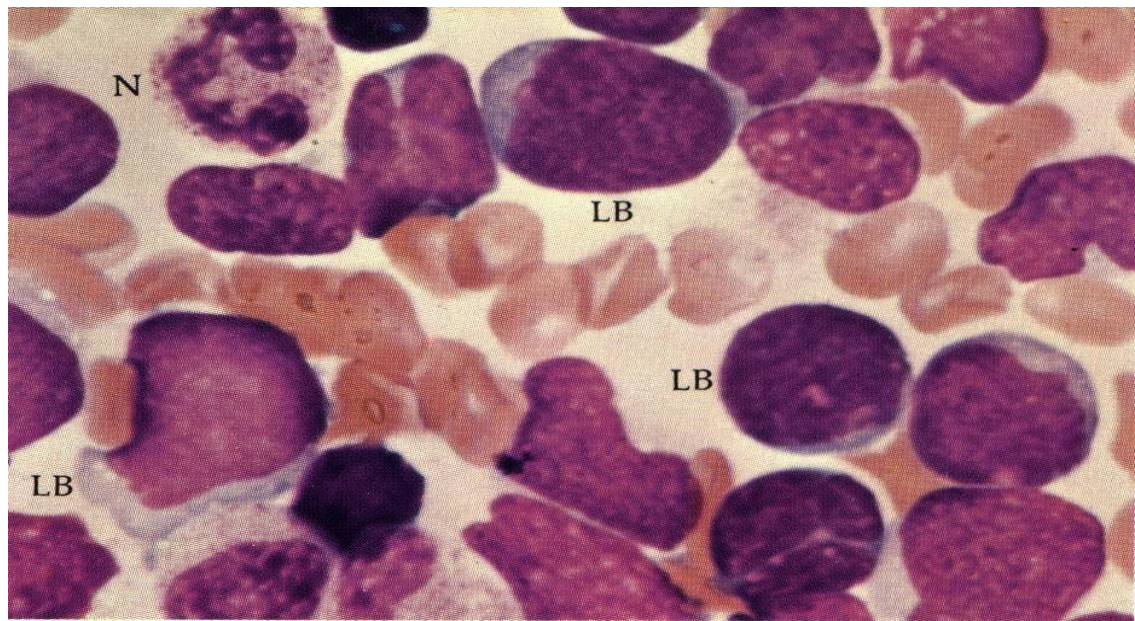
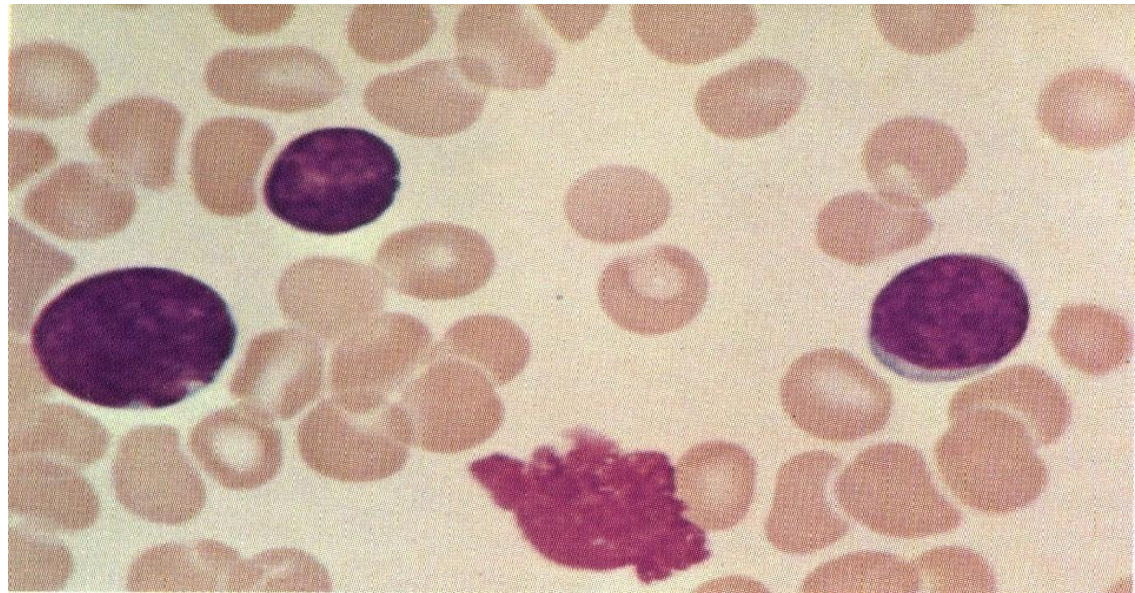


ОЛЛ (КРОВЬ И КМ)

Периферическая
кровь при ОЛЛ:
три лимфобласта
и одна
разрушенная
клетка.

Внизу – **КМ** при
ОЛЛ.

LB – лимфобласт,
N – зрелый
нейтрофил.



ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХМЛ)

**Неопластическое (de facto
клональное миелопролиферативное)
заболевание**
с повышенной репликацией и
продолжающейся
дифференцировкой миелоидных
клеток-предшественниц

□ Накопление в крови огромного количества созревающих и зрелых миелоидных клеток (чаще всего - нейтрофильных гранулоцитов) всех степеней зрелости, формирующих "полный ряд" - от миелоцитов до сегментоядерных гранулоцитов.

Неопластический
клон при ХМЛ
происходит из
СКЖ I класса.

Все клональные клетки
любого из "ростков"

крововетворения несут

филадельфийскую

хромосому, а также

экспрессируют химерный

abl-bcr белок - протеинкиназу

p210.

ХМЛ поражает в основном
людей 30 – 60 лет с пиком
45 лет.

Ранняя фаза («хроническая»)

ХМЛ (не менее года – max-10
лет) :

протекает неагрессивно.

Поздняя фаза («бластная трансформация»):

ускорение течения и обострения в виде бластных кризов. При этом количество атипичных клеток в КМ резко возрастает, и бласты появляются в крови, имитируя картину острого лейкоза (в 67-85% ОМЛ: **M2** или **M4**).

У 15-33% пациентов
бластный криз протекает с
накоплением *истинных*
лимфобластов (чаще, пре-
В- и реже - Т-
лимфоцитарного фенотипа).

При кризах лимфобласты несут тот же вариант филадельфийской транслокации, что и их миелоидные собратья, что подтверждает их моноклональное происхождение.

Кризисы лечатся трудно и предвещают скорую развязку.

ХМЛ (КЛИНИКА)

★ *Спленомегалия,*

★ *тромбоцитемия,*

★ *умеренная анемия .*

(имеет апластический генез и резистентна к терапии витаминами и микроэлементами).

**★ Содержание витамина В12
увеличено.**

**★ Нередко отмечаются тельца
Гейнца (преципитаты Нв).**

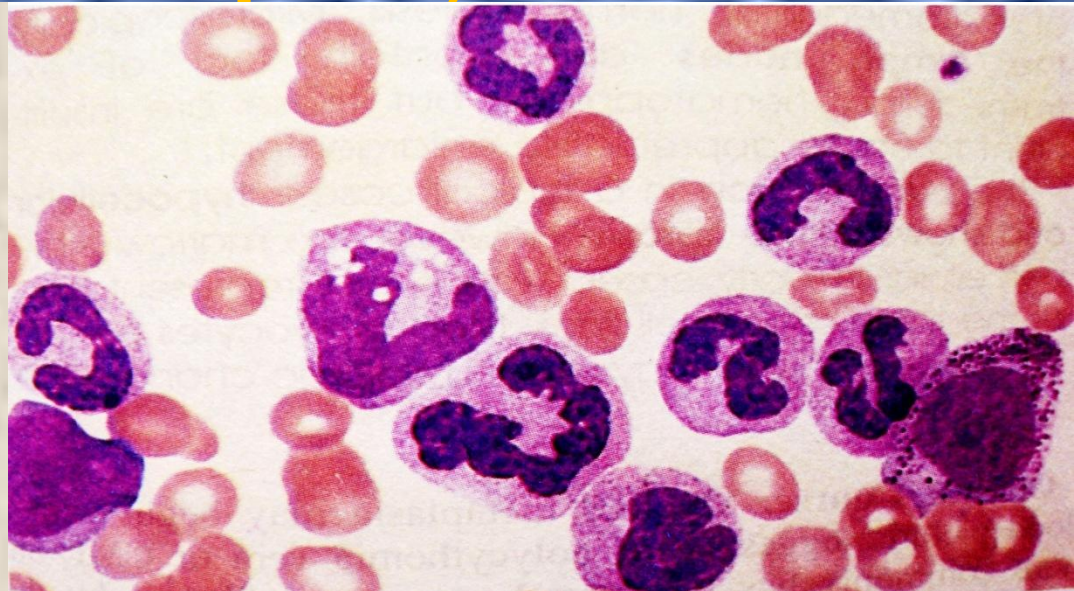
**★ Характерны симптомы
ускорения метаболизма
(повышение основного обмена,
отрицательный азотистый баланс,
гиперурикемия).**

ХМЛ

(картина крови)

Верхний слайд:

Многочисленные зрелые нейтрофилы, несколько метамиелоцитов и миелоцит.

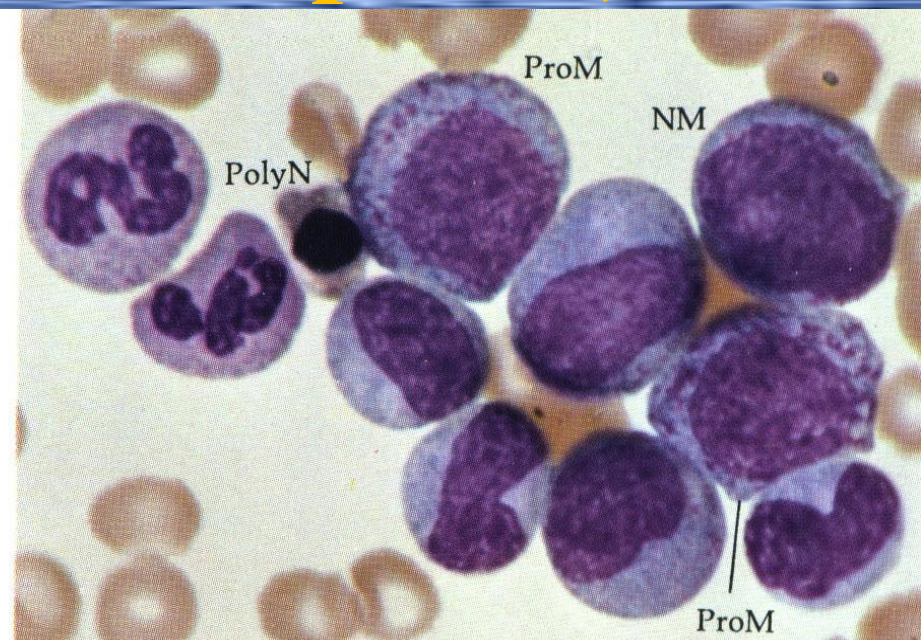
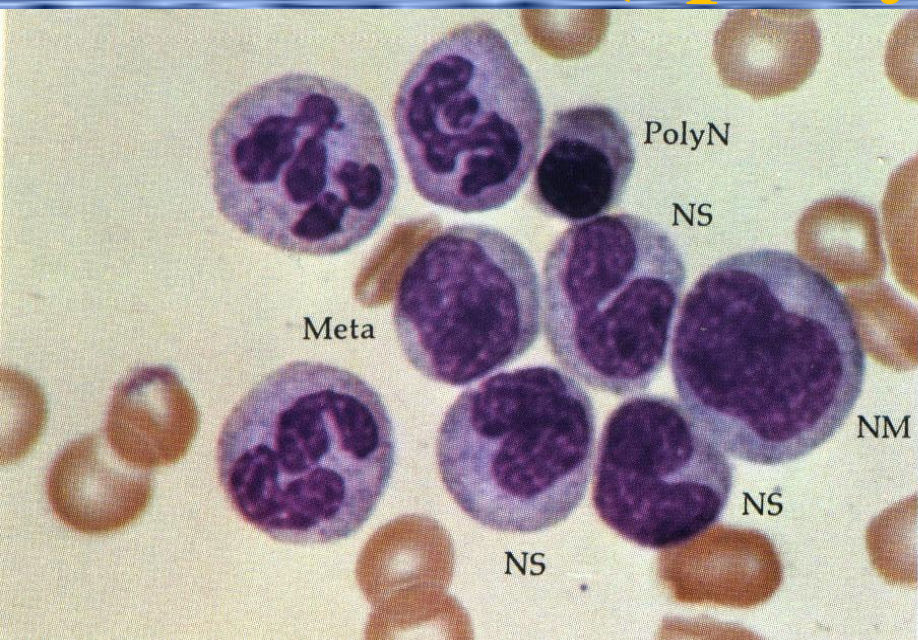


Нижний слайд:

Лейкоциты всех степеней созревания от миелобласта до сегментоядерного. Часто увеличено к-во Баз, реже – Эоз.



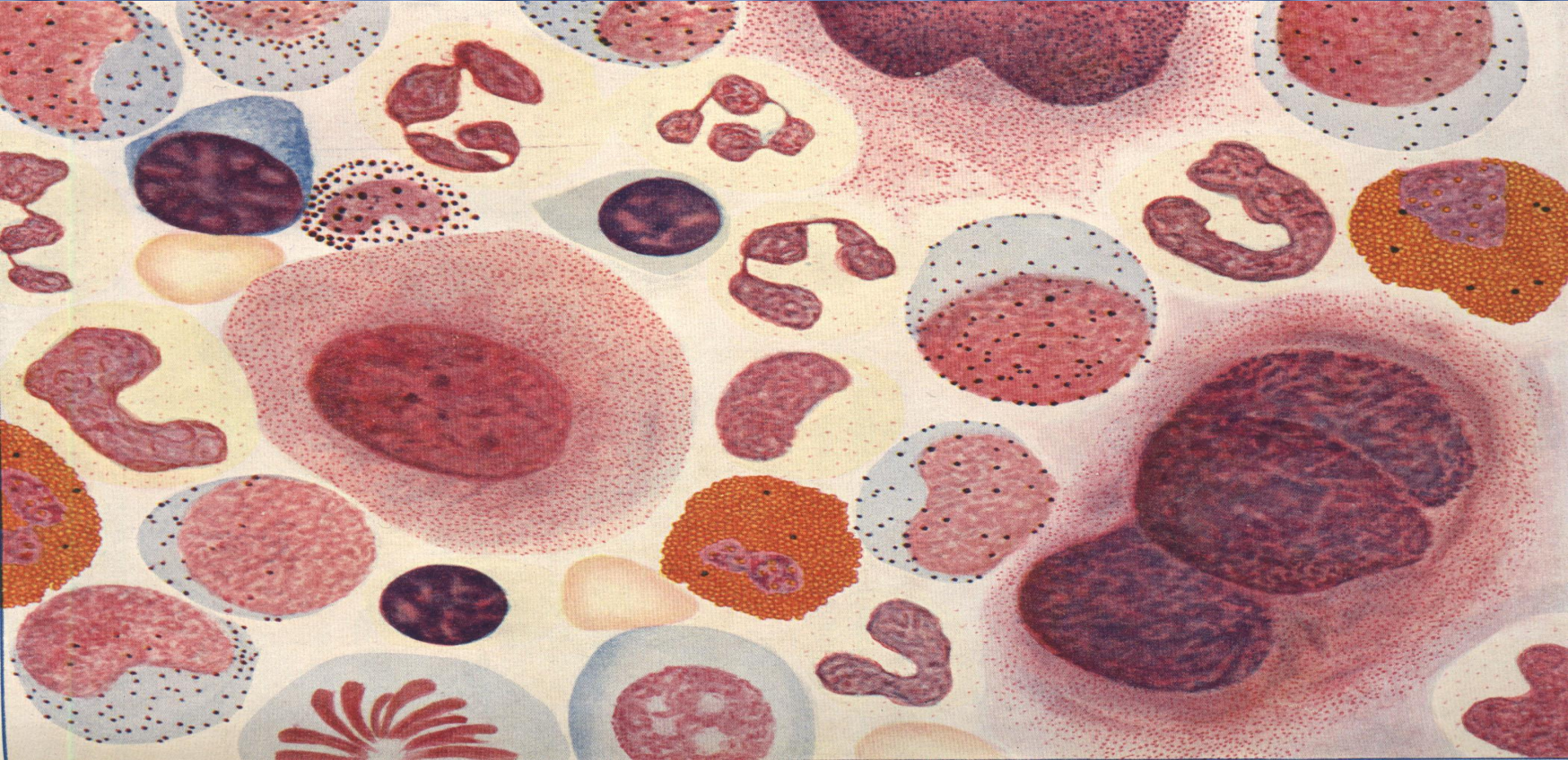
ХМЛ (гранулоцитарный)



Слева: Периферическая кровь б-го с хроническим гранулоцитарным лейкозом. Средне незрелые клетки с преобладанием палочкоядерных и сегментоядерных форм. NM –нейтрофильный миелоцит; Meta - метамиелоцит (юный); NS – несегментированный (палочкоядерный); PolyN – полихроматофильный нормобласт; остальные клетки – зрелые нейтрофилы.

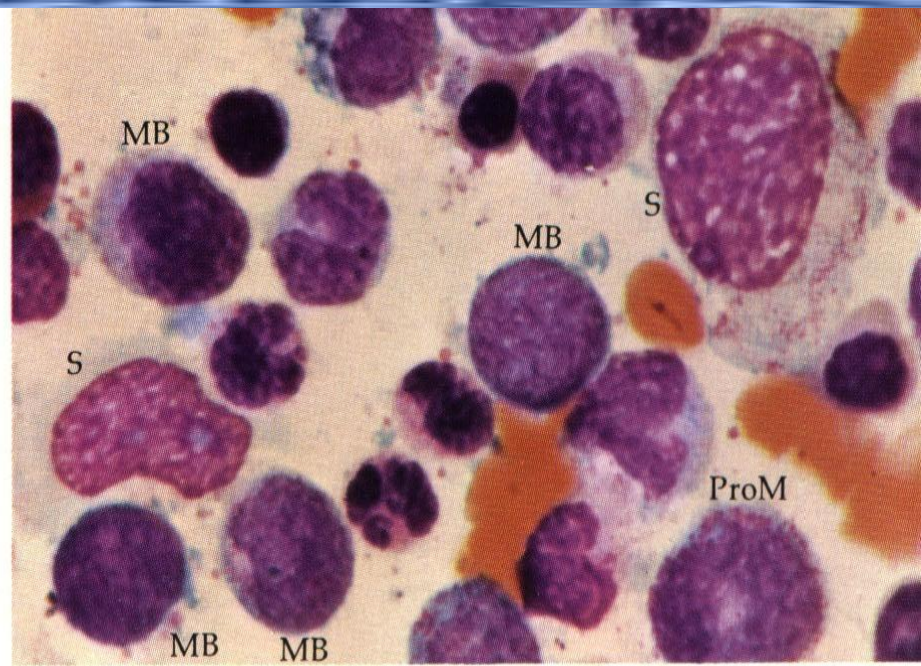
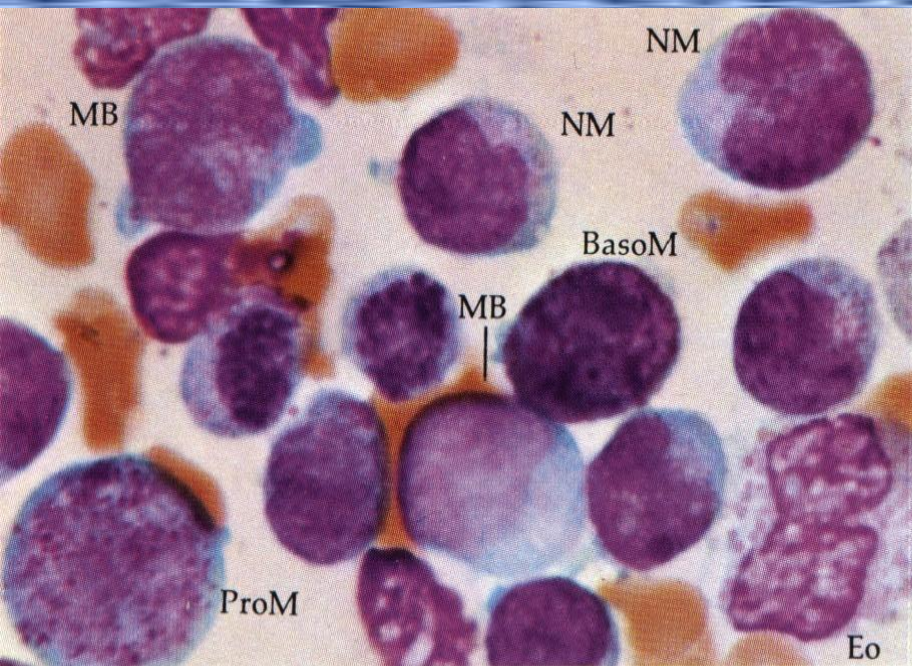
Справа: Периферическая кровь б-го с хроническим гранулоцитарным лейкозом. Клетки более незрелы, чем на снимке слева. NM – нейтрофильный миелоцит; ProM – промиелоцит; PolyN – ядродержащий красноклеточный предшественник; остальные клетки – метамиелоциты и палочкоядерные с двумя зрелыми нейтрофилами.

КМ ПРИ ХМЛ



Богатый клетками КМ с признаками миелоидной гиперплазии и мегакариоцитоза. Наблюдаются все стадии созревания миелоидной системы особенно миелоциты и промиелоциты. Часто повышено количество эозинофилов. Мегакарициты бывают многочисленны и полиморфны.

КМ ПРИ ХМЛ



Слева: КМ б-го с *подострым гранулоцитарным лейкозом*. Возросшее количество незрелых клеток, на что указывают миелобласты (MB) и промиелоцит (ProM). NM – нейтрофильный миелоцит, BasoM – базофильный миелоцит, Eo – эозинофил.

Справа: КМ б - го с *острым бластным кризом при хроническом гранулоцитарном лейкозе*. Присутствуют многие незрелые и измененные клетки, как при остром лейкозе. S- стволовая клетка, MB – миелобласт, ProM – промиелоцит.

Единственным потенциально эффективным методом терапии **ХМЛ** является *аллогенная ТКМ*. Метод наиболее результативен при использовании в начале заболевания, и менее – при бластном кризе.

Анемию при **ХМЛ** называют рефрактерной, поскольку она не поддается стандартной терапии.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ХМЛ

ХМЛ у детей до 4 лет

(4% лейкозов в детской практике)

отличается рядом особенностей:

Фетализация Нв

Тромбоцитопения

Моноцитоз

**Моноцитарная
инфильтрация органов и
тканей**

**Отсутствие
филадельфийской хромосомы**

**Лучший прогноз, чем у
взрослых.**

Другие
миелопролиферативные
заболевания

отличаются от ХМЛ и
протекают, как правило, менее
злокачественно.

Эссенциальная тромбоцитемия

Представляет собой, по сути, хронический мегакариоцитарный лейкоз.

Встречается, по-преимуществу, у очень пожилых.

В **КМ** – повышено количество мегакариоцитов.

В **крови** – **Tr**, изредка – **L**. Тромбоцитоз всегда очень значителен: более **600 Г/л**, но иногда достигает высоких цифр – до **2500 Г/л (!)**.

Сплоеномегалия и изменения количества эритроцитов не характерны.

Тромбофилический и геморрагический синдромы осложняют состояние б-х. Иногда присоединяется миелофиброз.

Идиопатический миелофиброз (ИМФ)

Миелоидная метаплазия (ИМФ) -

фиброзное замещение костного мозга.

Мегакариоцитарный лейкозный клон выделяет

4 тромбоцитарный фактор и фактор роста
фибробластов.

★ 4 тромбоцитарный фактор —

ингибитор коллагеназ.

★ Фактор роста фибробластов —

стимулятор фиброзной метаплазии КМ.

Поначалу имеет место *тромбоцитемия*
и *нейтрофильный лейкоцитоз*.

Затем как результат формирующейся
миелоидной недостаточности м.б.

панцитопения.

Компенсаторно активируется **ГЕМОПОЭЗ** в
селезенке, печени и лимфоузлах,
что обуславливает их увеличение; печень
может так активно включаться в гемопоэз,
что страдают ее метаболические функции.

В клетках клона, чаще всего, отсутствует
филадельфийская хромосома,
но у половины б-х выявляются делеции и
транслокации в хромосомах 7 и 13.

ИМФ течет длительно.

Осложняется тромбогеморрагиями и
инфекцией.

Почти у каждого десятого б-го при
длительном течении развивается ОМЛ.

**Неоплазма
активированных В-
лимфоцитов**

(Т-клеточные (или НК –
клеточные) редки –
менее 5% всех случаев).

Трансформированные В-клетки:

имеют sIg M or D

**экспрессируют
антигены В-клеток
(CD19, CD20)**

**экспрессируют CD 16 -
рецепторы**

не содержат *TdT* или экспрессируют CD 10 (ранний В-клеточный антиген) и CD 21 (рецептор к компоненту)

долгоживущи, но

не способны

дифференцироваться в антитело - образующие

плазматические клетки *in vivo*

Нарушенный кариотип (в 50% случаев):

□ обычный вариант - трисомия 12

□ необычный вариант Т-ХЛЛ - у больных с атаксией-

телангиэктазией – транслокация $t(14, 14)$ обычно в сочетании с трисомией 12

В мазке:

□ лимфоцитоз

□ малигнизированные

клетки внешне имеют

вид нормальных

малых лимфоцитов

□ разрушенные ядра
лимфоцитов – основа
появления “теней Боткина-
Гумпрехта”

□ У большинства больных
гипогаммаглобулинемия
(следствие нефункционирования
В-лимфоцитов)

□ Диагноз ставят, когда

количество лимфоцитов

составит не менее 5 Г/л крови

и имеет место 30%

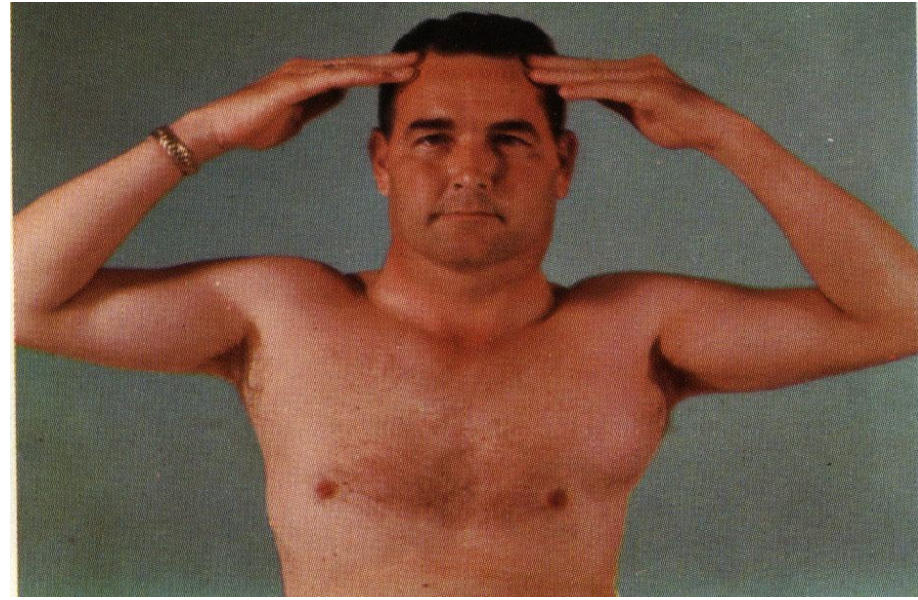
инфильтрация костного мозга

клетками В-клеточного

фенотипа, несущего CD5.

ХЛЛ

Увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов у б-го ХЛЛ.

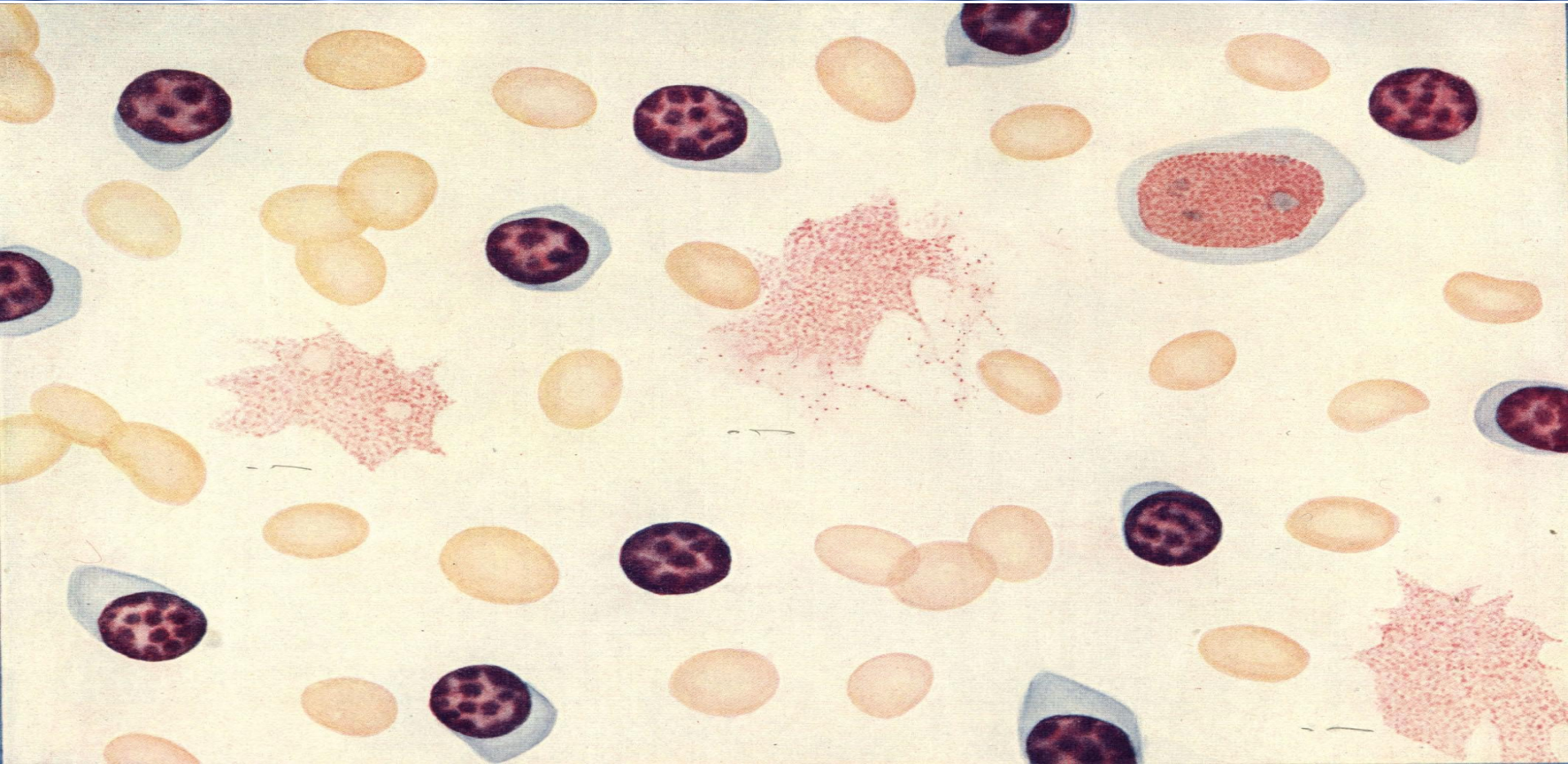


Нerpes zoster, включающий V пару черепно-мозговых нервов, у б-й с ХЛЛ.



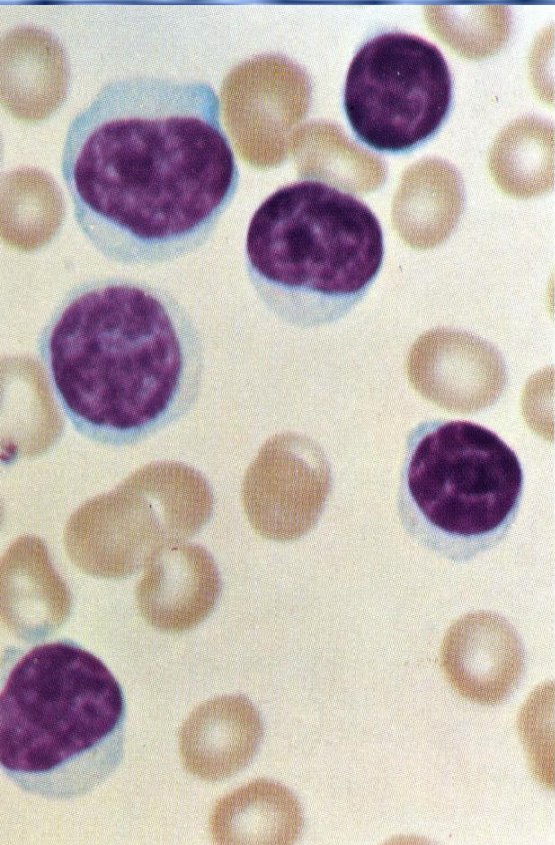
ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

(картина крови)

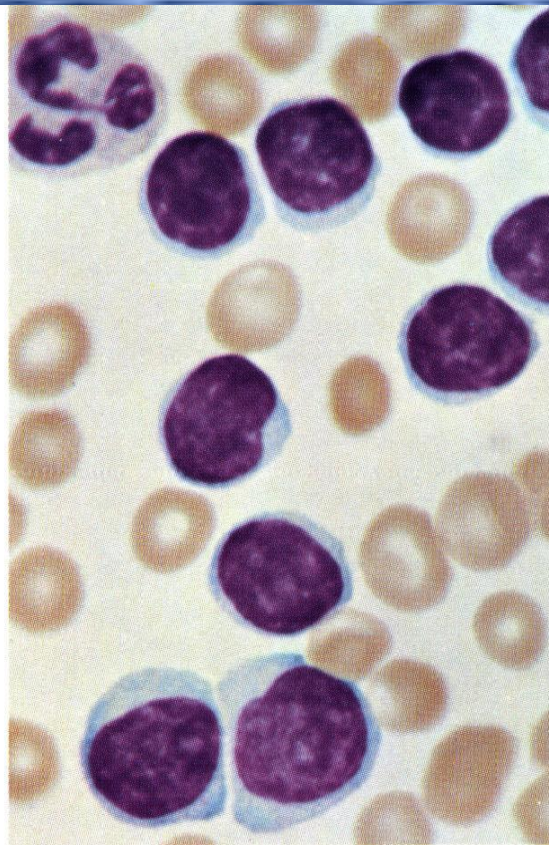


Преобладают зрелые лимфоциты, редко встречаются отдельные лимфобласты. Характерно множество телец Боткина – Гумпрехта (остатки разрушенных в ходе приготовления мазка лимфоцитов).

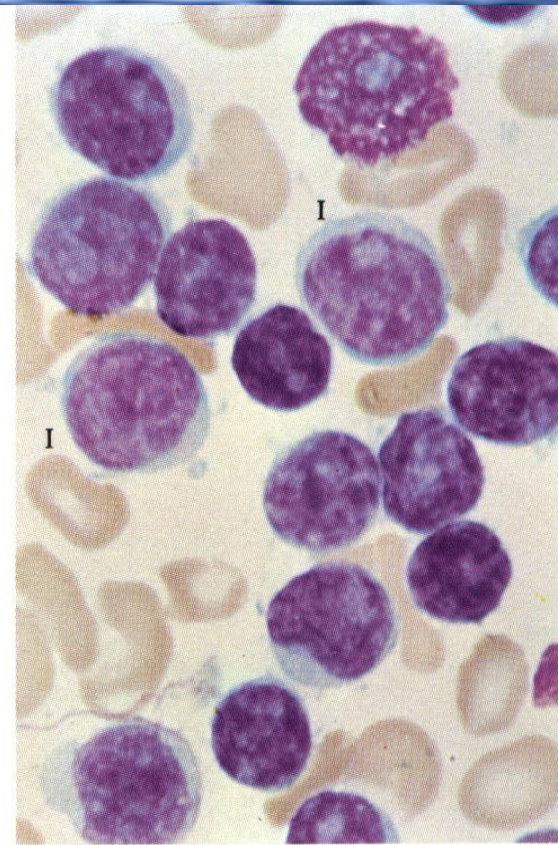
ХЛЛ (ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ)



3

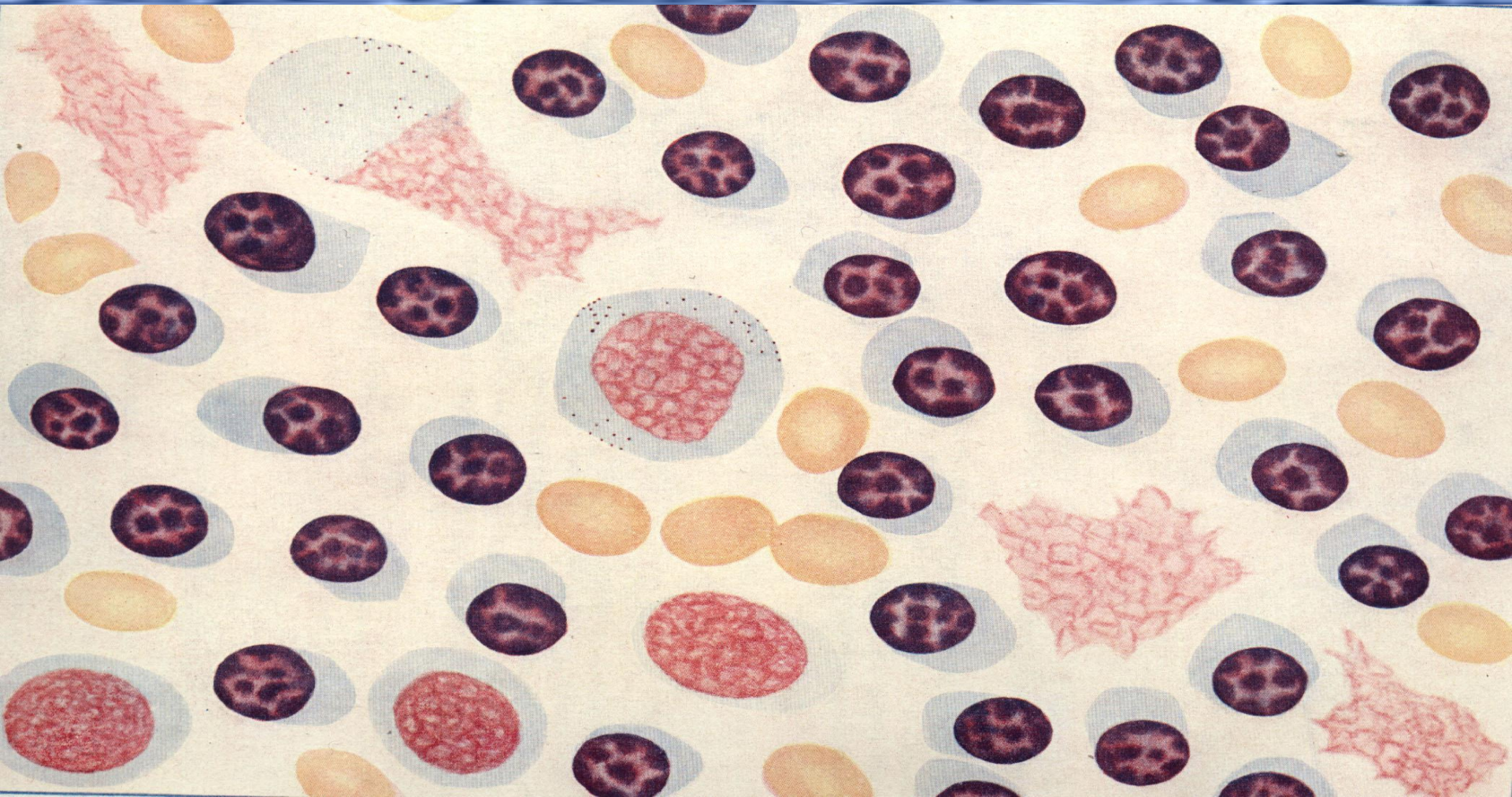


4



Периферическая кровь трех б-х. Все клетки – лимфоциты, за исключением одного нейтрофила (снимок в середине). Хорошо видна нарастающая степень незрелости (слева – направо). Две клетки справа наверху имеют крупные ядрышки и менее конденсированный хроматин. Ядрышки и менее конденсированный хроматин особенно характерны для незрелых клеток (I).

КМ ПРИ ХЛЛ



Лимфатическая метаплазия КМ. КМ похож на лимфоузел. Увеличение количества зрелых лимфоцитов, немногих лимфобластов и ретикулярных клеток с вытеснением миелоидной ткани.