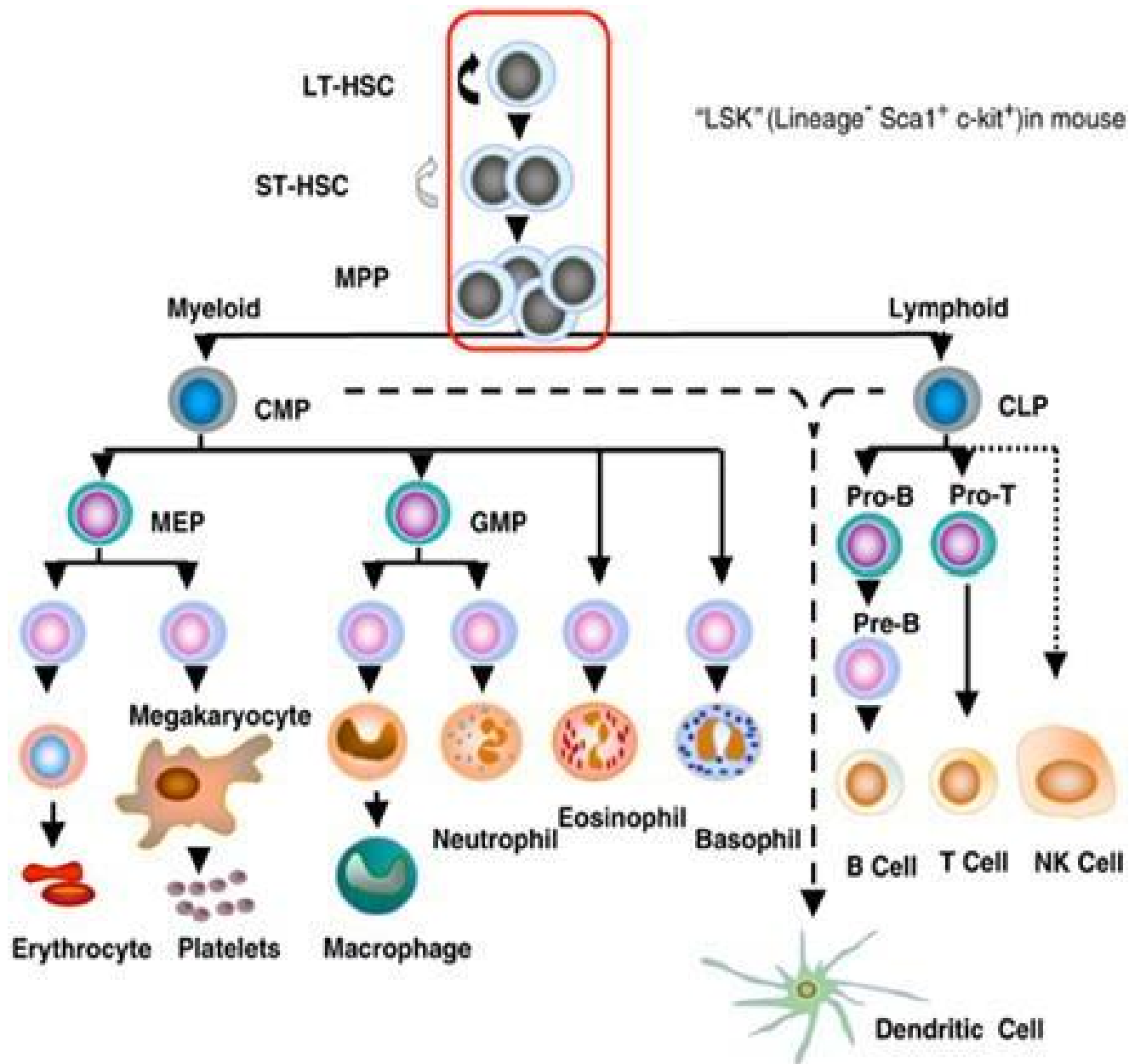
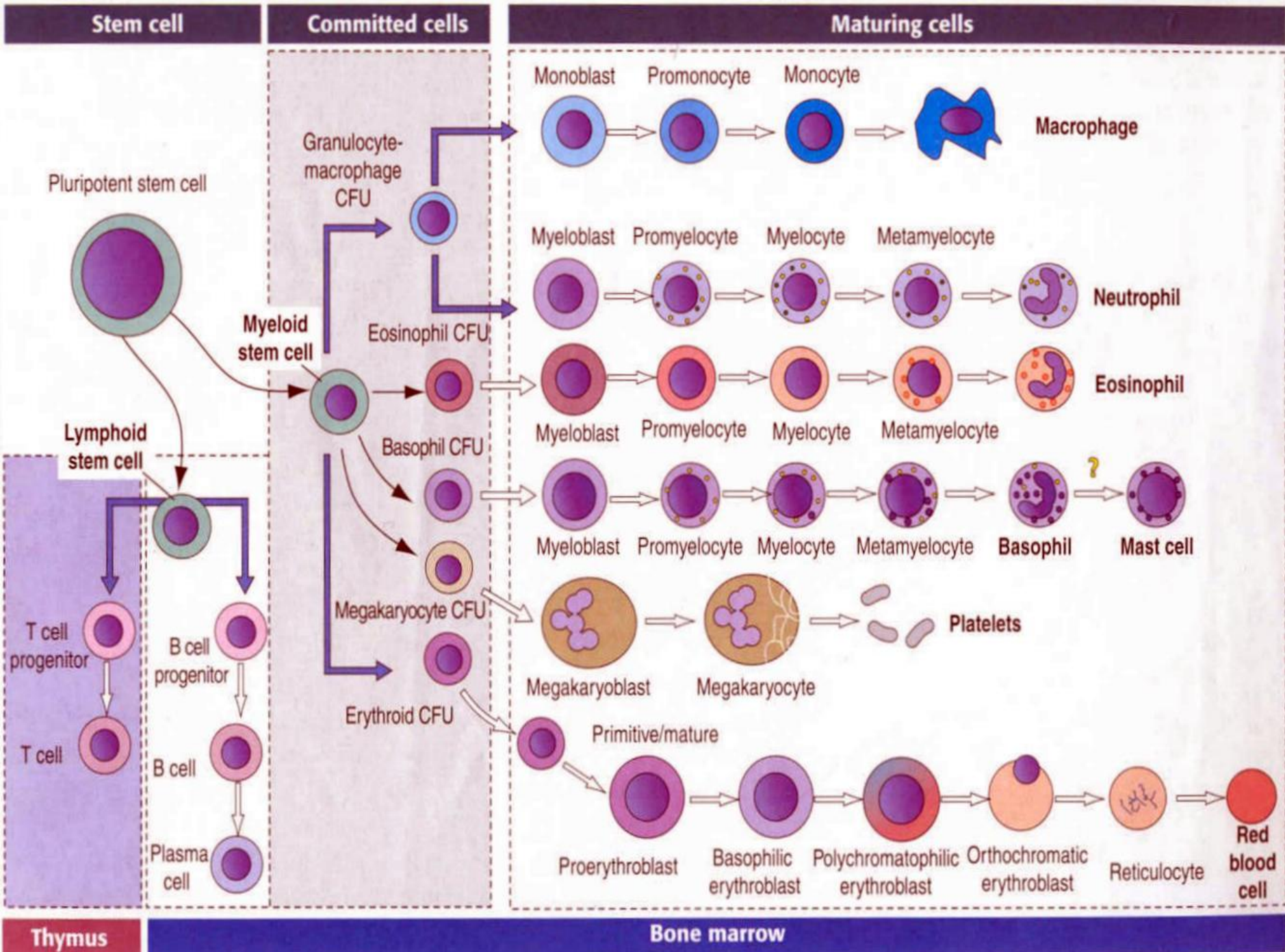


Патофизиологија малигних
болести крви:
Леукемије, лимфоми,
мијеломи

Циљ

- Студенти треба да се упознају са патофизиолошким механизмом настанка малигних болести крви
- Студенти треба да се упознају са врстама и поделом леукемија, лимфома, мијелома
- Потребно је указати на клиничке манифестације болести крви
- Схватити промене броја ћелија у крвној слици у дијагностици болести крви





Карактеристике ћелија хематопоезе

Матичне ћелије хематопоезе CD34+: лоциране у медули костију

2 главне карактеристике :

Диференцијација : способност да формирају све друге типове крвних ћелија

самообнављање: део новонасталих ћелија остаје у ХСЦ облику, тако да се залиха матичних ћелија не исцрпљује.

Преостале ћерке ћелија (мијелоидне и лимфоидне прогениторне ћелије), се усмеравају путем диференцијације –производња једног или више специфичних типова крвних ћелија, али нису самообновљиве

Акутне леукемије

- Акутне леукемије су малигне болести крви
- Прекид у сазревању
- Пролиферација малигног клона ћелија који је слабо диферентован
- Процес захвата костну срж, периферну крв и друге органе
- (јетра и слезина где долази до накупљања патолошких ћелија)

Врсте леукемија

- По природи могу бити порекла
Мијелоидних ћелија (нелимфоидних)
- Лимфоидних ћелија
- По току се деле на акутне и хроничне
- АМЛ, АЛЛ
- ХМЛ (ХГЛ), ХЛЛ

Малигне болести крви

- **Мијелопролиферативне болести** (гранулоцити, моноцити, еритроцити, мегакариоцити)
 - Акутна мијелобластна леукемија (AML)
 - Хронична мијелоцитна леукемија (CMML)
 - Права полицитемија
 - Есенцијална тромбоцитемија
 - Мијелофиброза са метаплазијом
 - Атипичне хроничне мијелоидне болести
- **Лимфопрлиферативне болести** (В или Т лимфоцита)
 - Акутна лимфобластна леукемија (ALL)
 - Хронична лимфоцитна леукемија (CLL)
 - Лимфоми (Hodgkin-ов и не- Hodgkin-ов лимфом)
- **Имунопролиферативне болести** (мијеломи, ..)

Леукемије

- **малигна болест** хематопоеетског ткива
- **акумулација абнормалних леукоцита** у костној сржи са:
 - **инсуфицијенцијом костне сржи,**
 - **повећањем броја циркулишућих леукоцита** (леукоцитозом) и
 - **инфилтрацијом органа** (јетре, слезине, лимфних чворова и мозга)

Подела леукемије

- **Акутна** **лимфобластна** леукемија (ALL)
- **Акутна** **мијелобластна** леукемија (AML)
- **Хронична** **лимфоцитна** леукемија (CLL)
- **Хронична** **мијелоцитна** леукемија (CML)

Етиологија леукемија

◆ Непозната осим у Т-ћелијским леукемијама одраслих

◆ вируси (HTLV)

◆ Неопходно је са дејство :

1. генских фактора: урођене болести и синдроми

(Bloom, Down, Fanconi, атаксија-телеангиектазија

Turner, неурофиброматоза, Klinefelter синдром)

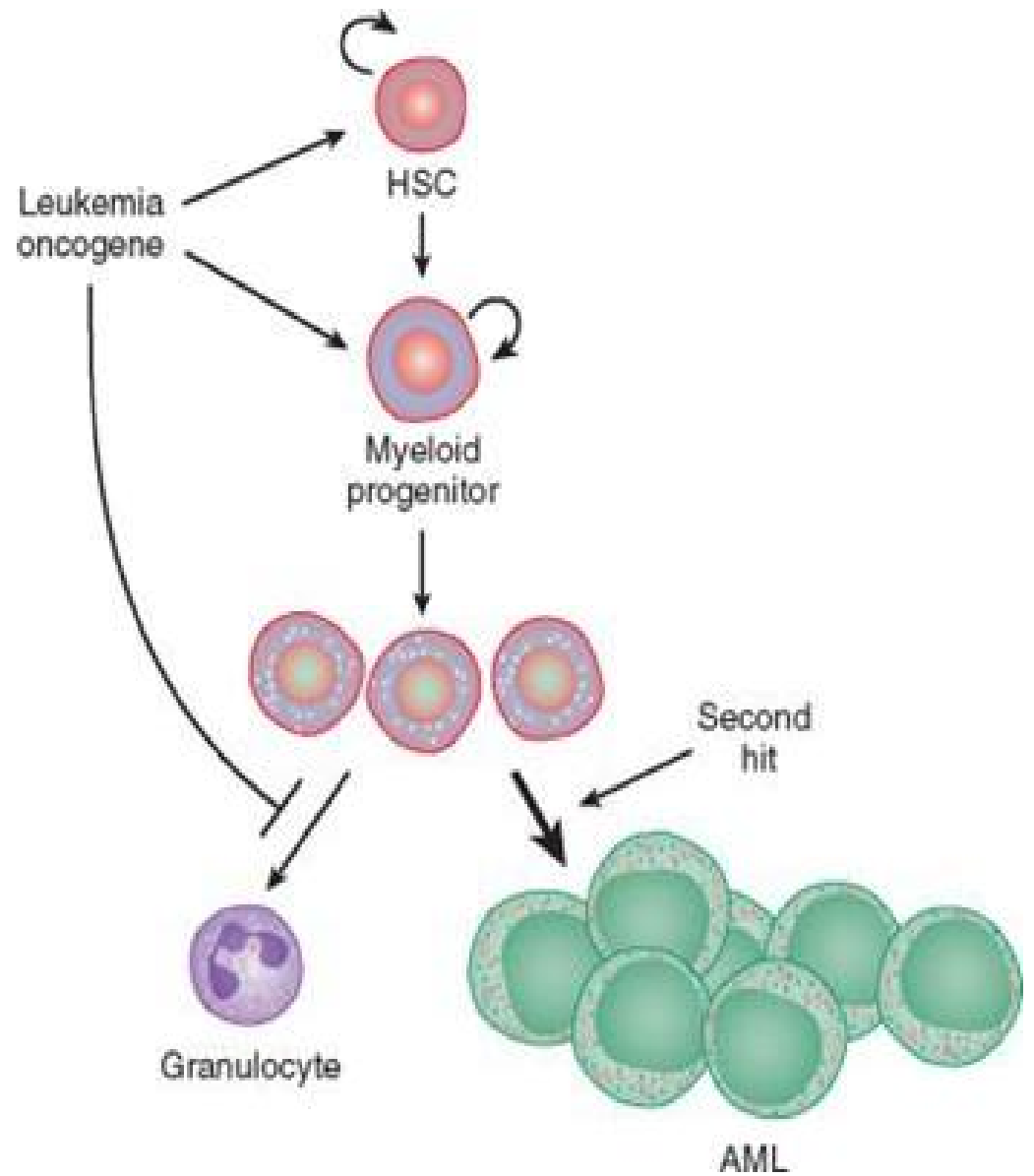
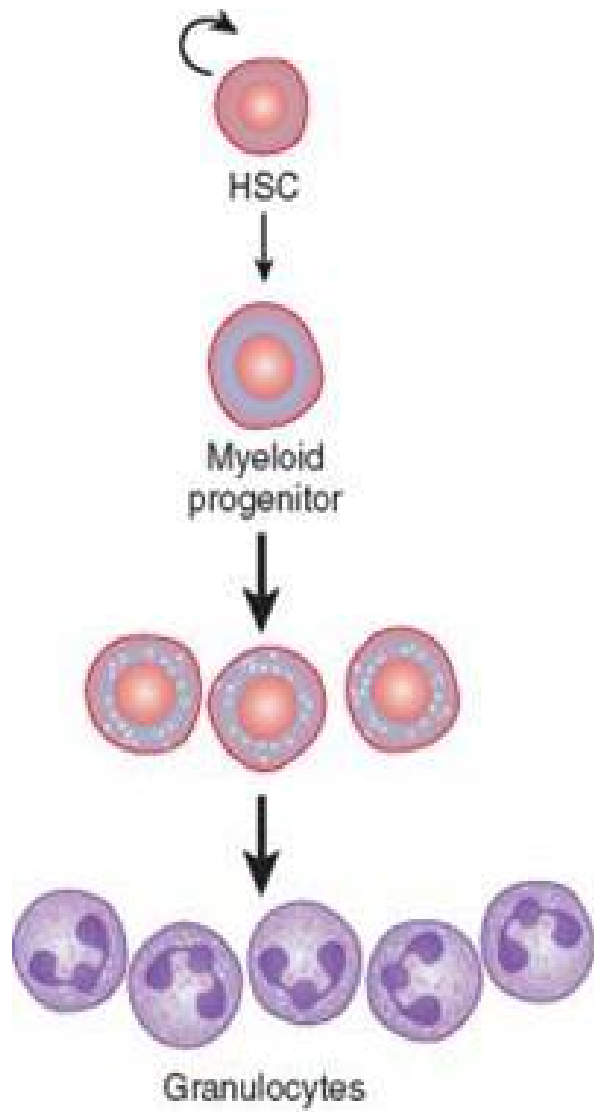
2. фактори спољне средине (јонизујуће зрачење, бензен,
леукемогени – алкилишући цитостатици, хемијске материје)

3. вируси (ретровируси)

Стања која предиспонирају настанак леукемија

Мијелодисплазија (AML)

- ☐ **Хемиотерапија ± радиотерапија (MDS→AML)**
- ☐ **Хронични мијелопролиферативни синдроми: HGL, PRV, OMF**
- ☐ **Апластична анемија (AML)**
- ☐ **Пароксизмална ноћна хемоглубинурија**



Механизам настанка леукемија

- **Леукемијске ћелије :**
 - Не сазревају
 - Поремећај деобе
 - Дуго живе
 - Повећава им се број нагло, не врше нормалне функције (фагоцитозу)
 - Супримирају раст других нормалних ћелија хематопоезе



- **механичко потискивање ,**
 - инхибиција хуморалним факторима
 - инхибиција стварања
 - поремећај цитокина у строми



Анемија

Леукопенија

Тромбоцитопенија

“Two-hit” модел леукемогенезе

Губитак функције
транскрипционих
фактора за
диферентовање
леукоцита

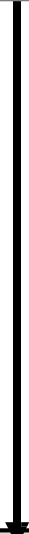
Мутација тирозин киназе

Блок у
диферентовању

+

стимулација
пролиферације

акутна
леукемија

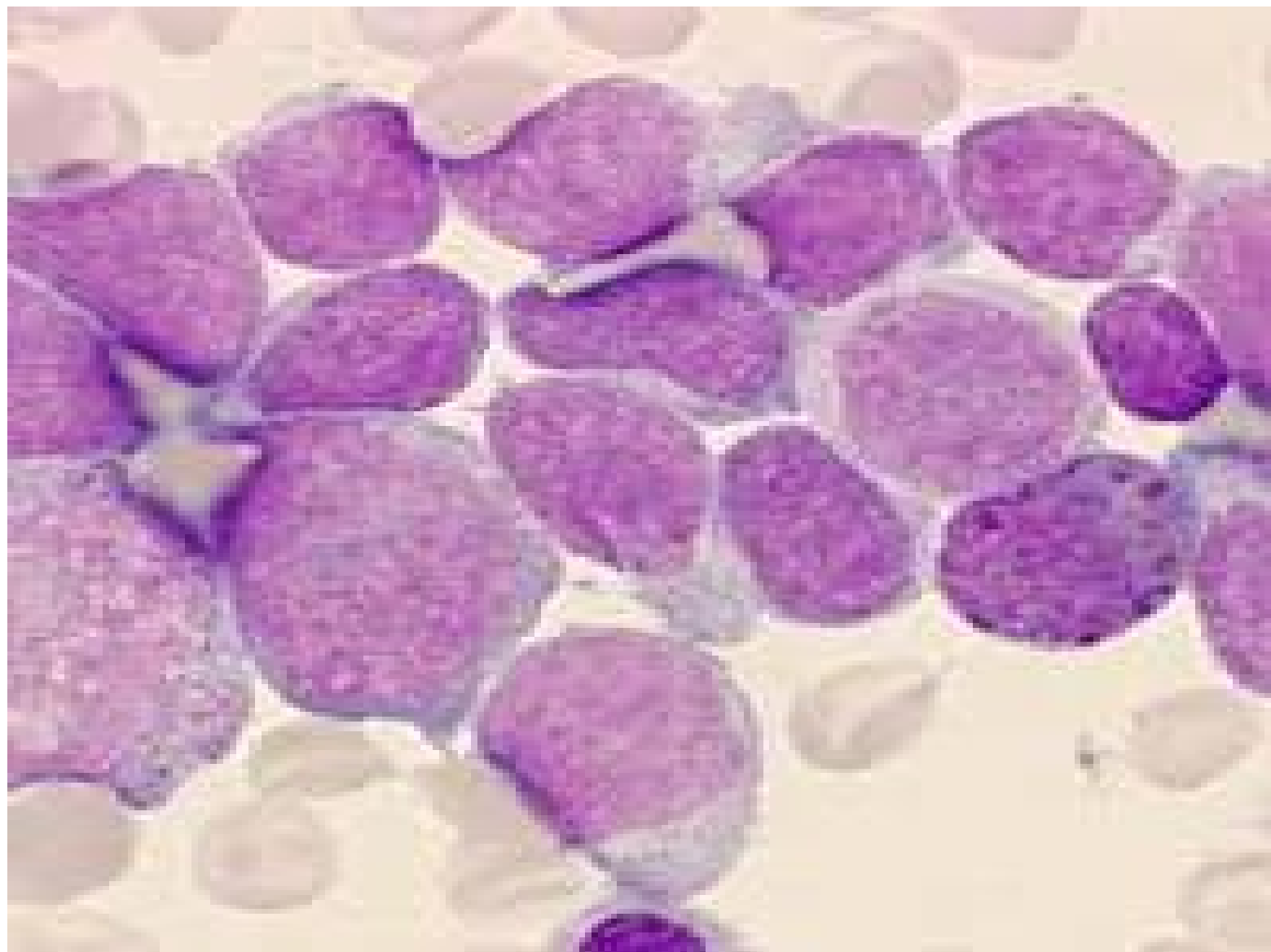


Акутне леукемије

- Акутна мијелобластна леукемија
- Акутна лимфобластна леукемија

Акутна мијелобластна леукемија

- **Клонска експанзија мијелоидних прекурсорских ћелија** са смањеним капацитетом диференцијације
- Ограничена на мијелоидну лозу



Патогенеза акутне мијелобластне леукемије

- Недиферентоване, леукемијске ћелије **улазе у крв**
- У малим крвним судовима (због великог броја леукемијских ћелија) долази до **леукостазе**
- Леукемијске ћелије могу да **инфилтрирају многе органе:**
 - Костну срж,
 - Слезину (спленомегалија)
 - Јетру (хепатомегалија)
 - Лимфне чворове (лимфаденопатија)

Патогенеза акутне мијелобластне леукемије

- Распад великог броја леукемијских ћелија и разградња нуклеотида: **хиперурикемија**
- Може да **оштети бубреге** и изазове АБИ
- **Распад ћелија, инфекције и поремећаји функције бубрега** могу да доведу до:
 - дехидратације,
 - хиперосмоларности екстрацелуларне течности,
 - ацидозе и
 - поремећаја концентрације електролита (K, Na, Ca, P)

Инсуфицијенција костне сржи

- **неутропенија:** инфекције, сепса
- **анемија:** замор, бледило
- **тромбоцитопенија:** крварење


Инфилтрација ткива/органа

- Увећање **јетре, слезине, лимфних нодуса**
- **Хипертрофија гингива**
- **Болови у костима**
- **Други органи:**
 - CNS,
 - кожа,
 - тестиси,
 - било који орган...






Класификација АМЛ

- МИК (Морфолошко –имунолошка-кариотипска) класификација
- обухвата цитолошко бојење, Имунофенотип, и кариотип
- Значајна за лечење и прогнозу:
- “FAB” Француско-Америчко-Британска класификација : АМЛ-M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7
- “WHO” последња класификација
- Обухвата и молекулске маркере




Лабораторијски знаци АМЛ

- нормоцитна нормохромна анемија: 90%
- тромбоцитопенија: 90%
- Гранулоцитопенија
- Леукоцитоза: леукоцити ↑, (Неутрофили ↓)
-  костна срж (**хиперцелуларна**)
- LDH, мокраћна киселина ↑;
- K^+ ↑ (лиза ћелија),

Клиничка дијагноза леукемије

- Дијагноза (>20% бласта у КС)
-  dd: (MDS; инфективна мононуклеоза)
-  дефинисати тип акутне леукемије
-  проценити величину туморске масе
-  пратити развој компликација
-  проценити функционално стање других органа (јетра, бубрег, срце)
- важно ради примене терапије и дијагностике (Rö, ЕНО, СТ, NMR...)

План обраде болесника

- **аспират косне сржи + периферни размаз**
-  **рутинско цитолошко бојење (May-Grünwald-Giemsa metod)**
-  **Специјална цитохемијска бојења препарата:**
 - **пероксидаза (POX)**
 - **sudan-black B (SBB)**
 - **PAS (periodic acid-Schiff)**
 - **естеразе (специфичне /неспецифичне)**
-  **Имунолошки маркери (имунофенотип)**

Дијагностички потупци

- Цитогенетика (значај за прогнозу болести, хромозомски маркери, нестају у ремисији и јављају се поново у активацији болести)
- Имунофенотипске анализе (маркери) од значаја за класификацију леукемија и прогнозу
- ☐ процена степена проширености болести
- (физикални преглед, Rtg срца и плућа, UZ трбуха, неуролочки преглед, + преглед ликвора, рутинске биохемјске анализе, EKG,)
- 📄 брис грла, коже, уринокултура, хемокултура, преглед спутума

Могуће цитогенске промене

- Тризомија 12
- Транслокација $t(9;22)$
- Транслокација $t(8;21)$
- Инверзија 16 $inv(16)(p13q22)$

Утицај кариотипа на прогнозу

- Погољни кариотип $\text{inv}(16); \text{t}(15;17); \text{t}(8;21)$
- Средњи $\text{тризомија } 8, \text{ тризомија } 21,$
 нормални кариотип
- Непогољни кариотип $-5, \text{del}(5q), -7, \text{del}(7q), \text{inv}(3q),$
 $\text{t}(9;22), \text{t}(6;9),$
- $\text{поремећај } 11q,$
- $\text{комплексни кариотипови}$

Хронична мијелоидна леукемија (НМЛ)

- Фазе болести :
 - **Хронична** (стабилна)
 - **Акутизација** (бластна криза)

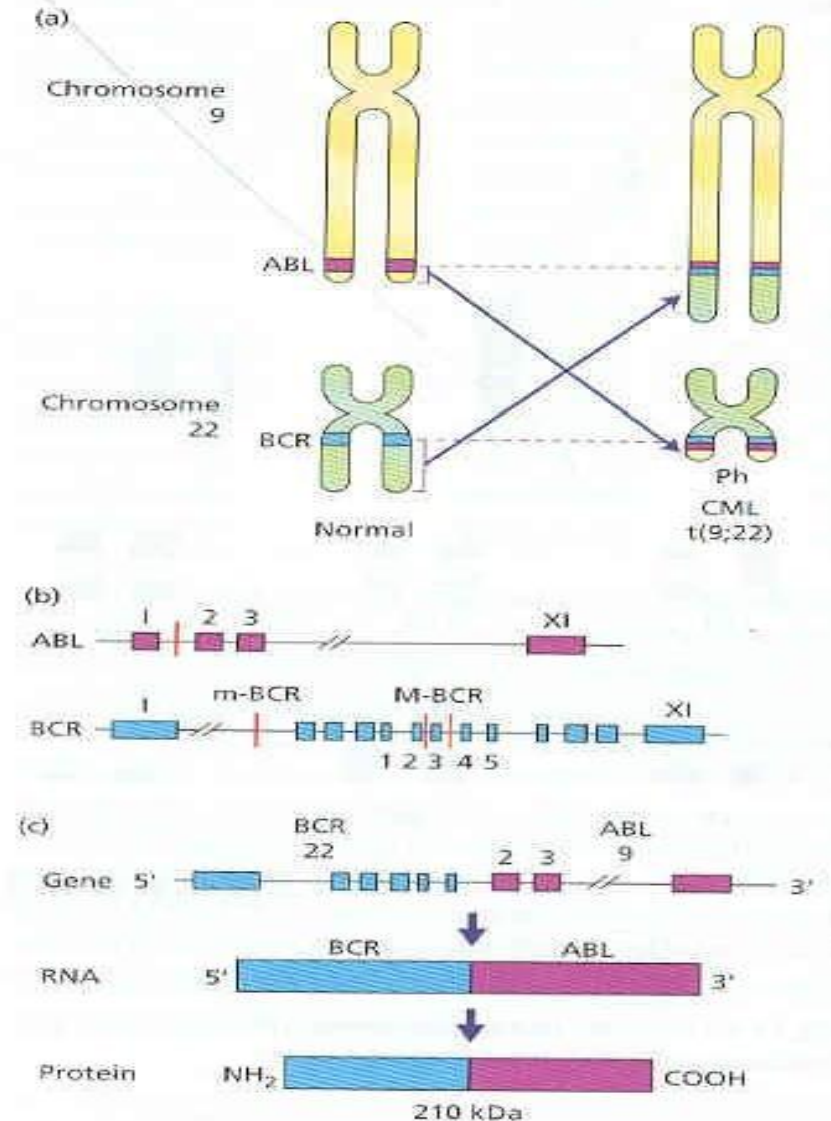
Хронична мијелоидна леукемија (НМЛ)

- **Пролиферација малигних ћелија** у костној сржи, са инфилтрацијом костне сржи и **смањеним стварањем других ћелија крви**
 - **Анемија** (слабост, замарање, диспнеја у напору)
 - **Тромбоцитопенија** (крварења у кожи, из носа и десни)
 - **Спленомегалија** (осећај пуноће и неугодности у абдомену)
- Три до четири године од почетка болести настаје бластна криза и погоршање болести

Хронична мијелоидна леукемија (НМЛ)

- У **фази убрзања (акутизација)**
- Повећање броја бласта и хиперметаболизам леукемијских ћелија:
 - грозница
 - ноћно знојење
 - губитак телесне тежине
- У **фази бластне кризе:**
 - сви симптоми се појачавају
 - настаје инфилтрација коже, костију и ЦНС

Хронична мијелоидна леукемија: Филадельфија хромозом



Лабораторијски налаз

- ПОВИШЕН број леукоцита од 10×10^9 до 1.0×10^{12} /ћелија/л.
- Најчешће се уочавају неутрофили са преминацијом бласта (незреле велике ћелије)
- Еозинофили, базофили и моноцити су повишени у периферној крви
- Хиперцелуларна костна срж, хиперплазија мијелоидне лозе
- Однос М: Е је преко 15:1 или 20:1, постоји колагена фиброза
- Преко 15 % бласта у периферној крви .
- Тромбоцитоза ($> 450 \times 10^9/L$) код већине оболелих
- **Биохемијски налаз:** код хроничне мијелоидне леукемије ХМЛ
Значајно смањење вредности скор леукоцитне алкалне фосфатазе

Акутна лимфобластна леукемија

АЛЛ

- Малигна болест која настаје неконтролисаном клонском пролиферацијом и нагомилавањем незрелих лимфоидних ћелија, лимфобласта, првенствено у костној сржи и лимфоидним органима
- ♦ 80% свих дечијих и 12-15% свих леукемија одраслих
- ♦ редак прелеукемијски синдром (апластична леукемија)

Акутна лимфобластна леукемија (ALL)

- ћелије губе способност сазревања даље од **лимфобласта**
- Јавља се углавном **код деце и млађих** одраслих особа

“FAB” Француско-Америчко-Британска
класификација :

ALL1, ALL2, ALL3

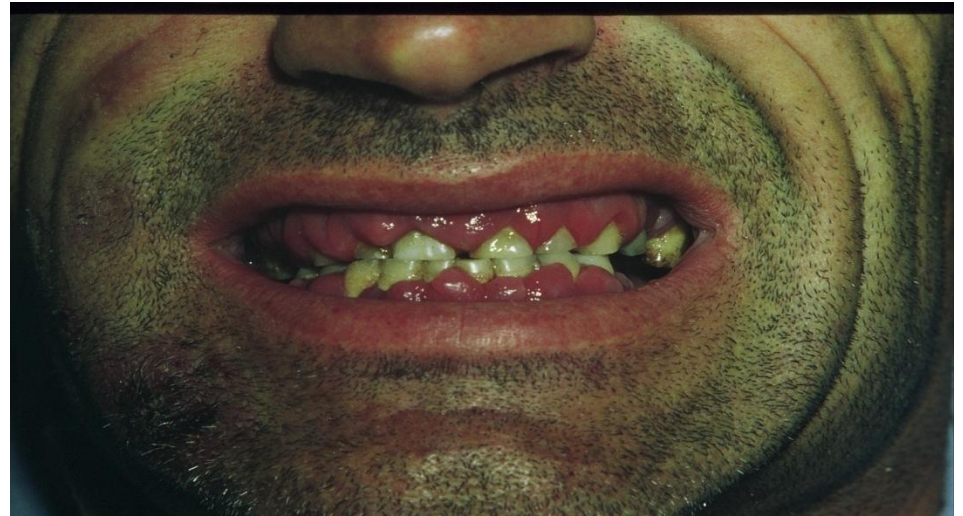
Хронична лимфоцитна леукемија (HLL)

- Обично се јавља код **старијих особа**
- Има **успорен, хроничан** ток
- Јавља се **генерализована лимфаденопатија, спленомегалија и хепатомегалија**
- Услед **инфилтрације костне сржи**, може се јавити анемија и тромбоцитопенија
- Честе су **инфекције** и **аутоимунски поремећаји**
- Код већине особа није потребна терапија
- Индикације за хемиотерапију су: прогресиван замор, анемија, тромбоцитопенија и компликације лимфаденопатије

Оралне манифестације леукемија



Леукемија непца



Леукемијске промене на деснима



CLL



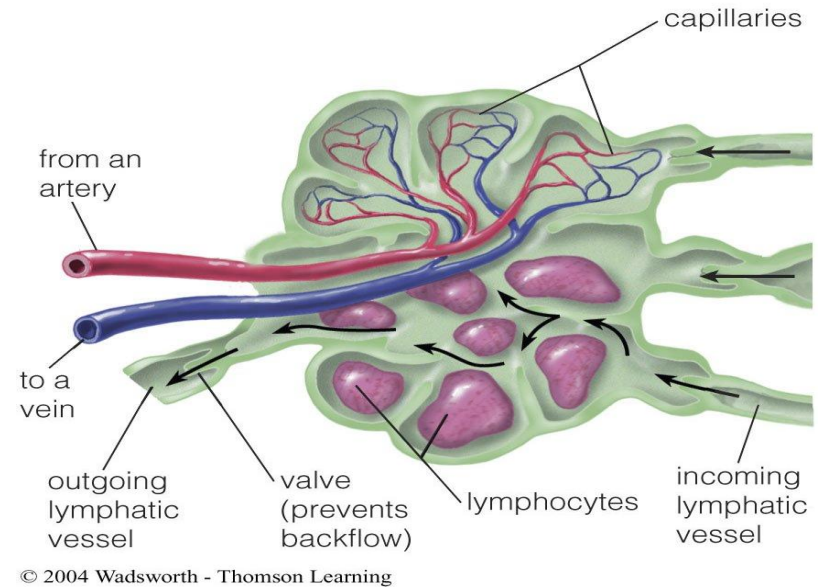
AML

Леукемије усне дупље



Лимфоми

- Тумори лимфног Система
 - Лимфних судова
 - Лимфних чворова



Лимфоми

- **Hodgkin-ов** лимфом

Не-Hodgkin лимфоми

Б ћелија

Т ћелија

НК ћелија

Не-Hodgkin лимфоми

- **5% свих малигних болести**
- код већине болесника у **одмаклом животном добу** (преко 65 година)
- чешће код особа **мушког** пола (2 : 1)
- обично почињу **мултицентрично** и релативно **брзо се шире** (у јетру, слезину и костну срж, најчешће)
- локализација
 - 65% нодални
 - 35% екстранодални

Hodgkin лимфоми

- **Прогресивно, безболно** увећање једног лимфног чвора или једне групе лимфних чворова (обично изнад дијафрагме)
- Ако се не лечи, **шири се и на остале делове** лимфног система



Етиологија лимфома

- **нејасна**

- имунодефицијенција
- аутоимунске болести
- инфекције
 - *Helicobacter pylori*
 - бактерије или *Giardia (lamblia)* у цревима
 - EBV
 - HHV-8
 - HTLV-1
 - вирус С хепатитиса

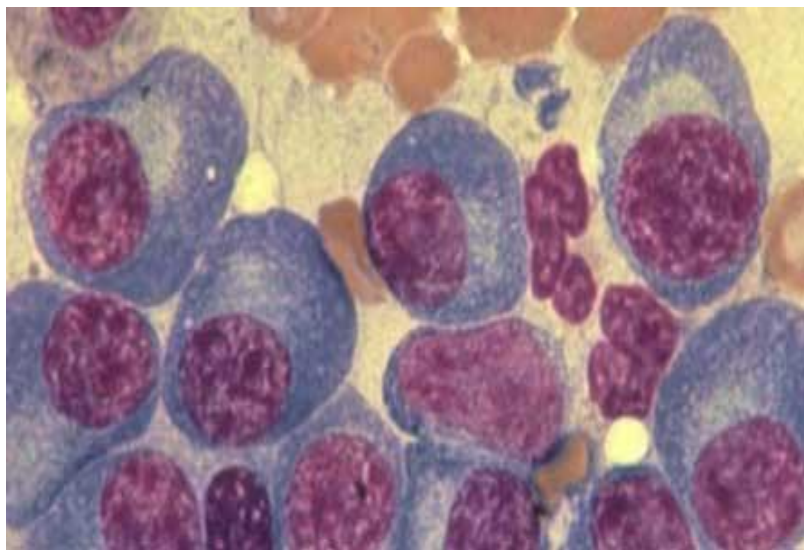
Мултипли мијелом

- Неконтролисана пролиферација **једног клона плазма ћелија**
- Малигне ћелије се налазе **у костној сржи**
- Због пролиферације малигних ћелија:
 - Ерозија кости и патолошке фрактуре
 - Хиперкалциемија
 - Анемија и леукопенија

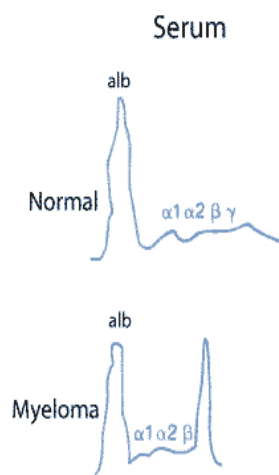
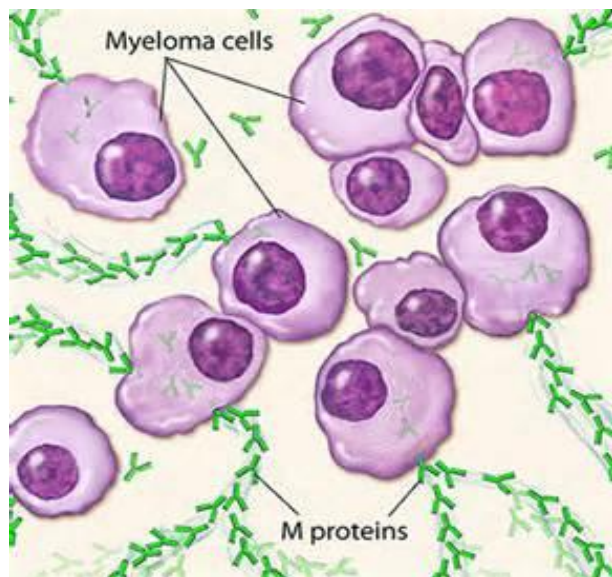
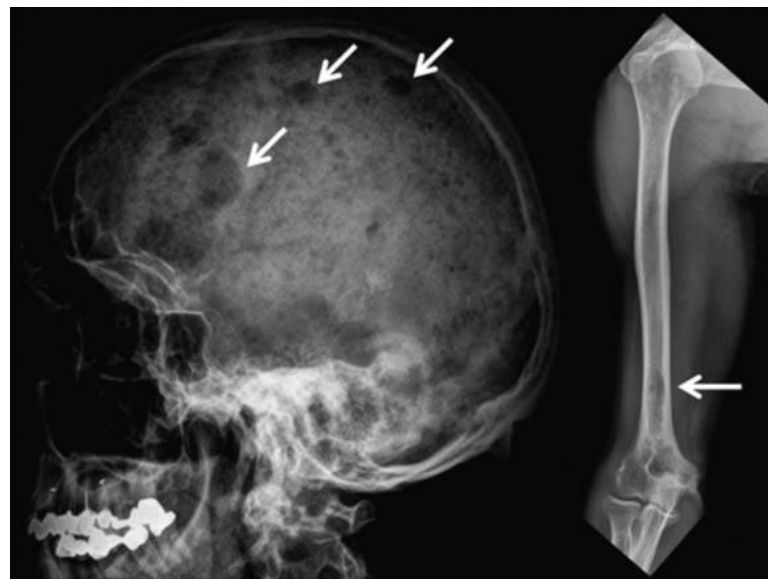
Мултипли мијелом

- Обично **секретују имуноглобулине** (IgG и IgA)
- Због секреције **парапротеина**:
 - повећање вискозности крви
 - разградња парапротеина до амилоида који се таложи између паренхимских ћелија
 - срчана инсуфицијенција
- **луче се лаки ланци имуноглобулина (Bence Jones-ови протеини)**
 - Мале молекулске тежине
 - Излучују се бубрезима, оштећују бубрег

MM



Остеолизне лезије у костима



Urine



Патолошки протеини

