



Диагностика патологии белого ростка системы крови

План лекции

- Новообразования кроветворной системы:
 - Гемобластозы
 - Лейкозы,
 - Миелопролиферативные заболевания
 - Лимфопролиферативные заболевания
- Парапротейнемия
- Агранулоцитозы

- * **ОПУХОЛЬЮ** называют плохо контролируемую организмом плюс-ткань, которая возникла из одной мутировавшей клетки.
- * **ГЕМОБЛАСТОЗАМИ** называют группу опухолей, возникших из кроветворных клеток.
- * **ЛЕЙКОЗЫ** - опухоль, исходящая из родоначальных (стволовых) кроветворных клеток с первичным поражением костного мозга.
- * **Гематосаркомы** – возникают из кроветворных клеток, представляют собой внекостномозговые разрастания бластных клеток.
- * **Лимфоцитомы** - состоят из зрелых лимфоцитов или образованные разрастаниями, идентичными лимфатическому узлу, мало или совсем не поражают костный мозг.

Миелопролиферативные заболевания

1. Хронический миелолейкоз *BCRABL1*-позитивный (ХМЛ).
2. Хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ).
3. Истинная полицитемия (ИП).
4. Первичный миелофиброз (ранее идиопатический миелофиброз) (ПМФ).
5. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ).
6. Хронический эозинофильный лейкоз (ХЭЛ).
7. Мастоцитоз.
8. Миелопролиферативное новообразование неклассифицируемое.

Хронический миелолейкоз.

Клинические проявления.

- * Гиперпластический синдром:
 - * Лейкоцитоз выше $11,0 \times 10^9/\text{л}$ за счет гранулоцитов, переходных форм клеток нейтрофильного ряда
 - * Базофильно-эозинофильная ассоциация (базофилы больше 1%, эозинофилы больше 4%)
 - * Тромбоцитоз
 - * Увеличение селезенки и/или печени с наличием симптомов интоксикации или без них
- * Симптомы недостаточности костномозгового кроветворения (анемия, тромбоцитопения) при выраженной гиперплазии гранулоцитопоза в костном мозге
- * Гиперурикемия.

Хронический миелолейкоз. Критерии диагноза.

- * Лейкоцитоз за счет клеток гранулоцитарного ряда, с повышением количества эозинофилов и базофилов, снижение содержания щелочной фосфатазы в лейкоцитах периферической крови.
- * Гиперурикемия по данным биохимического исследования сыворотки крови.
- * Уровень $t(9;22)$ 95% и больше по результатам стандартной цитогенетики в метафазных пластинках.
- * Транскрипт *BCRABL1* в сыворотке крови по данным количественной ПЦР (в реальном времени — до 100%) или качественной.

Эритремия. Диагностические критерии 2014 года (ВОЗ)

Большие критерии:

- * Уровень гемоглобина > 165 г / л у мужчин и 160 г / л у женщин или гематокрит более 49 % у мужчин и более 48 % у женщин;
- * Обнаружение мутации JAK2V617F или других функционально схожих мутаций, например в 12-м экзоне гена JAK2;
- * Трехлинейная гиперплазия эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков костного мозга с полиморфными мегакариоцитами по данным трепанобиопсии.

Малый критерий:

- * Уровень эритропоэтина ниже верхнего предела нормы.

Диагноз ИП в этом варианте верифицируется при наличии 3 больших или первых 2 больших и малого критериев.

Острые лейкозы. Определение.

- * - Опухолевое новообразование гемopoэтической ткани с первичным поражением костного мозга, морфологическим субстратом которого является бластная клетка
- * Термин «острый лейкоз» введен в 1889 г. Вильгельмом Эбштайном, чтобы разделить быстро развивающиеся со смертельным исходом и относительно медленно текущие хронические лейкозы.

Острые лейкозы.

Классификация ВОЗ, 2008.

- * острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) и родственные новообразования из клеток-предшественников;
- * лимфоидные новообразования из клеток предшественников - острые В- или Т-лимфобластные лейкозы/лимфомы.
- * острые лейкозы неопределенной дифференцировки (недифференцируемые и со смешанным фенотипом);
- * У взрослых по частоте встречаемости преобладают ОМЛ (80% всех ОЛ), составляя 2,5–3 на 100 000 населения, средний возраст на момент установления диагноза - 65 лет.
- * У детей самым частым онкологическим новообразованием является ОЛЛ (80% всех острых лейкозов).

Острые лейкозы. Алгоритм обследования

1. Клинический анализ крови (цитопения, бласты)

2. Пункционное исследование костного мозга:

- * Подсчет бластов посредством миелограммы
- * Цитохимические реакции (тип дифференцировки бластов)
- * Проточная цитофлуорометрия (иммунофенотипирование)
- * Цитогенетическое исследование (стандартная цитогенетика в метафазных пластинках - аномалии кариотипа)
- * Проведения FISH или ПЦР для идентификации предполагаемых генетических аномалий.

3. Определение объема опухолевых клеток в организме:

- * Исследования функции внутренних органов;
- * Инструментальные методы (УЗИ, МРТ, R-графия)
- * Исследование ликвора (высокий уровень белка и > 5 клеток в 1 мкл – признак нейрорлейкоза).

4. Определение биологической активности опухолевых клеток

- * - ЛДГ, СРБ.

Цитохимия клеток крови используется

- * Для установления варианта острого лейкоза и бластного криза ХМЛ
- * Для дифференциальной диагностики ХМЛ и миелофиброза
- * Для диагностики волосатоклеточного лейкоза
- * Для выявления особенностей метаболизма лейкозных клеток
- * Около 90% ОЛ могут быть диагностировано на основании цитохимии
- * Не позволяет выявить острые формы М0 и М7, бифенотипических форм, лимфолейкозов

Острые миелоидные лейкозы.

Классификация ВОЗ 2008г

- * 1. Острый миелоидный лейкоз со стабильно повторяющимися цитогенетическими аномалиями
- * 2. Острый миелоидный лейкоз с изменениями, связанными с миелодисплазией.
- * 3. Миелоидные новообразования, связанные с терапией.
- * 4. Острые миелоидные лейкозы, не специфицированные иным образом:
- * 5. Миелоидная саркома.
- * 6. Миелопролиферативные процессы, связанные с синдромом Дауна (преходящие аномалии миелопоэза, острый лейкоз, чаще мегакариобластный).
- * 7. Опухоль из бластных плазмцитоподобных дендритных клеток.

Острые лимфолейкозы

- ОЛЛ у детей составляют 75% гемобластозов и 25% всех опухолей
- подразделяются по принадлежности к В- и Т-лимфопоэзу на В- и Т-клеточные.
- Морфологическим субстратом их соответственно являются В-лимфобласты - предшественники В-лимфопоэза и Т-лимфобласты - предшественники Т-лимфопоэза.
- Лимфобласты морфологически неразличимы
- Диагноз ставится при наличии 20% бластов в костном мозге. Если бластов менее 20%, состояние расценивается как лимфобластная лимфома

Острые лимфолейкозы.

Клинические проявления

- * В отличие от ОМЛ, типична большая выраженность внекостномозговых поражений:
 - * Лимфоаденопатии
 - * Гепатоспленомегалии
 - * Возможна инфильтрация мозговых оболочек, яичек у мальчиков, яичников у девочек.
 - * Для Т-клеточных вариантов могут быть характерны поражения тимуса и медиастинальных лимфатических узлов.
- * Одновременно может развиваться анемический, астенический синдромы

Лимфопролиферативные заболевания

1. Хронические лимфоидные лейкозы
 2. Неходжскинские лимфомы (НХЛ)
 3. Ходжкинские лимфомы
- Для верификации диагноза обязательным является установление линейной принадлежности (Т, В лимфоциты)
 - Чаще встречаются В-клеточные заболевания

Хронический лимфолейкоз

- * Доброкачественная опухоль, ее субстратом являются преимущественно морфологически зрелые лимфоциты
- * Проявляется лимфатическим лимфоцитозом, диффузной лимфоцитарной пролиферацией в костном мозге, увеличением лимфатических узлов, печени, селезенки
- * Может быть представлен В- и Т- формами лимфоцитов

Хронический лимфолейкоз. Клиника

Длительно проявляется только лимфоцитозом – 40-50%, количество лейкоцитов – на верхней границе нормы

- * Увеличиваются лимфатические узлы
- * Лимфоцитоз нарастает. 80-90% лимфоцитов как правило соответствуют почти полному замещению костного мозга лимфоцитами.
- * Даже высокий лейкоцитоз (до $100 \cdot 10^9$) не сопровождается цитопеническим синдромом
- * В пунктате костного мозга увеличены лимфоциты до 30%
- * Характерна гипогаммаглобулинемия
- * Повышена восприимчивость к инфекциям
- * Заболевание может сочетаться с неходжкинскими лимфомами.
- * В терминальной стадии чаще наблюдается саркомный рост в лимфатическом узле, чем бластный криз

Миеломная болезнь

- * Самый частый парапротеинемический гемобластоз
- * Встречается с частотой 1:100000 населения в год
- * Характерен очаговый опухолевый рост (в костях, реже во внутренних органах), гепатоспленомегалия, миеломная нефропатия (нефросклероз, связанный с реабсорбцией белка BJ), амилоидоз
- * Для диагностики проводят электрофорез с выявлением парапротеинов, исследование костного мозга, биопсию костного очага.
- * В/вурография противопоказана,

Критерии миеломной болезни

- Выявление в пунктате костного мозга более 10% опухолевых плазматических клеток
- Моноклональные иммуноглобулины при иммуноэлектрофорезе ($\text{IgG} > 3,5 \text{ г/100 мл}$, $\text{IgA} > 2,0 \text{ г/100 мл}$ или секреция легких цепей с мочой – более 1,0 г за 24 часа)
- На рентгенограммах очаги деструкции костной ткани, остеопороза, переломов, в том числе позвонков
- Диагноз считается достоверным при наличии 2-х первых критериев, третий является дополнительным

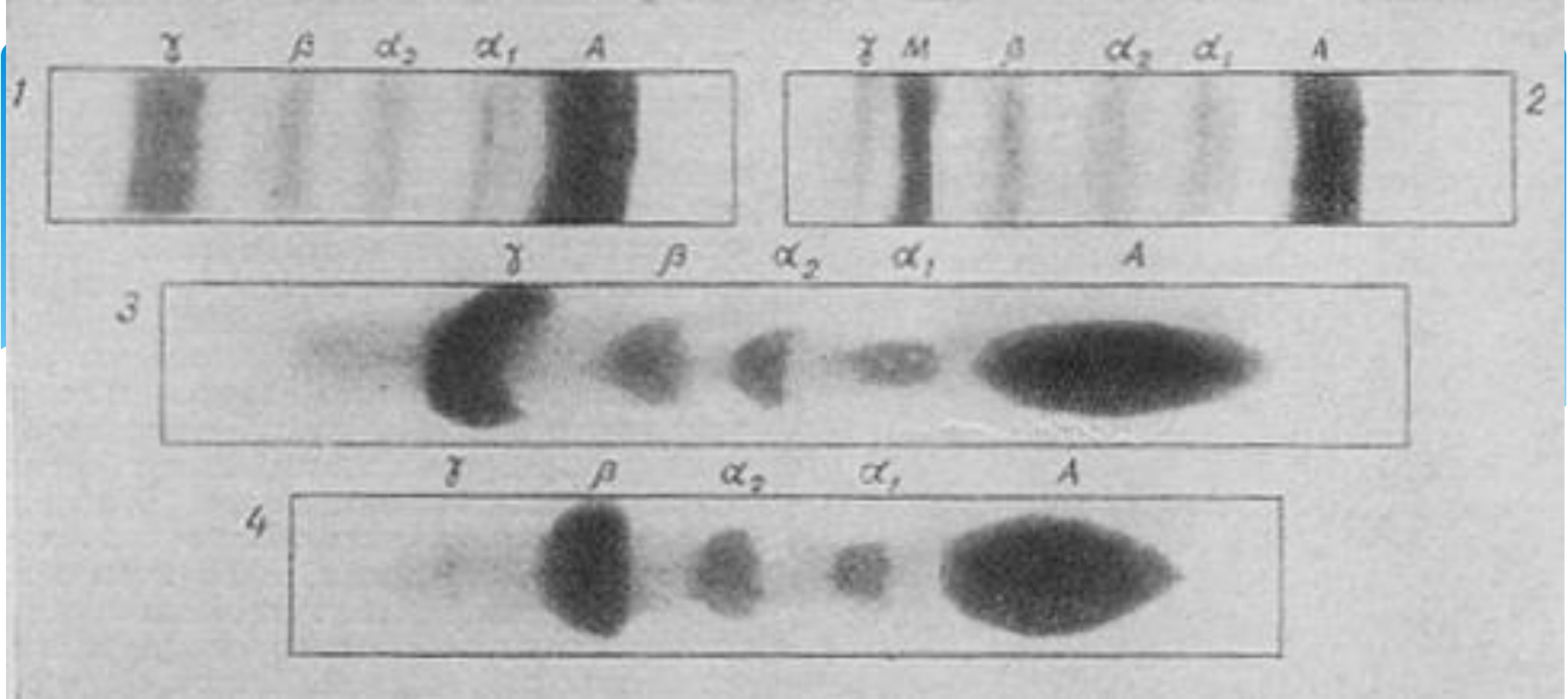
Макроглобулинемия Вальденстрема

- * Хронический лейкоз В-клеточной природы
- * Сопровождается пролиферацией лимфоидных элементов в костном мозге, печени, селезенке, накоплением моноклонального IgM
- * Клинически выявляют анемию, геморрагический синдром, криоглобулинемию, снижение иммунитета, амилоидоз
- * Частота протеинурии ВJ достигает 60-70%

Критерии макроглобулинемии Вальденстрема

- Выявление моноклоновой макроглобулинемии (IgM)
- Морфологически доказанный лимфопролиферативный процесс в костном мозге

В отличие от MM чаще наблюдается гепатоспленомегалия и лимфоаденопатия.
Основное проявление – синдром гипервязкости



Электрофореграммы сыворотки здорового человека и больных миеломной болезнью:

- 1 - нормальная электрофореграмма;
- 2 - миелома с быстродвижущейся патологической гамма-глобулиновой фракцией («М»), располагающейся между β и γ ;
- 3 - « γ -миелома»;
- 4 - « β -миелома».

Неходжкинские лимфомы

- * Большая семья опухолевых новообразований с морфологическим субстратом из лимфоцитов различного иммунологического типа (В или Т(НК)) и различного уровня «зрелости», соответствующего, как правило, определенным стадиям дифференцировки В- и Т-лимфопоэза.
- * НХЛ составляют около 4,5% от всех злокачественных опухолей человека. В США заболеваемость НХЛ в 2003–2007 гг. составила 19 на 100 тыс. населения в год.
- * Имеется более 50 вариантов НХЛ
- * Наиболее часто встречаются: диффузная В-крупноклеточная лимфома (30%), фолликулярная лимфома (20%), MALT-лимфома экстранодальная (8%), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)/лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) - 7% и т.д.

Неходжкинские лимфомы. Особенности.

- * Как правило каждому типу хронического лейкоза соответствует определенный тип НХЛ
- * НХЛ на первых этапах не поражает костный мозг
- * Все НХЛ могут переходить в хронический лейкоз, не меняя клиническую картину и ответа на терапию
- * Опухоли из зрелых лимфоцитов часто называют лимфоцитомами, из бластных клеток – лимфосаркомаами
- * Опухоли могут секретировать моноклональные Ig

Неходжкинские лимфомы. Клиника.

- * Определяется местом первичной локализации опухолевого роста и пролиферативной активностью опухолевых клеток.
- * НХЛ могут происходить из:
 - * лимфоидной ткани лимфатических узлов и других лимфоидных органов (селезенка, тимус) — нодальные варианты (+ ткань)
 - * костного мозга — лейкемические варианты (цитопения)
 - * лимфоидной ткани нелимфоидных органов (желудочно-кишечный тракт, кожа, ЦНС, бронхолегочный аппарат и др.) — экстранодальные варианты (+ ткань)
 - * Миеломные варианты
- * Дополнительно – опухолевая интоксикация, иммунодефицит, лимфоцитоз

Неходжкинские лимфомы.

Диагностика

- * Нозологическая классификация (ВОЗ, 2008) - эксцизионная биопсия лимфатического узла или опухолевой ткани с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием срезов парафиновых блоков с определенным набором моноклональных антител.
- * Стадия заболевания на основании классификации Энн Арбор – инструментальные методы
- * Группа риска неблагоприятного прогноза на основании международного прогностического индекса (МПИ) – разработана только для некоторых типов лимфом.



Вопросы?