

Острый миелобластный лейкоз; гистиоцитоз

Острый миелобластный лейкоз

- ▶ Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) называется также острым миелоидным лейкозом, острым миелоцитарным лейкозом и острым нелимфобластным лейкозом. ОМЛ развивается тогда, когда возникает дефект ДНК в незрелых клетках костного мозга. Точная причина ОМЛ неизвестна, но есть основания связывать с заболеванием некоторые факторы, относящиеся к загрязнению окружающей среды: воздействие радиации, отравление бензолом. ОМЛ проявляется в любом возрасте и является наиболее частой формой острого лейкоза у взрослых.

франко-американско-британской морфологической классификация

- ▶ M0 (ОМЛ с минимальной дифференцировкой): <5% всех случаев ОМЛ
 - * M1 (ОМЛ без созревания): 15-20%
 - * M2 (ОМЛ с признаками созревания): 20-30%
 - * M3 (Острый промиелоцитарный лейкоз): 10-15%
 - * M4 (Острый миеломоноцитарный лейкоз): 20-25%
 - * M5 (Острый моноцитарный лейкоз): 5-10%
 - * M6 (Острый эритроидный лейкоз): <5%
 - * M7 (Острый мегакариоцитарный лейкоз): 3-10%

патогенез-симптомы

- ▶ В основе патогенеза острых лейкозов лежит мутация стволовой клетки крови, что влечет за собой практически полную потерю потомками мутировавшей клетки способности к созреванию. Мутантный клон автономен от каких-либо регулирующих воздействий организма и достаточно быстро вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, замещая собой весь гемопоэз.
- ▶ С момента мутации до момента появления клинических и лабораторных признаков заболевания проходит в среднем 2 месяца. За этот период времени количество опухолевых клеток увеличивается с 1 (родоначальница мутантного клона) до 10^9 -- 10^{12} . Масса такого количества клеток составляет около одного килограмма. Вытеснение нормальных гемопоэтических клеток, и замещение их опухолевыми клетками, неспособными к созреванию, закономерно приводит к уменьшению в периферической крови зрелых клеток с развитием анемии, гранулоцитопении, лимфопении, моноцитопении и тромбоцитопении, что будет проявляться соответствующей клинической картиной.

- ▶ Уменьшение количества эритроцитов влечет за собой развитие анемического синдрома. Уменьшение или полное исчезновение зрелых гранулоцитов, приводит к развитию иммунодефицита и инфекционных осложнений. Свой вклад в патогенез инфекционных осложнений вносят также лимфопения и моноцитопения. Тромбоцитопения лежит в основе кровоизлияний и кровотечений.
- ▶ В ряде случаев опухолевые клетки не нуждаются в строго необходимом для нормальных гемопоэтических клеток стромальном микроокружении. Они могут покидать костный мозг и образовывать колонии опухолевого гемопоэза в других органах и тканях (селезенке, лимфоузлах, печени, центральной нервной системе, легких, коже, слизистых оболочках). Инфильтрация опухолевыми клетками органов и тканей относят к проявлениям пролиферативного синдрома. Степень злокачественности опухолевых клеток при остром лейкозе с течением времени возрастает (как и для других групп опухолей, для острых лейкозов правомочен закон опухолевой прогрессии). Поскольку опухолевые клетки при острых лейкозах, в большинстве вариантов, изначально имеют выраженный дефект созревания, то большая злокачественность часто проявляется появлением экстрамедуллярных очагов кроветворения, увеличением пролиферативной активности, развитием резистентности к проводимой терапии. В основе озлокачествления лежат вторичные мутации в опухолевых клетках.

- ▶ ОМЛ характеризуется множеством различных признаков и у разных больных может проявляться по-разному. Ведущими, как правило, являются признаки анемии: утомляемость, бледность, одышка, снижение аппетита. Недостаток тромбоцитов проявляется повышенной кровоточивостью при порезах и ушибах, носовыми кровотечениями, «беспричинным» появлением синяков и кровоподтеков. Нередко встречаются устойчивые к лечению инфекции, так как у больного для борьбы с ними слишком мало «нормальных» (зрелых, функциональных) лейкоцитов. Может возникнуть поражение слизистых оболочек рта и желудочно-кишечного тракта, припухлость десен. Нередко повышена температура тела, встречаются боли в костях. Иногда возникают опухоли из лейкемических клеток вне костного мозга - *миелосаркома (хлорома)*.

Диагностика

- ▶ При ОМЛ возникают изменения в обычном клиническом анализе крови: недостаток эритроцитов и тромбоцитов, чаще всего избыток лейкоцитов, причем многие из них представлены незрелыми формами. Но надежно поставить диагноз можно только при исследовании образца костного мозга. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, диагноз ОМЛ ставится, если содержание миелобластов в костном мозге не менее 20% (согласно франко-американо-британской классифиции FAB, пороговым значением является 30%).
- ▶ Для лечения и оценки прогноза заболевания важно не только подтвердить диагноз «лейкоз», но и различать острый лимфобластный лейкоз и ОМЛ, разграничивать лейкоз и миелодиспластический синдром, а также определять конкретный вариант ОМЛ (см. выше). Для этой цели применяется не только морфологическое исследование клеток (микроскопическое исследование специальным образом окрашенных препаратов), но и цитохимический анализ, а также иммунофенотипирование (изучение белков-антигенов на поверхности клеток). Цитогенетические исследования применяются для обнаружения хромосомных перестроек - так называемых транслокаций, имеющих большое значение для определения варианта болезни и прогноза.

Алгоритм для диагностики острых лейкозов и разграничения их с миелодиспластическим синдромом.



- ▶ **Острый миелобластный лейкоз (M1)**
- ▶ Аспират костного мозга:
- ▶ бластные клетки составляют не менее 90%;
- ▶ созревающие гранулоциты (под этим термином FAB-классификация понимает все гранулоцитарные клетки от промиелоцитов до сегментоядерных) составляют менее 10%.

- ▶ **Острый миелобластный лейкоз с частичным созреванием (M2)**
- ▶ Аспират костного мозга:
- ▶ бластные клетки составляют не менее 30%, но менее 90%;
- ▶ клетки моноцитарного ростка кроветворения составляют менее 20%;
- ▶ созревающие гранулоциты составляют не менее 10%;

- ▶ **Острый промиелоцитарный лейкоз (M3)**
- ▶ Этот вариант ОНЛЛ устанавливают на основании типичного морфологического субстрата (характерного вида промиелоциты в аспирате костного мозга) без использования каких-либо дополнительных тестов.
- ▶ **Острый миеломонобластный лейкоз (M4)**
- ▶ 1. Аспират костного мозга:
 - ▶ - клетки миелоидного ростка кроветворения составляют не менее 30%, но менее 80%.

- ▶ **Острый монобластный лейкоз (M5)**
- ▶ Аспират костного мозга:
 - ▶ -- клетки моноцитарного ряда гемопоэза составляют не менее 80%.
- ▶ Если монобласты составляют более 80% от всех клеток моноцитарного ростка кроветворения, то устанавливают диагноз -- M5a вариант ОНелЛ (острый монобластный лейкоз без созревания).
- ▶ Если монобласты составляют менее 80% от всех клеток моноцитарного ростка кроветворения, то устанавливают диагноз -- M5b вариант ОНелЛ (острый монобластный лейкоз с созреванием).
- ▶ В дополнениях к рассмотренной редакции FAB классификации выделяют еще два варианта ОНелЛ.
- ▶ **Острый мегакариобластный лейкоз (M7)** -- диагноз устанавливают на основании данных электронно-микроскопического исследования бластных клеток или на основании данных иммунофенотипирования.
- ▶ **Острый ранний миелобластный лейкоз (M0)** - диагноз устанавливают на основании отрицательных результатов всех цитохимических окрасок бластных клеток или на основании данных иммунофенотипирования.

Лечение

- ▶ **Лекарственная терапия (химиотерапия)**
- ▶ Пациенты с ОМЛ почти всегда получают химиотерапию, которая начинается сразу после постановки диагноза. Цель такого лечения, называемого индукционной терапией, добиться ремиссии и восстановить нормальное кроветворение. Термин «ремиссия» происходит от латинского “remissio”, означающего «ослабление». Ремиссия острого лейкоза - это нивелирование патологических проявлений процесса под воздействием противолейкозной терапии индукции.

На стадии терапии индукции обычно используются следующие препараты: даунорубицин, доксорубицин и цитарабин, которые разрушительно воздействуют на репродуктивный цикл лейкозных клеток. Такая химиотерапия очень интенсивна и убивает в значительных количествах не только злокачественные, но и здоровые клетки крови, в результате чего пациенты, получающие индукционную терапию, могут страдать от различных побочных эффектов, таких как тошнота, слабость, повышенная чувствительность к инфекционным поражениям.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

- ▶ Существует две вида ТГСК: аутологичная и аллогенная. Первый включает в себя предварительный этап забор гемопоэтических стволовых клеток пациента, хранение их в замороженном виде, специальную обработку и вливание пациенту после проведения высокодозной химио- или лучевой терапии. Обычно стволовые клетки забираются в период полной ремиссии (состояние характеризуется полной нормализацией клинической симптоматики длительностью не менее 1 месяца, в миелограмме присутствует не более 5% бластных клеток и не более 30% лимфоцитов). При этом можно рассчитывать на восстановление нормального кроветворения. Недостаток аутологичной трансплантации заключается в более высокой вероятности рецидива болезни, по сравнению с аллогенной трансплантацией.

ГИСТИОЦИТОЗ

- ▶ Гистиоцитоз из клеток Лангерганса - групповое обозначение различных пролиферативных процессов гистиоцитарной или макрофагальной природы (клетки Лангерганса - дендритные антиген-представляющие клетки, содержащиеся во многих эпителиальных и лимфоидных тканях, но обильнее всего представленные в эпидермисе).

Клиника гистиоцитоза

- ▶ Клинически заболевание проявляется лимфаденопатией и общими симптомами, такими как слабость, рецидивирующая лихорадка, потеря веса.
- ▶ Помимо множественных системных изменений в лимфатических узлах, внутренних органах и костях скелета наблюдаются характерные кожные повреждения - эритематозные высыпания и крупные коричневые шелушащиеся папулы, которые быстро изъязвляются.

Различают 3 формы лангергансоклеточного гистиоцитоза:

- ▶ болезнь Хенда – Шюллера – Крисчена,
- ▶ болезнь Абта – Леттерера – Сиве,
- ▶ болезнь Таратынова или эозинофильная гранулёма.

- ▶ **Болезнь Хенда – Шюллера – Крисчена** может поражать детей в любом возрасте. Характерны дефекты костей черепа, таза, экзофтальм, несахарный диабет, ожирение, отставание в физическом развитии, гепатомегалия, лимфаденопатия, петехиальная сыпь, себорея, изменения в лёгких, стоматиты. К основному заболеванию может присоединиться вторичная инфекция.
- ▶ **Болезнь Абта – Леттерера – Сиве** чаще встречается у детей раннего возраста. Развивается остро, с высокой лихорадкой, кожными высыпаниями в области грудины и позвоночника, гепатоспленомегалией (увеличение печени и селезенки), генерализованным увеличением лимфатических узлов, отитами, мастоидитами, поражением лёгких, поражением плоских костей.
- ▶ **Болезнь Таратынова** наблюдается преимущественно у детей школьного возраста. Типичны: общая слабость, повышенная утомляемость, пониженный аппетит, боль в костях (поражаются как плоские, так и трубчатые кости), повышенная СОЭ, иногда эозинофилия. В ряде случаев болезнь протекает бессимптомно и заканчивается самопроизвольным излечением. На рентгенограммах костей обнаруживаются очаги деструкции, чаще округлой или овальной формы без зон склероза. В незначительном числе случаев клиническая картина болезни более яркая: несахарное мочеизнурение, экзофтальм, гепато- или гепатоспленомегалия, анемия, различные изменения кожи и др.

Что происходит?

- ▶ Данную болезнь характеризуют усиленная пролиферация (размножение клеточных элементов) гистиоцитов, а также их скопление в разных тканях и образование гранулем. В гистиоцитарных инфильтратах также содержатся плазмоциты, эозинофилы, пролиферированные ретикулярные волокна и лимфоциты, что приводит к пневмофиброзу

ДИАГНОСТИКА ГИСТИОЦИТОЗА

- ▶ Проведение диагностики данного заболевания основывается на обнаружении из образцах биопсии клеток Лангерганса. Они характеризуются плотной эозинофильной цитоплазмой, хотя в отдельных их них, цитоплазма может являться вакуолизированной или пенистой, содержащей фагоцитированные включения. Ядра таких клеток обычно крупные с хроматином и мелкими ядрышками, контуры которых изрезаны, а их форма овальная или бобовидная.
- ▶ Чтобы определить степень поражения различных органов и систем при ГКЛ, используются визуализирующие методы: рентгенография скелета и легких, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Лечение

- ▶ Тактика лечения больных с ГКЛ зависит от распространенности поражения. Так, если речь идет о единичном очаге, то возможны выжидательная тактика, применение гормонов-глюкокортикостероидов, локальное облучение или хирургическое удаление пораженного участка. При многоочаговых поражениях кожи, кроме применения глюкокортикостероидов, возможно ультрафиолетовое облучение с применением фотосенсибилизаторов (PUVA-терапия); применяется также химиотерапия.

- ▶ При распространенных формах заболевания с неблагоприятным прогнозом необходима полихимиотерапия с использованием цитостатиков (обычно в сочетании с глюкокортикоидами); химиотерапевтические протоколы включают в себя винбластин, преднизолон, этопозид, меркаптопурин, метотрексат и др. Обсуждается применение других препаратов: так, в ряде случаев полезной оказывается терапия кладрибином и цитарабином. Иногда используются также другие комбинации лекарств.
- ▶ При плохом прогнозе возможна трансплантация костного мозга, но при ГКЛ она используется в очень редких случаях.