

Malígne nádory pochádzajúce z bielych krviniek

Lymfoproliferačné a myeloproliferačné choroby a syndrómy

© Oliver Rácz, 2012-2016

1

Úvodom

- # „Leukémia“ a „lymfóm“ (alebo „lymfatická leukémia“) sú staré, obsolentné deskriptívne pojmy
- # Nová klasifikácia je však tiež deskriptívna, až tak sa od starej nelíši.
- # Veľký počet podtypov.
- # Na základe nových poznatkov z histológie, povrchových antigénov (imunochémia, prietoková cytometria), genetiky
- # Nie je to samoučelné - rozličný spôsob liečby

2

Klasifikácia

- # LYMFOIDNÉ NEOPLAZMY - solidné a „leukémie“
 - Hodgkin, non-Hodgkin, ALL, CLL
 - Chaotické delenie, 1994 - REAL, 1997 WHO
 - Imunochemické a genetické charakteristiky
- # MYELOIDNÉ NEOPLAZMY
 - Akútne AML
 - Chronické CML
 - Myelodysplastické syndrómy

3

LYMFOIDNÉ: B;T; HODGKIN
Thomas Hodgkin, 1832

Solidné nádory,

Na 6. mieste v štatistikách,

Dobrá prognóza - remisia 60 - 85 %

1. *Precursor B cell neoplasms (1)*
2. *Peripheral B cell neoplasms (12) prečo?*
Hairy cell leukemia, plasmocytóm, Burkittov lymfóm
3. *Precursor T cell neoplasms (1)*
4. *Peripheral T and NK cell neoplasms (12)*
5. *Hodgkin lymphoma (5 subtypes)*

4

LYMFOIDNÉ: B;T; HODGKIN
Thomas Hodgkin, 1832

1. *Precursor B cell neoplasms (1)*
2. *Peripheral B cell neoplasms (12)*
Hairy cell leukemia, plasmocytóm, Burkittov lymfóm
3. *Precursor T cell neoplasms (1)*
4. *Peripheral T and NK cell neoplasms (12)*
5. *Hodgkin lymphoma (5 subtypes)*

Prečo 12?!

- **Prekurzor je jeden**
- **Vývojových štádií je viac**

5

LYMFOIDNÉ: B;T; HODGKIN

- | | |
|---|-----|
| 1. <i>Precursor B cell neoplasms (1)</i> | NHL |
| 2. <i>Peripheral B cell neoplasms (12)</i> | NHL |
| 3. <i>Precursor T cell neoplasms (1)</i> | NHL |
| 4. <i>Peripheral T and NK cell neoplasms (12)</i> | NHL |
| 5. <i>Hodgkin lymphoma (5 podtypov)</i> | HL |

KLINICKÝ OBRAZ

- # ZVÄČŠENIE UZLÍN: 80% NHL, VŽDY HL
- # POTLAČENIE NORMÁLNEJ HEMATOPEZY
- # INFILTRÁCIA SLEZINY A PEČENE
- # DYSFUNKCIA IMUNITNÉHO SYSTÉMU
- # ŠPECIFICKÉ SPT PODĽA TYPU - PODTYPU
- # NIČ

6

LYMFOIDNÉ: B;T; HODGKIN

- | | |
|--|-----|
| 1. Precursor B cell neoplasms (1) | NHL |
| 2. Peripheral B cell neoplasms (12) | NHL |
| 3. Precursor T cell neoplasms (1) | NHL |
| 4. Peripheral T and NK cell neoplasms (12) | NHL |
| 5. Hodgkin lymphoma (5 subtypes) | HL |

LABORATORNÝ OBRAZ

- # PERIFÉRNA KRV
- # BIOPSIA NÁDORU
- # ANTIGÉNOVÉ RECEPTORY A INÉ POVRCHOVÉ BIELKOVINY (CD1 - 79) AJ NA NORMÁLNYCH BUNKÁCH - PRIETOKOVÁ CYTOMETRIA
- # ANALÝZA CHROMOZÓMOV A GÉNOV

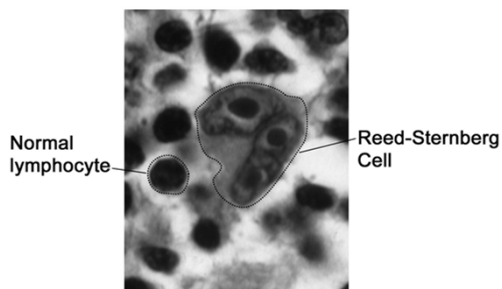
7

Hodgkin

- # Reed-Sternbergove bunky
 - z B buniek v germinálnej zóne lymfatických uzlín, 1 - 2 % bb.
- # Prvý vrchol okolo 20. r. života (m = ž)
- # Druhý po 50. r., (m > ž)
- # Etiológia ?
 - Často asociácia s Epstein-Barr vírusom
 - Častejšie pri AIDS a po transplantácii kostnej drene

8

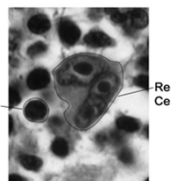
Hodgkin: Reed-Sternbergove bunky



9

Hodgkin: Reed-Sternbergove bunky

- # Size between 20 - 50 microns;
- # Amphophilic, finely granular/homogenous cytoplasm;
- # Two mirror-image nuclei ("owl eyes") each with an eosinophilic nucleolus and a thick nuclear membrane (chromatin is distributed on the inner surface of the nuclear membrane, generating a halo image around the nucleolus).



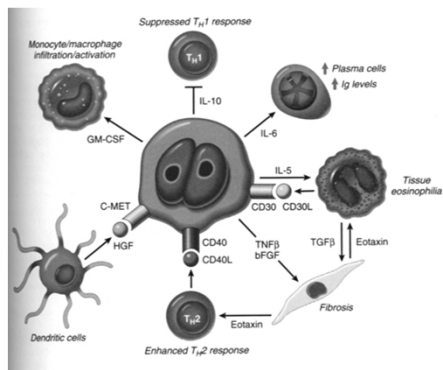
10

Hodgkin: Klinika

- # 5 podtypov podľa Ly a histológie, asi len posledný (nodular lymphocyte predominant Hodgkin disease; NLPHD) je samostatné ochorenie
- # Bezbolestivé zväčšenie 1 - skupiny L.U., najčastejšie v oblasti krku a mediastína
- # Horúčka, potenie, zimomriavky, strata váhy (nemusí byť)
- # Neskôr postihnutie ostatných orgánov a p. všeobecné spt.

11

Nie len „mechanický“ účinok !



12

Non-Hodgkiny: Oveľa častejšie

- # B >> T (80-85 vs 15-20 %)
- # Pozadie alebo etiológia???
- Epstein - Barr vírus (Afrika, Burkitt)
 - HTLV - human T-cell Lymphotropic (Japan)
 - HIV
 - Posttransplračne (imunosupresia?)
 - Helicobacter - MALT lymfóm?

13

Non-Hodgkiny: Oveľa častejšie

- # B >> T (80-85 vs 15-20 %)

Prečo?

- # V(D)J rekombinácia a regulovaná somatická hypermutácia - väčšia pravdepodobnosť omylov

14

Non-Hodgkiny: Prejavy, prognóza

- # Šírenie viac generalizované ako HL
- # Opäť bezbolestné zväčšenie L.U.
- # Veľa typov, ale pre prax stačí
 - Low grade
 - Aggressive
 - Very aggressive (ale radio-chemosenzitivne)
- # Nie je vylúčený prechod k väčšej agresivite
- # Liečba aj monoklonovými protilátkami - rituximab proti CD20 (B) aj s ⁹⁰Y
- # Transplantácia kmeňových buniek alebo kostnej drene

15

Lymfoidné a myeloidné leukémie

*ABNORMÁLNA PROLIFERÁCIA BUNIEK,
KOLUJÚ V KRVÍ, INFILTRUJÚ ORGÁNY
VO VEKU 1 - 14 ROKOV PRVÉ MIEŠTO V
MORTALITE, NAPRIEK TOMU, ŽE LEUKÉMIE
SÚ 10-KRÁT ČASTEJŠIE U DOSPELÝCH*

- # ALL deti, 2 - 4 r.
- # CLL starší, m > ž
- # AML dospelí
- # CML 30 - 50, ale aj deti

Prečo?

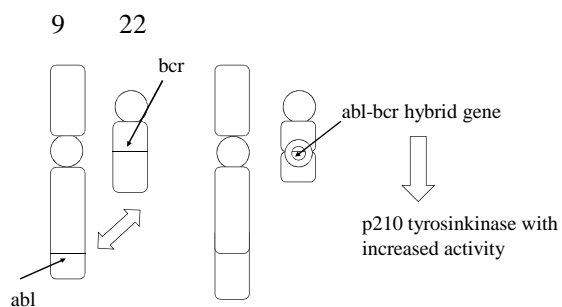
16

Etiológia vo všeobecnosti

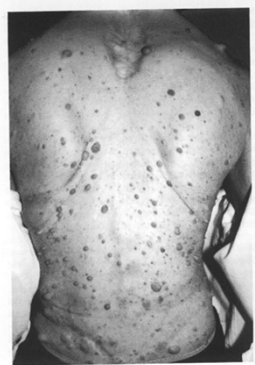
- # Radiácia - Hiroshima, Černobyl
- # Aromatické uhl'ovodíky
- # Protinádorové lieky !!!
- # Down (RR ≈ 10), Recklinghausen, Fanconi, Bloom
- # > 500 rôznych translokácií a iných chromozómových aberácií (Philadelphia)

17

Philadelphia chromosome, chronická myeloidná leukémia (CML)



18



Neurofibromatóza 1
Recklinghausen (a
Gensich)

Tumor supresorový gén
na 17 (NF1)

Riziko vzniku iných
nádorov

AD, 1/2500 - 4000

Fig. 17.11 Neurofibromatosis with scar from spinal cord decompression.

19

Akútna lymfatická leukémia

- # Deti, chlapci > dievčatá,
- # Whites > nonwhites (2x)
- # Opäť preB >> preT, B skôr, T neskôr
- # Morfológia umožní rozdeliť ALL a AML, ďalej imunofenotypizácia
- # Chromozómy: Najčastejšie hyperploidia (> 50), polyploidia, Philadelphia a iné translokácie
- # Mikrochipová technológia - špecifické vzory abnormálnej expresie génov

Prečo?

20

Prejavy (spoločné pre ALL, AML)

- # Rýchly nástup príznakov (týždne)
- # Anémia, únavnosť, horúčka, krvácanie
- # Bolesť v kostiach
- # Generalizovaná lymfadenopatia, splenomegália, hepatomegália ALL > AML, niekedy testes (ALL)
- # Bolesť hlavy, nervové kŕče (ALL)
- # PROGNOZA SA ZLEPŠUJE
- # 2016 natsciam až na 9/10 vďaka kombinovanej - klasická + imuno

21

Chronická lymfatická leukémia, CLL

- # Najčastejšia leukémia
- # Výskyt nad 50, M > Ž
- # Ly > 4000/ μ l, ale až 20 000/ μ l
- # Prolymfocyty v LU, veľa mitóz
- # V periférnej krvi malé Ly, málo cytoplazmy, fragilné „smudge“ cells. Ly v dreni, inde
- # Špeciálny imunofenotyp
- # Málo chromozómových abnormalít
- # Často asymptomaticky, ostatné ako predtým
- # Možnosť malignej transformácie

22

Myelodiné neoplazmy

- # Vychádzajú z evolúcie tejto rady
- # Menej atakujú slezinu, pečeň a L.U.
 - AML - nediferencované bunky, potlačenie hematopoézy
 - CML - diferencované
 - Myelodysplastické syndrómy
 - Možnosť transformácie počas priebehu smerom k agresívnejším formám

23

AML

- # Najčastejší výskyt v mladej dospelosti
- # Dozrievanie je blokované !!!
- # „Blasty“ 10 000 - 100 000/ μ l, ale aj bez
- # Časté sú translokácie a iné abnormality
 - (až 90 % pri použití modernej technológie)
- # Prognóza nie je veľmi dobrá
- # V špecifickom prípade kys. retinová a zlúčeniny arzénu (???)

24

AML

- # Klasifikácia M0 - M7, najčastejšie 1 a 2, AML without and with maturation, ale aj erytro... (M6) a megakaryo... (M7)
- # M3 často vedie k DIC (akútna promyelocytová)
- # WHO klasifikácia už berie do úvahy chromozómové aberácie

25

Prejavy (spoločné pre AML, ALL)

- # Rýchly nástup príznakov (týždne - mesiace)
- # Anémia, únavnosť, horúčka, krvácanie
- # Bolesti v kostiach
- # Poruchy zrážania, aj DIC
- # Generalizovaná lymfadenopatia, splenomegália, hepatomegália ALL > AML, niekedy testes (ALL)
- # Bolesti hlavy, nervové kŕče (ALL)

26

Chronická myeloidná leukémia, CML

- # Philadelphia až u 90 %, špeciálnymi metódami ABL-BCR aj u ostatných
- # Prečo práve v rade granulocytov?
- # Automatické, nekontrolované delenie buniek, inhibícia apoptózy
- # Kostná dreň je 100 % bunková (n: 50%)
- # V krvi až 100 000 granulocytov, myelocytov, metamyelocytov
- # Dost' často viac eozinofilov a bazofilov
- # Trombocytóza
- # Môže byť extramedulárna hematopoéza

27

Myelodysplastické sy

- # Primárne alebo po liečbe iných
- # Po 60
- # Inefektívna a abnormálna hematopoéza, apoptóza
- # Pancytopenia
- # Transformácia na AML

28

Chronická myeloidná leukémia, CML

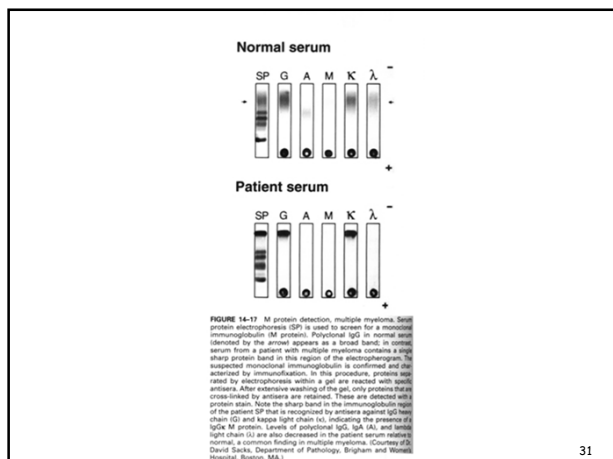
- # Pomalý nenápadný začiatok
 - Únava, anorexia, chudnutie, mierna anémia
 - Splenomegália
- # Približne po 3 rokoch u polovice akcelerácia
- # Nové chromozómové abnormality
- # Blastové krízy - ale aj B lymfoblasty
- # Inhibícia BCR-ABL kinázy
- # Transplantácia kostnej drene

29

Iné

- # Polycytémia vera (nepotrebuje EPO)
 - Aj trombocyty, htk až 60
 - Flebotómia
- # Esenciálna trombocytóza (až 600 000)
- # Primárna myelofibróza - cytopenia a kompenzačná extramedulárna hematopoéza

30



31

Mnohopočetný myelóm - multiple myeloma - monoklonálne gamopátie

- # Pomerne časté - incidencia 35/milión/r
- # Vyšší vek, muži, etnické rozdiely
- # 5 ročné prežitie cca 50 %
- # Monoklonálne protilátky v sére a v moči
- # Veľa plazmatických buniek v dreňi
- # Porucha činnosti obličiek, kostné abnormality, hyperkalcémia

32

Mnohopočetný myelóm - multiple myeloma - monoklonálne gamopátie

- # Pomerne časté - incidencia 35/milión/r
- # Vyšší vek, muži, etnické rozdiely
- # 5 ročné prežitie cca 50 %
- # Monoklonálne protilátky v sére a v moči
- # Veľa plazmatických buniek v dreňi
- # Porucha činnosti obličiek, kostné abnormality, hyperkalcémia
- # LCMM - light chain MM, typická forma
- # Bence Jonesova bielkovina
- # Dnes špecifické stanovenie voľných ľahkých reťazcov
- # Myslieť na to - sedimentácia!!!

33

Mnohopočetný myelóm - multiple myeloma - monoklonálne gamopátie

- # Bence-Jonesova bielkovina
 - 1845 London, 45 r. pacient, bolesti a zlomeniny kostí, obličkové ochorenie ? Test na bielkovinu v moči. Precipitát sa pri 75 C rozpustil
 - (serendipity?)
 - *Dear Dr. Bence Jones, the tube contains urine of very high specific gravity. When boiled it becomes highly opaque. On the addition of nitric acid, it effervesces and assumes a reddish hue. And becomes quite clear. Heat relieves it. What is it?*
 - Publikované Klinicky 1850, Bence Jones sám v Lancet 1847
 - „The best chemical doctor in London“

34

Mnohopočetný myelóm - multiple myeloma - monoklonálne gamopátie

- # LCMM - light chain MM, typická forma
- # NSMM - nonsecretory
- # IIIM - intact IG
- # Waldenströmova makroglobulinémia
- # AL amyloidóza
 - Ukladanie konglomerátov FLC v srdci, obličkách a v koži
- # Ale aj pri B-CLL

35

Mnohopočetný myelóm - multiple myeloma - monoklonálne gamopátie

- # Pomerne časté - incidencia 35/milión/r
- # Vyšší vek, muži, etnické rozdiely
- # 5 ročné prežitie cca 50 %
- # Monoklonálne protilátky v sére a v moči
- # Veľa plazmatických buniek v dreni
- # Porucha činnosti obličiek, kostné abnormality, hyperkalcémia
- # *A jeho začiatok? MGUS - monoclonal gammopathy of undetermined significance*
- # *Len zvýšené l'ahké reťazce - až u 1 % starých ľudí*

36

Použitá literatúra

- # Robbins - Cotran: Pathologic basis of disease, 7th Ed. (Kumar-Abbas-Fausto) Elsevier 2005
 - Aster: Diseases of white blood cells...
- # Porth: Essentials of Pathophysiology, 2nd Ed., Lippincott 2007
 - Gaspard: Disorders of white blood cells and lymphoid tissues
- # Bradwell AR: Serum Free Light Chain Analysis 6th Ed., Binding site 2010

37

Odporúčaná literatúra

- # Hulín 2002
 - Holomáňová: Myeloproliferatívne choroby
 - Špánik: AML
 - Špánik: Nádorové ochorenia lymfocytového pôvodu
 - Sakalová: Plazmocyóm a iné paraproteinémie
- # Nečas

38
