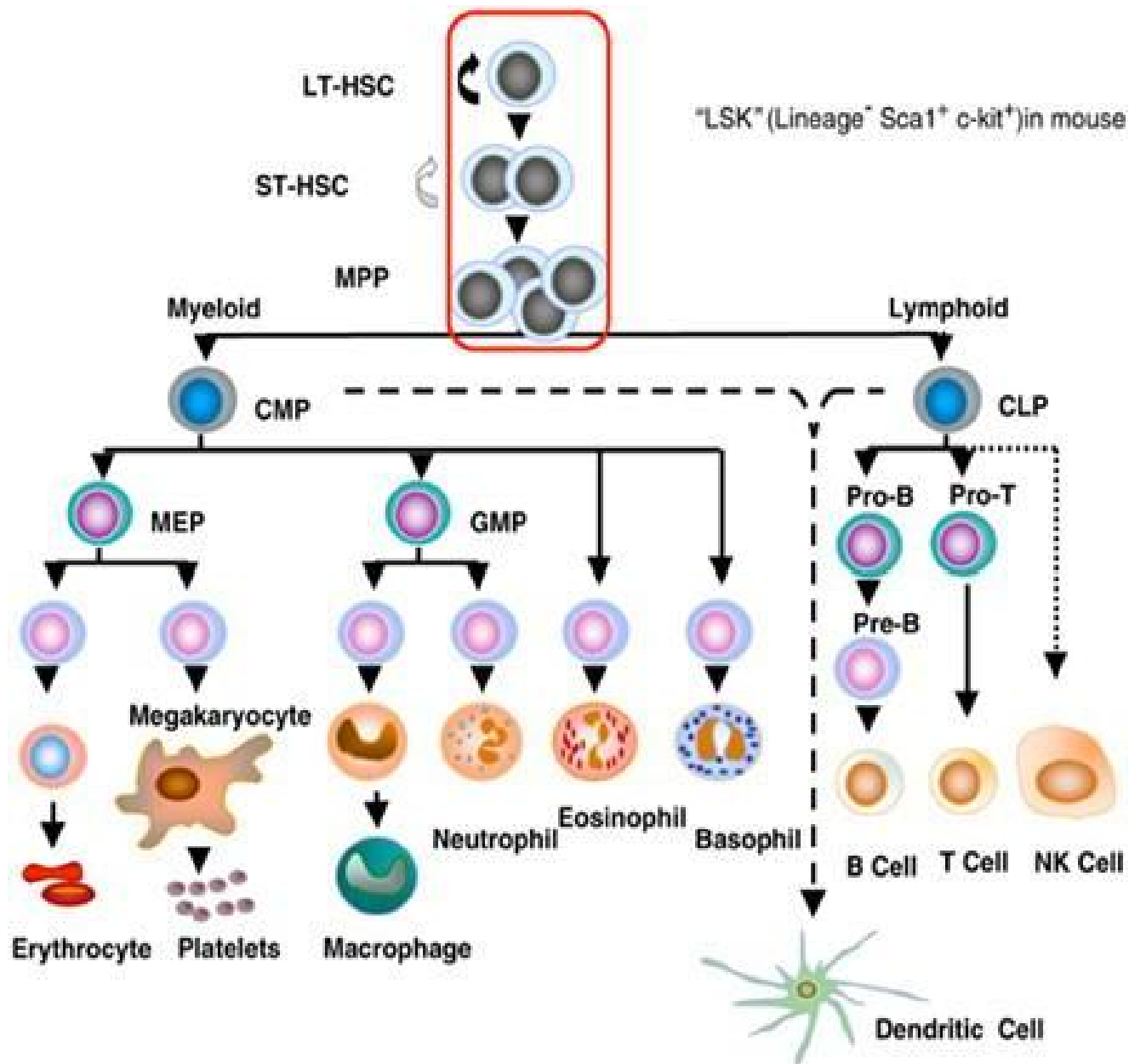


Болести крви

Леукемије, лимфоми



Крв

- **Нормалан број леукоцита** (референтне вред.)
 $4 - 10 \times 10^9/l$ или $(4000 - 10000/mm^3)$
- Поремећаји броја леукоцита:
 - Смањење броја леукоцита (**леукопенија**)
 $< 4 \times 10^9/l$ или $(< 4000/mm^3)$
 - Повећање броја леукоцита (**леукоцитоза**)
 $> 10 \times 10^9/l$ или $> 10000/mm^3$

Леукопенија

- **Смањење броја леукоцита** испод $3.5-4 \times 10^9/L$
- Настаје као **последица**:
 - Смањене продукције ћелија хематопоезе (аплазија костне сржи,
 - Токсично дејство: сепса, зрачење, малигне болести, дејство лекова на костну срж
- **леукопенија**: - тешке инфекције

Леукоцитоза

- **Повећање броја леукоцита** у периферној крви
 - Више од $10 \times 10^9/L$ – **леукоцитоза**
 - Више од $30 \times 10^9/L$ са повећањем процента незрелих ћелија – **леукемоидна реакција** (код неких инфективних, инфламаторних и малигних болести)
- **Настаје због:**
 - **Повећаног стварања** (стимулација пролиферације и диференцијације леукоцита)
 - **Редистрибуције** (демаргинација, ослобађање ускладиштених, зрелих леукоцита из костне сржи)
 - Најчешће је **последица запаљења**
 - **Изразито повећање** ($15-20 \times 10^9/L$) јавља се код: акутног панкреатитиса, акутног холециститиса, запаљењских процеса у карлици и перфорације шупљих органа

Леукоцитоза

- Повећана **пролиферација** и **диференцијација** леукоцита
- Настаје због: цитокина, фактора раста и интеракције са другим ћелијама и међућелијским матриксом
- У највећем броју случајева: повећање гранулоцитних (полиморфонуклеарних) леукоцита

Неутрофилни леукоцити

- Нормална **дневна продукција** $1,5 \times 10^9 / \text{kg}$
- **Костна срж** (90 - 95%)
 - Митотски пул
 - Матурациони пул
 - Ускладиштени леукоцити
- **Ван костне сржи**
 - Циркулишући пул (2%)
 - Маргинални пул (3%)
 - Ткивни пул

Неутрофилни леукоцити

- Боравак **у костној сржи** 7 – 9 дана
- Боравак **у периферној крви** 3 – 6 сати
- Боравак **у ткивима** 1 – 4 дана

Неутрофилни леукоцити

- **Нормалан број неутрофилних леукоцита**
 $1,8 - 7,7 \times 10^9/l$ (или $1800 - 7700/mm^3$)
- Смањење броја неутрофилних леукоцита:
неутропенија $< 1,5 \times 10^9/l$ (или $< 1500/mm^3$)
(најтежи поремећај агранулоцитоза)
- Повећање броја неутрофилних леукоцита:
неутрофилија

Неутропенија

- Подела неутропеније:
 - **блага** $1000 - 1500/\text{mm}^3$
 - **умерена** $500 - 1000/\text{mm}^3$
 - **тешка** $< 500/\text{mm}^3$
(агранулоцитоза)

Етиологија неутропеније

- Неутропенија настаје:
 - У склопу **малигних болести**, као манифестација болести или као последица терапије
 - Због дејства **лекова** (хлорамфеникол)
 - Обично у склопу **гранулоцитопеније** (смањења броја свих гранулоцита)

Подела неутропенија

Урођене:

-бенигна етничка (Африка, Средњи исток)

-тешка конгенитална (G6PC3)

-Циклична (сваке 3 недеље, траје 3-6 дана, поремећај гена за неутрофилну еластазу

-Chediak-Higashi синдром (поремећај фузије гранула у фагоцитима)

- друге...

• Стечене:

- постинфективна

- лековима индукована

- аутоимунска

- изоимунска

- метаболичке болести

- дефицит исхране

- повећана маргинација

- друге...

Стечене неутропеније

Постинфективне:

- **вируси** – варицела, морбили, хепатитис А и В, EBV, инфлуенца, рубела, CMV, парвовирус, HIV и др.
- **бактерије** – стафилокок, бруцеле, рикеције, бацил туберкулозе и др.

Стечене неутропеније

Лековима индуковане:

- Analgetici: fenacetin, ibuprofen, aminopirin, indometacin, diklofen
- Citostatici
- Fenotijazini i trankvilizeri: diazepam, hlorpromazin
- Antibakterijski lekovi: sulfonamidi, penicilini, vankomicin, metronidazol, PAS, hloramfenikol, nitrofurantoin i dr
- Antitireoidni lekovi: propiltiouracil, metimazol
- Antikonvulzivi: fenitoin
- Antihistaminici i H2 blokatori: ranitidin, cimetidin
- Diuretici: acetazolamid
- Antiaritmici: prokainamid
- ACE inhibitori

Стечене неутропеније

- **Аутоимунска** (код системских болести везивног ткива):
 - SLE
 - RA
 - Sjögren-ов синдром
- **Изоимунска:**
 - Исти механизам као и Rh хемолитичка болест

Последице неутропеније

- Када број неутрофилних леукоцита падне испод:
 - $1000/\text{mm}^3$ крви, расте **склоност ка инфекцији**
 - $500/\text{mm}^3$ крви, долази до **тешких, по живот опасних инфекција**

Неутрофилија

- **Неутрофилија** (више од $5 \times 10^9/L$) настаје:
 - код **инфекција** (најчешће)
 - деловањем **цитокина и фактора раста** (G-CSF, GM-CSF)
 - појава незрелих облика: **скретање у лево**
 - више од $30 \times 10^9/L$, **леукемоидна реакција**
 - више од $100 \times 10^9/L$ (**код малигних болести**), хиперлеукоцитни синдром, склоност ка тромбозама и хеморагији
 - **деловањем лекова**: кортикостероиди, адреналин, бета-агонисти, литијум (демаргинација и редистрибуција леукоцита)

Еозинофилни поремећаји

- **Број еозинофилних леукоцита** у крви резултат је:
 - **Стварања** (IL-5, IL-3, GM-CSF)
 - **Ослобађања из костне сржи** (P-селектин, ICAM, VCAM)
 - **Деструкције ћелија**
- У неким болестима постоји:
 - **повећано накупљање еозинофилних леукоцита у ткиву** без значајније еозинофилије (**еозинофилни гранулом** у склопу хистиоцитозе, где се накупљају уз умножене Langerhans-ове дендритичне ћелије)

Еозинофилни поремећаји

- Смањење броја еозинофилних леукоцита:
еозинопенија
- Повећање броја еозинофилних леукоцита:
еозинофилија

Еозинофилни поремећаји

- **Еозинофилија:** повећање броја еозинофилних леукоцита у периферној крви $0.45 \times 10^9/L$
- **Подела еозинофилије:**
- **Примарна еозинофилија:**
 - У склопу малигних болести (акутне мијелоидне и лимфоцитне леукемије, мијелодисплазија, права полицитемија)
- **Секундарна еозинофилија:**
 - Паразитарне инфекције
 - Атопијске болести
 - Малигне болести (Hodgkin-ов лимфом, метастатски тумори)
 - Ендокринопатије (Addison-ова болест)

Поремећаји броја базофила и мастоцита

- **Базофилија**: повећање броја базофилних леукоцита изнад $0.08 \times 10^9/L$
- **Ретко се среће у изолованом облику**
- **Може се јавити** код:
 - **Анафилаксије** (првом типу реакција преосетљивости)
 - **Вирусних инфекција** (варичела)
 - **Хроничних запаљењских болести** (туберкулоза, улцерозни колитис, кожне болести)
 - **Након спленектомије**

Поремећаји броја базофила и мастоцита

- Мастоцити се **не налазе у крви**
- **Системска мастоцитоза** (мастоцитна леукемија):
накупљање мастоцита у ткивима (без повећања у крви)
- **Смањење броја базофила и мастоцита:**
повећана стимулација надбубрежне жлезде (шок, стрес, Cushing-ов синдром)

Лимфоцитни поремећаји

- Смањење броја лимфоцита: **лимфоцитопенија**
- Повећање броја лимфоцита: **лимфоцитоза**

Лимфоцитни поремећаји

- **Апсолутна лимфоцитопенија** (мање од $1.5 \times 10^9/L$) јавља се код:
 - Неких **вирусних болести** (дечје осипне грознице)
 - Хиперстимулације **надбубрежне жлезде** (шок, стрес, Cushing-ов синдром)
 - **Уремије**
 - **Имунодефицијенције** (селективни недостатак CD4+ Т лимфоцита)
 - **Губитка лимфоцита** (истицање лимфе, зрачење,...)
- **Релативна лимфоцитопенија:**
 - Код запаљења праћених неутрофилијом

Лимфоцитни поремећаји

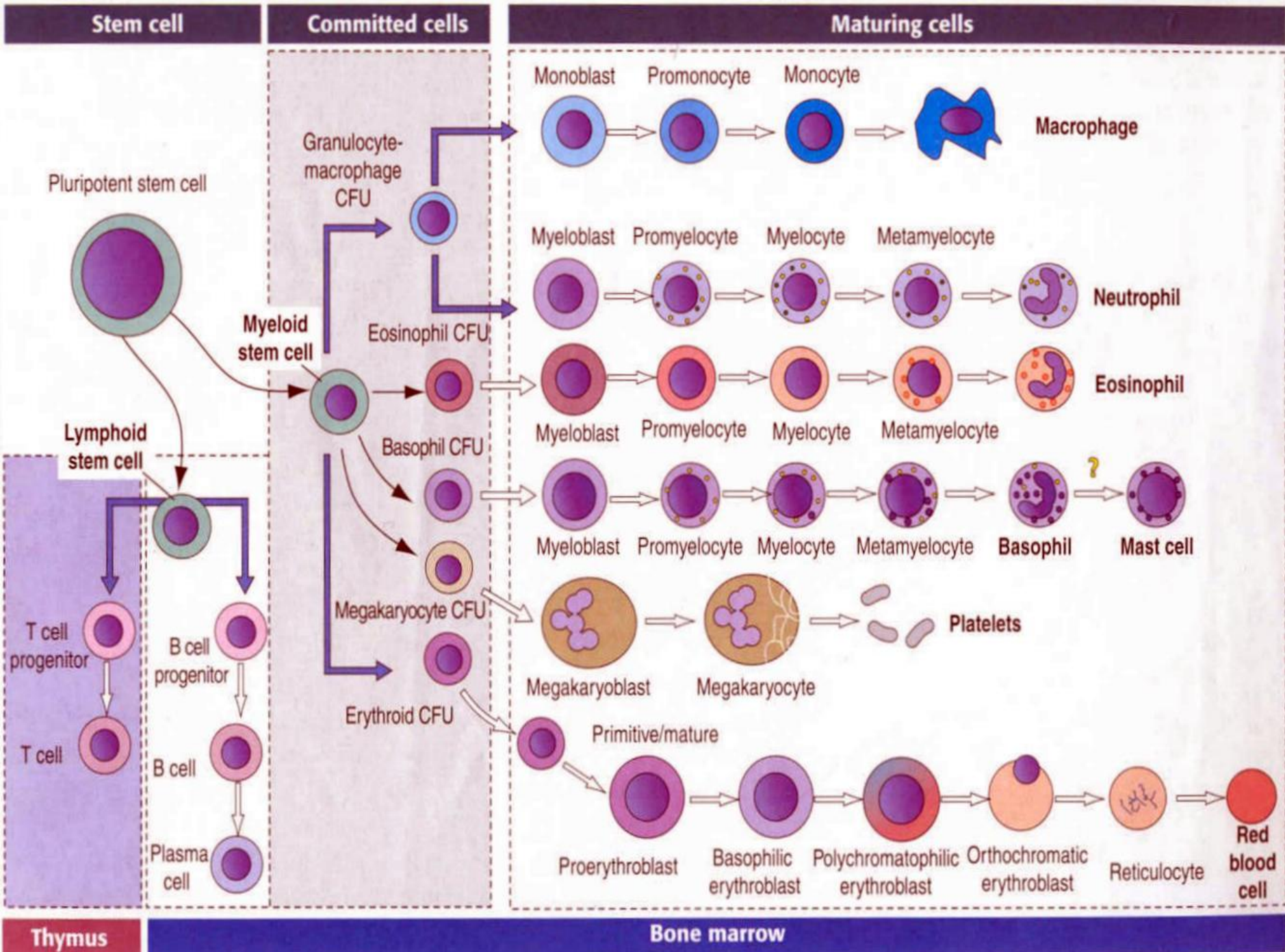
- **Лимфоцитоза:** више од $4 \times 10^9/L$
 - вирусне инфекције (инфективна мононуклеоза, инфекција цитомегаловирусом)
 - код системских болести везивног ткива,
 - код хипертиреозе,
 - код спленомегалије,
 - код Addison-ове болести,
 - код тифуса, туберкулозе, бруцелозе

Моноцитни поремећаји

- **Моноцитоза**: више од $0.8 \times 10^9/L$ моноцита у периферној крви
- Може се наћи код:
 - **Неких инфекција** (ЕВ вирус, субакутни бактеријски ендокардитис, туберкулоза, сифилис, бруцелоза, инфекције протозоама и рикецијама)
 - **Хроничних запаљења** (системски еритемски лупус, реуматоидни артритис, инфламаторне болести црева, саркоидоза)

Циљ

- Студенти треба да се упознају са механизмом настанка малигних болести крви
- Студенти треба да се упознају са врстама и поделом леукемија, лимфома, мијелома
- Потребно је указати на манифестације болести крви у оралној регији
- Промене броја ћелија у крвној слици



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 путевима 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
- АЛЛ, АМЛ
- ХЛЛ , ХМЛ (ХГЛ)

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)

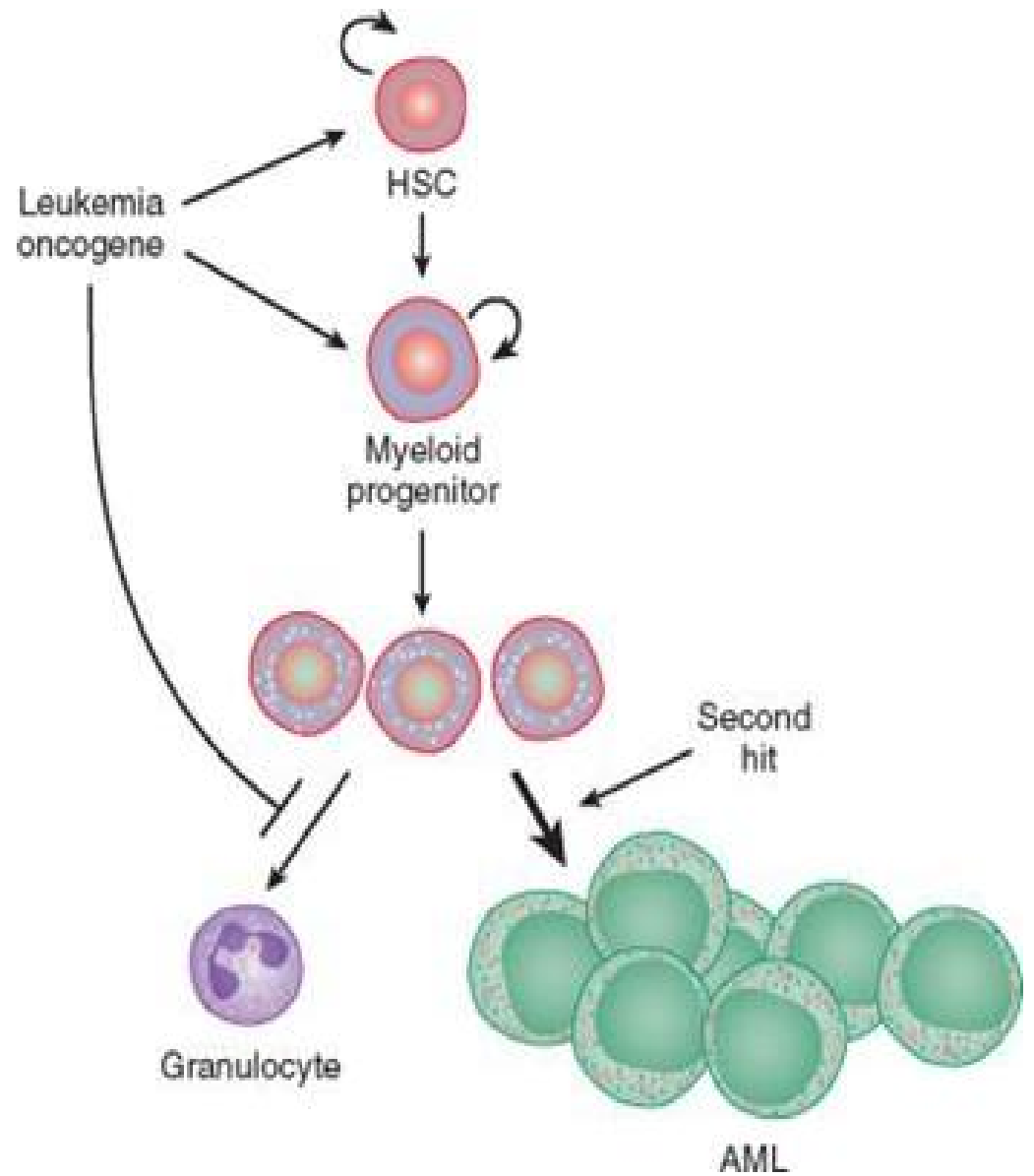
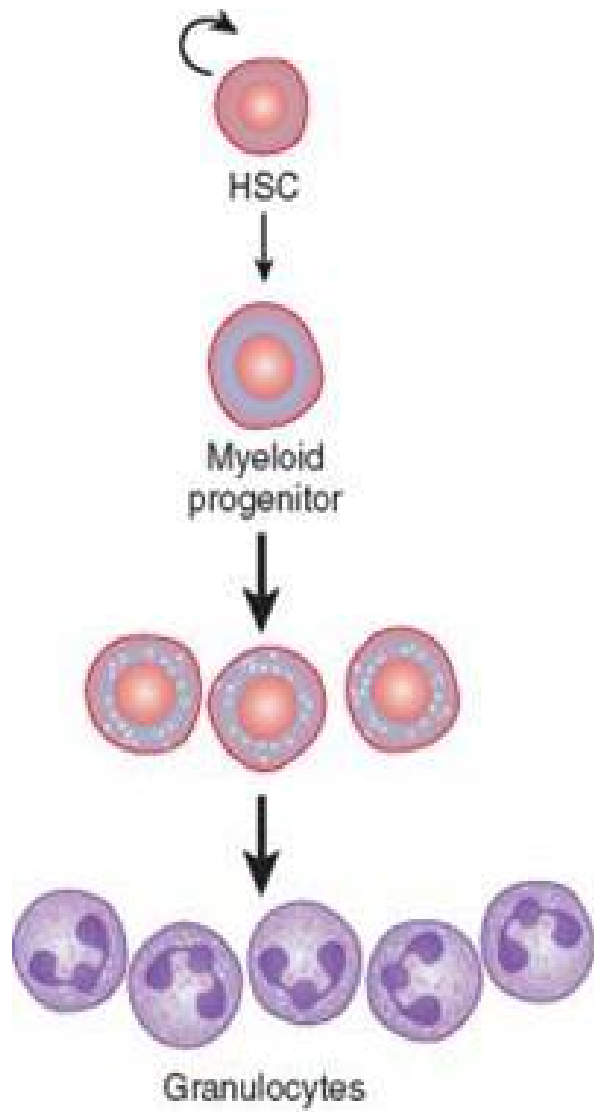
2. фактори спољне средине (јонизујуће зрачење, бензен, леукемогени – алкилишући цитостатици, хемијске материје)

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

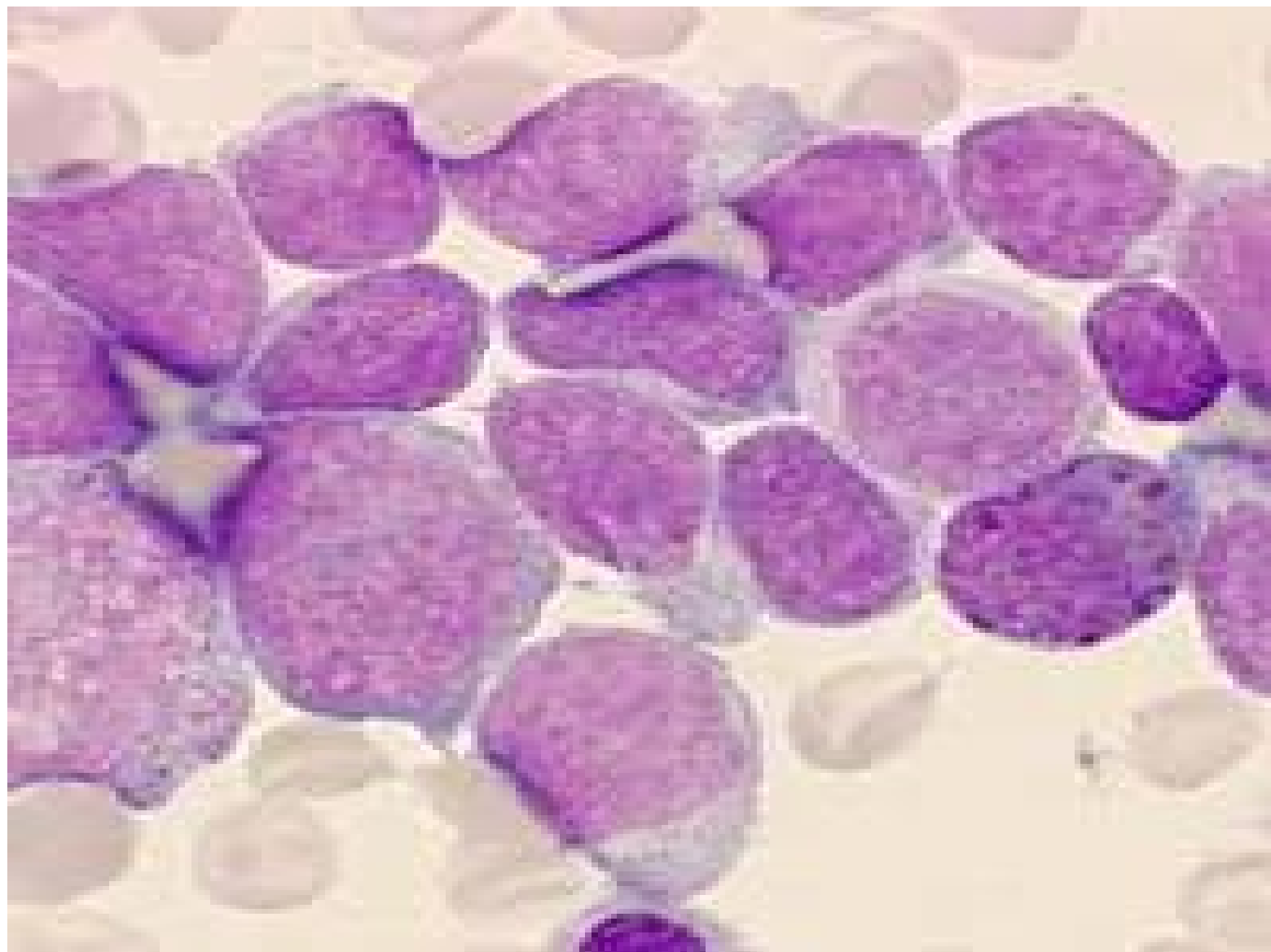


Акутне леукемије

- 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...

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

АЛЛ1

АЛЛ2

АЛЛ3

Хронична мијелоидна леукемија (НМЛ)

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

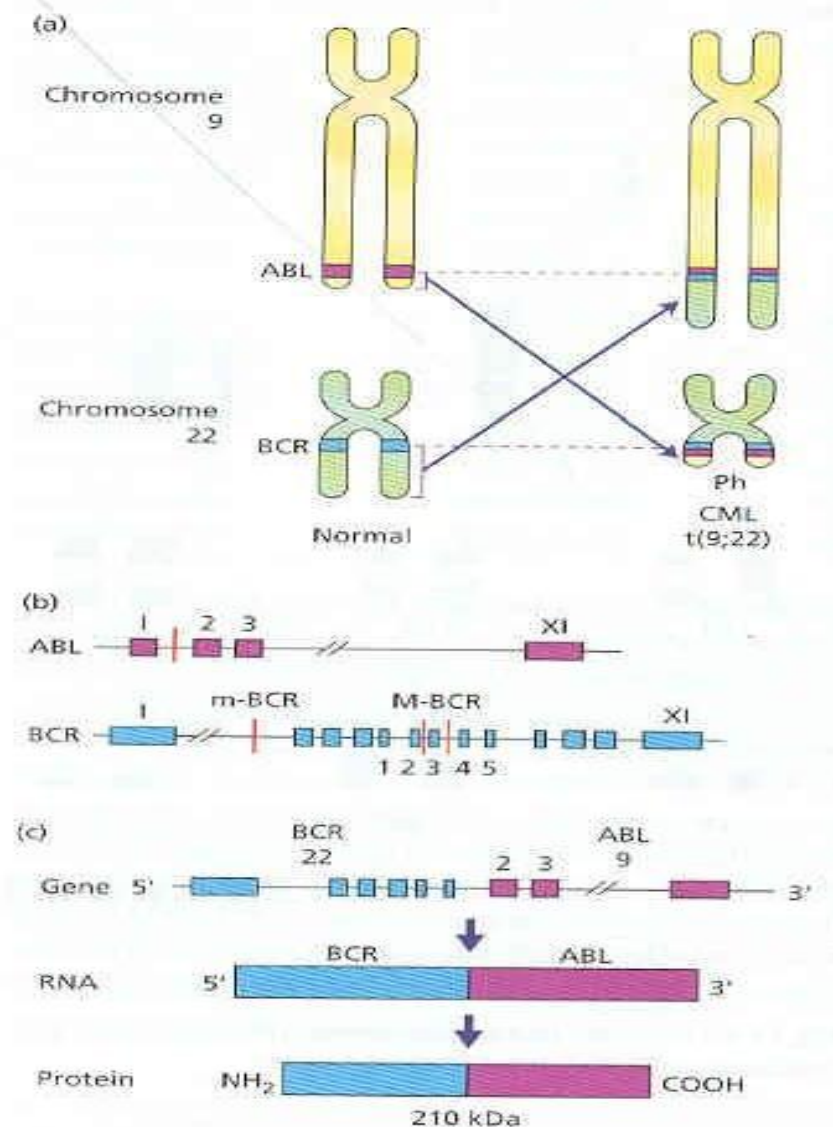
Хронична мијелоидна леукемија (НМЛ)

- **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 настаје бласна криза (претходи фаза убрзања)

Хронична мијелоидна леукемија (НМЛ)

- У **фази убрзања** интензивна пролиферација 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



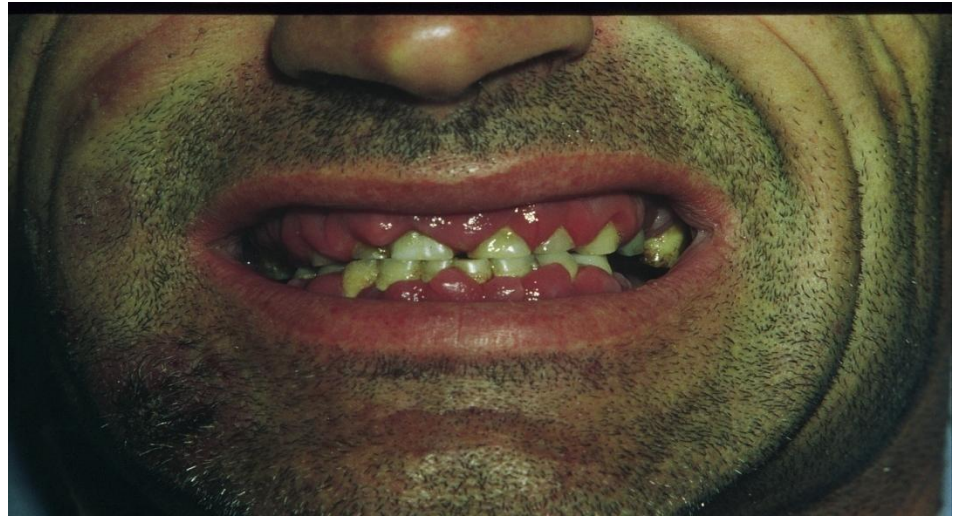
Хронична лимфоцитна леукемија (HLL)

- 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



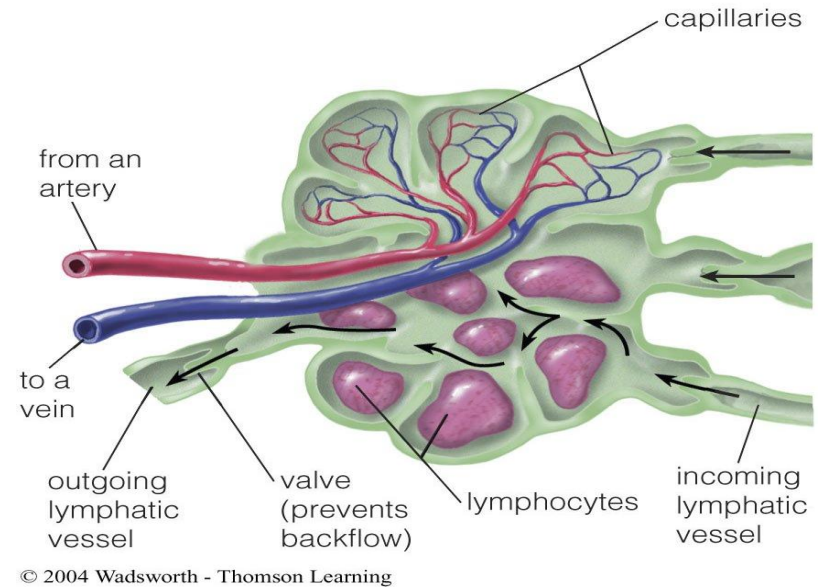
AML

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

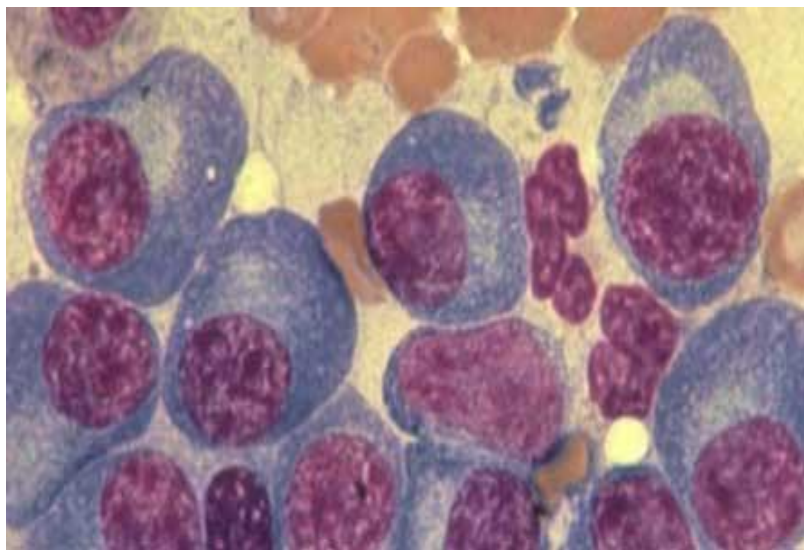
Мултипли мијелом

- 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

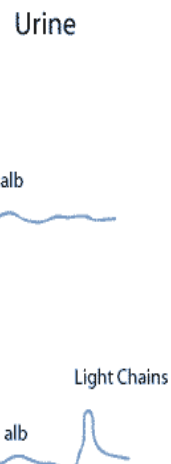
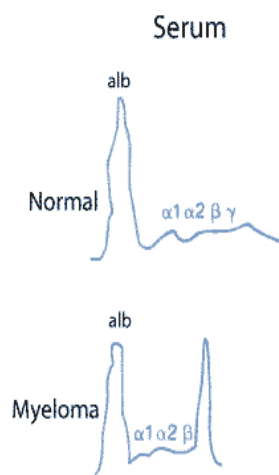
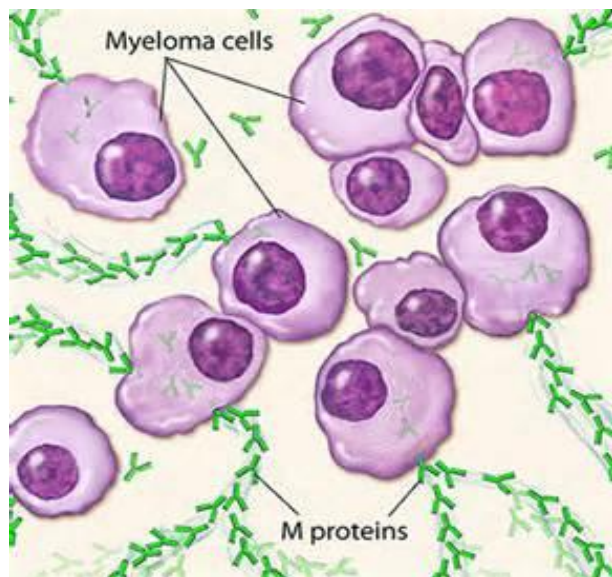
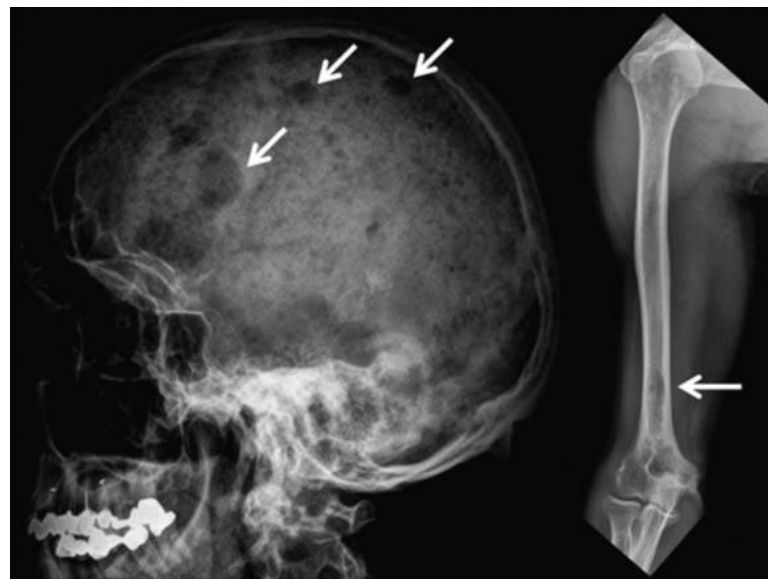
Мултипли мијелом

- 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



Патолошки протеини

