

ИМУННИ ХЕМОЛИТИЧНИ АНЕМИИ (ИХА)

Определение и разпространение. Това са най-честите придобити хемолитични анемии. Срещат се във всяка възраст, зачестяват с напредване на възрастта.

Етиология и патогенеза. Скъсената преживяемост на еритроцитите се дължи на нарушен имунен толеранс и образуване на антитела срещу тях. Имунните хемолитични анемии най-често се класифицират според природата на антителата.

ИХА от топлинни антитела: Представяват около 80% от всички ИХА. Антителата са главно от клас IgG, рядко IgA с оптимална активност при 37°C. В част от случаите (10%-15%) са насочени срещу Rh антигени (предимно анти-е, анти-D или анти-с). Не водят до аглутинация на еритроцитите. Макрофагите имат рецептори за Fc фрагмента на имуноглобулините и за фракции на комплемента. Фиксираните върху еритроцитите топлинни антитела (с или без участие на комплемент) ги опсонинизират и предизвикват тяхната фагоцитоза от далачните и чернодробните макрофаги (тъканна хемолиза). В много от случаите е възможна частична фагоцитоза на част от еритроцитната мембрана (и подлежащия цитоскелет). В резултат еритроцитите оцеляват, но губят своята биконкавна форма и се превръщат в сфероцити. При ангажиране на комплемента фагоцитозата винаги е пълна. Протичането е остро или хронично. Често липсват установими причини (идиопатични, по-чести при по-възрастни и при жени), в други случаи се провокират от вирусни и бактериални инфекции или възникват в хода на малигнени хемопатии (малигнени лимфоми, хронична лимфолевкоза и др.), колагенози (ревматоиден артрит, лупус еритематодес), карциноми, СПИН и др.

ИХА от студови антитела: Пикът е около 70-годишна възраст, по-често при жените. Антителата са главно от клас IgM, рядко IgA с оптимална активност при ниски температури (4°C-10°C до 18°C). Антителата са моно-или поликлонални, анти I/i. Винаги участва комплемент. Анти i антителата причиняват значителна хемолиза при новородени и деца; и лека при възрастни (върху еритроцитите на новородени и деца има много i антигени, при тези на възрастните – малко). IgM антителата са големи молекули и лесно формират мостове между еритроцитите, водейки до тяхната аглутинация (аглутиниращи антитела). Излагането на студено води до

аглутинация на еритроцитите в кръвоносните съдове на периферните части на тялото (пръстите на крайниците, носа, ушите, бузите, устните). След попадане на еритроцитите в по-топли части на тялото антителата се отделят от тях и остава само комплемента. Отново се развива тъканна хемолиза поради фагоцитоза на опсонизираните еритроцити предимно в черния дроб, по-малко в далака. Рядко при активиране на комплемента по класическия път до терминалния литичен комплекс C5b6789 (terminal membrane attack complex – MAC) може да възникне интравазална хемолиза. При тази активация се преодоляват циркулиращите инхибитори на комплементарната система (C1-естераза инхибитор, C4в свързващ протеин) и еритроцитните механизми за защита от комплемент-медирана хемолиза (membrane inhibitor of reactive lysis - CD59 и decay accelerating factor – CD55). Идиопатичната форма – хронична студово-аглутининна болест на Franck, зачестява след 50-годишна възраст. Вторичните студови ИХА са по-редки и възникват остро - след инфекция (Mycoplasma pneumoniae – анти I специфичност, Epstein-Barr virus – анти i специфичност на антителата; при инфекции антителата са поликлонални). Постинфекциозните форми се срещат по-често при млади пациенти и са склонни към самоограничаване. При колагенози, карциноми и малигнени лимфоми (при лимфоми антителата са моноклонални) протичането е хронично, пациентите са по-възрастни. Повечето здрави индивиди имат в серума си ниски титри на студови аглутинини без клинични прояви. *Внимание: Да не се бъркат студовите аглутинини с криоглобулини. Студовите аглутинини са антитела, които причиняват аглутинация на еритроцитите при ниска температура, а криоглобулините са антитела, които агрегират помежду си при ниски температури (без да ангажират еритроцитите).*

ИХА от бифазни антитела (пароксизмална студова хемоглобинурия): Съставлява около 1% от всички ИХА. Антителата са от клас IgG (Donath – Landsteiner антитела), анти-R кръвно-групова антигенна система, обикновено са поликлонални. При ниски температури под 31°C (оптимална активност при 4°C) в съдовете на крайниците антителата, заедно с комплемента, се свързват с еритроцитите. При навлизане във вътрешността на тялото при телесна температура 37°C, поради разгръщане на класическия път на комплементарна активация до терминалния литичен комплекс C5b6789 (terminal membrane attack complex – MAC), винаги възниква масивна интравазална хемолиза. Протичането е остро или хронично. Част от случаите са идиопатични, по-рядко при деца причина може да бъде вирусна инфекция (морбили, ваксинация срещу морбили, паротит,

инфекциозна мононуклеоза, инфекция с Cytomegalovirus) или Mycoplasma pneumoniae, при възрастни – вроден или четвъртичен сифилис. Обикновено хемолизата се самоограничава и изчезва спонтанно след 2-3 седмици. Възможен е рецидив при ново излагане на ниски температури.

Лекарство-индуцирани ИХА. Счита се, че са причина за 10% до 20% от всички ИХА. Почти винаги хемолизата се причинява от топлинни антитела.

Няколко са патогенетичните механизми за хемолиза. Някои медикации могат да причинят хемолиза по повече от един механизъм.

1). Хаптенев механизъм: Прилаганото лекарство се адсорбира върху еритроцитната повърхност и формира антигенен комплекс с протеини на еритроцитната мембрана (лекарството играе роля на хаптен). Антителата са от клас IgG; с или без участие на комплемент. Хемолизата обикновено е подостра и тъканна (предимно в слезка). Рядко е възможна интравазална хемолиза при фиксиране и активиране на комплемента до MAC (C5b6789). Директният антиглобулинов тест на Coombs е положителен за IgG, с или без комплемент. Най-често възниква при приложение на Penicillin (в доза над 10 млн. Е/дневно), по-рядко при цефалоспорини, тетрациклини, Tolbutamide.

2). Имунокомплексен/неоантигенен механизъм: Това е най-честият механизъм. Прилаганото лекарство или негов метаболит се свързва с плазмен протеин и формират неоантиген. Срещу него се образува антитяло (най-често от клас IgM, по-рядко IgG). Антителата се свързват с неоантигена и образуват имунен комплекс. Той се фиксира върху еритроцитната мембрана и свързва комплемент. Антителата често са с нисък афинитет и след фиксиране върху еритроцитите се отделят от имунния комплекс. Комплементът се активира до формиране на MAC. Хемолизата обикновено е интравазална, остра и тежка. Понякога възниква още при първата апликация на медикамента. Директният Coombs обикновено е положителен само за комплемент C3. Провокира се най-често от следните медикаменти: цефалоспорини, тетрациклини, антихистамини, Quinine, Quinidine, Rifampicin, Chlorpromazine, Melphalan, Probenecid, Phenacetin.

3). Автоимунен механизъм: Прилаганото лекарство индуцира формиране на автоантитяло, насочено срещу нормални еритроцитни антигени (главно от Rh кръвно-групова система). Антителата са от клас IgG; с или без участие на комплемент. Хемолизата е тъканна. Директният

Coombs е положителен за IgG, с или без комплемент. ИХА възниква най-често при приложение на α -methyldopa. Честотата на позитивен директен Coombs се повишава с увеличаване на дозата и обикновено се позитивира 3 до 6 месеца след началото на медикацията. Положителен директен Coombs се установява при 8% до 30% от всички пациенти, лекувани с α -methyldopa, но само при около 1% клинично се изявява имунна хемолиза. Този механизъм може да се провокира и от приложение на Levodopa и Procainamide.

Доказването на лекарство-индуцирана хемолитична анемия е трудно. Обикновено се прави чрез изключване на други причини за имунна хемолиза, спиране на съмнителното лекарство и наблюдение върху клиничния ход и параметрите на хемолитичния синдром.

Клинична картина. Имунните хемолитични анемии са остри и хронични. Сред оплакванията на болните с тъканна хемолиза доминира анемичният синдром, възникнал внезапно или постепенно. Понякога съобщават за тежест в ляво подребрие и тъмножълта урина. Интравазалната аглутинация на еритроцитите при хроничната студово-аглутининна болест на Franck се изявява с циркулаторни нарушения при всяко излагане на ниски температури – акроцианоза (цианоза на пръстите на ръцете и краката, на носа, ушните миди, бузите), изтръпване и силна болезненост на пръстите на ръцете (синдром на Raynaud). При остра интравазална хемолиза клиничните прояви са висока температура, треска, внезапна силна отпадналост, тежест и болки в поязната област и корема, понякога гадене и повръщане, тъмночервена или черна урина. Съществува опасност от шок и остра бъбречна недостатъчност. При прегледа се установява субиктер, бледи кожа и видими лигавици, евентуално спленомегалия.

Лабораторни промени. Лабораторен хемолитичен синдром. Понякога еритробласти и микросфероцити в натривката. Ретикулоцитозата води до полихромазия (синьо оцветяване) на част от еритроцитите. Леко повишение на MCV, често в границите на нормата, поради повишените ретикулоцити и от дефицит на фолиева киселина при хроничните анемии. Част от аутоимунните хемолитични анемии (главно студови) протичат с манифестна макроцитоза на еритроцитите (силно повишен MCV, често над 120 fl). Диагностицирането на ИХА изисква да се докаже свързване на имуноглобулин и/или комплемент към еритроцитите. Прилага се *директният антиглобулинов тест на Coombs (директен Coombs)*, при

който полиспецифичен антиглобулинов серум за човешки IgG и за комплемент (главно C3) се добавя към промити еритроцити от пациента. Аглутинацията на еритроцитите показва присъствие на IgG и/или комплемент (C3) върху тях. Следва *диференциран директен антиглобулинов тест на Coombs* (прави се с моноспецифичен антиглобулинов серум), който уточнява точния вид на фиксираните антитела (IgG, IgA, IgM) и/или комплемент. С други методи се определя температурния оптимум на антителата – топлинни или студови. Антителата съществуват в динамично равновесие между еритроцитите и плазмата. При ИХА от топлинни антитела директният Coombs е положителен за IgG с или без комплемент, под 15% е положителен само за комплемент. При ИХА от студови антитела и пароксизмална студова хемоглобинурия директният Coombs е позитивен само за комплемент. Свободните, нефиксирани към еритроцитите антитела се доказват чрез *индиректния антиглобулинов тест на Coombs (индиректен Coombs)*, при който серум от пациента се инкубира с нормални тест-еритроцити, които след това се тестват за аглутинация чрез добавяне на антиглобулинов серум. Този тест се позитивира и при наличие на алоантитела в серума (формирани в резултат на предишни еритроцитни трансфузии и/или бременности). *Аглутинационен тест* – установява студови аглутиниращи антитела (IgM) в серума и определя техния титър и температурен диапазон на действие. Серум на пациента се инкубира с нормални тест-еритроцити на 4°C, 22°C и 37°C и се търси наличие и степен на еритроцитна аглутинация. При съмнение за пароксизмална студова хемоглобинурия - *Donath – Landsteiner тест за бифазни антитела*. Пресен серум на пациента (с активен комплемент) се инкубира с тест-еритроцити при ниска температура. Сместта се загрява до 37°C и ако еритроцитите хемоллизират при затоплянето, тестът е положителен. Поради тази причина тези антитела се наричат хемолизини.

Лечение. При масивна интравазална хемолiza – борба с шока и острата бъбречна недостатъчност. Етиологичното лечение е възможно при симптоматичните форми с повлияване или премахване на причината (заболяване, медикамент), избягване на ниски температури. С патогенетичното лечение се цели подтискане на имунния процес. При ИХА се провежда лечение с кортикостероиди (1-2 mg/kg дневно) – перорално или парентерално. Тази терапия е най-ефективна при топлинни ИХА. *Забележка:* Кортикостероидите влияят върху реактивността на антителата, върху синтеза и функцията на Fc рецепторите върху макрофагите. При по-продължително приложение понижават

продукцията на антитела, предимно от далака. Повечето пациенти показват отговор до 3 седмици. Последва бавно понижаване дозата на кортикостероида. Около 80% от пациентите отговарят на лечението, но при 2/3 от тях следва рецидив след намаляване или спиране на кортикостероидното лечение. При нужда се прилагат имunosупресори – Imuran, Cyclophosphamide. Алтернативни варианти са Vincristine, Vinblastine, Danazol, плазмафереза и др. Приложението на имуноглобулини венозно (400 mg/kg дневно за 5 дни) удължава еритроцитната преживяемост поради временно насищане на макрофагиалните Fc рецептори. Нов подход е приложението на моноклонално антитяло - анти-CD20 Rituximab (Mabthera). При болни с неовладяем консервативно имуноен конфликт е показана спленектомия (главно при топлинна ИХА). При 50%-60% от пациентите спленектомията има отчетлив начален ефект. Заместващото лечение с Eг концентрат се допуска само при много тежък и неовладяващ се анемичен синдром, застрашаващ живота на болния. При студова ИХА и пароксизмална студова хемоглобинурия температурата на трансфузията Eг концентрат трябва да е 37°C. Дори при оптимално темперирание до 50% от трансфузираните Eг могат да бъдат разрушени от антителата на пациента.

При съмнение за лекарство-индуцирана хемолиза всички възможни медикации трябва да се преустановят. Често това е достатъчно за самоограничаване и преустановяване на хемолизата. При нужда трансфузия на Eг концентрат. Приложението на кортикостероиди е със спорна ефективност.

Малигнени Хемопатии Миелодиспластични синдроми Бластни левкози

МАЛИГНЕНИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Според засегнатата клетъчна линия на хемопоезата злокачествените хематологични заболявания се разделят на две големи групи: миелопролиферативни (МПЗ) и лимфопрлиферативни.

Патогенеза.

Първа фаза. Малигнените заболявания (не само хематологични) все повече се възприемат като генетични заболявания. Възникват соматични мутации (най-често транслокации, по-рядко делеции и инверсии), които водят до активиране на определени гени (протоонкогени) или до образуване на нови гени (онкогени), инактивиране на тумор-супресорни гени, нарушена

апоптоза и производство на патологични цитокини (онкопротеини), инициращи формиране на малигнен клетъчен клон.

Забележка: Налага се разбирането, че единична мутация не е достатъчна за възникване на патологичен клетъчен клон. Малигнената клетъчна пролиферация възниква в резултат на взаимодействието на множество мутации в родоначалната туморна клетка.

Обособяват се два класа мутации. Мутации от клас 1 - засягат гените, кодиращи тирозинкиназите, които стимулират растежен фактор-зависимата пролиферация, но оставят диференциацията относително запазена. Тези мутации имат водеща роля при МПЗ. Мутации от клас 2 - пречат или нарушават активността на един или повече транскрипционни фактори, които са необходими за нормалната диференциация. Този клас мутации се установяват при повечето остри левкози. За възникването на острите левкози се допуска, че е необходимо паралелно наличие на мутации от клас 1 и клас 2, които водят едновременно до усилен пролиферация и блокирана диференциация.

Втора фаза. Прогресираща неконтролирана пролиферация на малигнения клетъчен клон под стимулиращото влияние на нормални и патологични цитокини.

Дотук няма клинична и лабораторна изява на заболяването, не е ясна и продължителността на тези две фази.

Трета фаза. Туморната маса на малигнения клетъчен клон достига критична граница (над 10^8 левкозни клетки) – появяват се клиничните и лабораторните симптоми на малигнената хемопатия. При левкозите ангажирането на костния мозък води до стесняване и подтискане на нормалната хемопоеза. Намалява броят на нормалните кръвни клетки в периферната кръв. Разгръщат се клиничните прояви на заболяването.

Обща особеност на малигнените хемопатии е склонността към вторична малигнизация (туморна прогресия) на злокачествения клетъчен клон, при което в хода на своята еволюция (при достатъчна преживяемост) малигнената хемопатия се трансформира в още по-малигнена. Селектира се клетъчен клон, който е терапевтично резистентен. Това се обяснява както с нестабилния геном, склонен спонтанно към нови мутации, така и с мутагенното влияние на прилаганата химио- и лъчетерапия. В хода на

редица малигнени хематологични заболявания възникват и солидни неоплазми (карциноми).

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ (МДС)

Определение. Патологични клонални пролиферации на ранни миелоидни предшественици (според други на хемопоеичната стволова клетка), характеризиращи се с моно-, би- или панцитопения в периферната кръв (рядко с тромбоцитоза) и хипер- или нормоцелуларен костен мозък (рядко – хипопластен) с нарушено съзряване на една или повече клетъчни редици и с различен риск от трансформация в бластна левкоза.

Разпространение. Честота 3 до 4 на 100 000 души годишно. Боледуват главно хора от третата възраст (средна възраст 69 години). Заболяването зачестява с напредване на възрастта от 0,5 на 100 000 под 50 години до 89 на 100 000 души годишно над 80 години. Рядко при деца и млади хора. Почесто при мъжете.

Етиология и патогенеза. Етиологията е неясна. Рискови фактори: напреднала възраст, предшестваща лъчетерапия и/или цитостазно лечение (алкилиращи агенти – Chlorambucil, Cyclophosphamide, пик – 4-10 години след прилагането им; или епиподофилотоксини – Etoposide, Teniposide, пик – след 5 години), продължителен контакт с бензол и други органични разтворители.

Възникват мутации в ранните миелоидни прогенитори, които водят до неефективна хемопоеза. Много клетки-предшественици загиват преждевременно, други продуцират клетъчни линии с диспластични промени. Диспластичните зрели клетки в периферната кръв имат скъсена преживяемост и функционална недостатъчност.

Класификация. МДС включват повечето от т. нар. "предлевкозни състояния" – разностепенни нарушения на хемопоезата с повишен риск от трансформация в бластна левкоза. Според FАВ (Френско-американско-британската) класификация от 1982 год. има пет вида МДС: рефрактерна анемия (РА), рефрактерна анемия с ринг-сидеробласти (*ринг-сидеробласти се наричат сидеробластите с повече от 3 желязосъдържащи гранули в цитоплазмата*) (РАРС), рефрактерна анемия с излишък на бласти (РАИБ),

рефрактерна анемия с излишък на бласти в трансформация (РАИБ-т) и хронична миело-моноцитна левкоза (ХММЛ).

Различният риск от бластна трансформация позволява разграничаването на МДС на "факултативни предлевкози" – РА и РАРС и "облигатни предлевкози" или "олигобластни левкози" – РАИБ, РАИБ-т, ХММЛ. РА и РАРС са клонална пролиферация на костномозъчни стволови клетки/или на миелоидни прогенитори без бласти в периферната кръв и под 5% бласти в костния мозък. РАИБ, РАИБ-т, ХММЛ са клонални пролиферации на костномозъчни стволови клетки/или на миелоидни прогенитори с повече от 5% бластни клетки в костния мозък и отсъствие или разностепенно наличие на бластни клетки в периферната кръв.

От 2008 год. Световната Здравна Организация (СЗО) въведе нова по-детайлна класификация на МДС.

МДС се разделят още на първични (възникнали *de novo*) и вторични (главно след химио- и /или лъчетерапия на малигнени заболявания, вкл. хемопатии).

Клинична картина. Част от болните са асимптомни. При повечето повод за диагностициране са проявите на разностепенен анемичен синдром (над 80%). Чести инфекции, понякога петехиално-петнист тип хеморагична диатеза. Рядко прояви на хиперметаболически синдром (фебрилитет, консумативен синдром, обилно потене). При по-дълга преживяемост – прогресираща посттрасфузионна вторична хемосидероза. При прегледа често се установява спленомегалия.

Лабораторни промени. Анемията е макро- или нормоцитна. Тя е самостоятелна или в комбинация с левкопения и/или тромбоцитопения. В 50%-60% – левкопения с неутропения (при ХММЛ – левкоцитоза с абсолютна моноцитоза). Тромбоцитопения – при 40%-60%. Изолирана тромбоцитопения се среща много рядко. Тромбоцитоза при 5q- синдром. В периферната кръв се установяват диспластични неутрофили, главно хипосегментирани, често еритробласти.

Клиничните прояви са следствие не само на съответната цитопения, но и на функционалните нарушения в трите клетъчни линии (дори когато са с нормален брой). Еритроцитите са със скъсена продължителност на живот, тромбоцитите и гранулоцитите са функционално непълноценни.

Серумното желязо най-често е повишено, ТЖСК е нормален или понижен. Цитогенетични аномалии се установяват в 40%-70% от първичните и в 80%-90% от вторичните МДС. Най-честите са: 5q-, 7q-, 5-, 7-, 8+, 20q- и др.

В костномозъчния аспират се установяват: повишена или нормална клетъчност (рядко хипопластен костен мозък), мегалобластна еритропоеза, нарушено съзряване на гранулопоезата с доминиране на по-младите фази, диспластични мегакариоцити (главно микроформи), различен процент бластни клетки (до 30% по FAB, до 20% по СЗО класификация), разраснала моноцитна редица при ХММЛ. Диагнозата се подкрепя с трепанобиопсия.

Диференциална диагноза. Прави се с всички хематологични заболявания или синдроми, протичащи с моно-, би- или панцитопения, моноцитоза и спленомегалия.

Лечение и прогноза. Прилагат се Ег и Тг концентрат, растежни фактори (Еро, G-CSF), железен хелатор. При РАИБ, РАИБ-т, ХММЛ – моно- или полихимиотерапия, костномозъчна трансплантация. Независимо от вида си, МДС са нелечими хемопатии и дори да не трансформират в миелобластна левкоза, завършват фатално поради инфекция, хеморагия или вторична хемосидероза. По-кратка е преживяемостта при вторичните МДС. При бластна трансформация обикновено терапевтичният отговор е лош и преживяемостта е само няколко месеца.

ОСТРА ЛЕВКОЗА (ОЛ)

(LEUCOSIS ACUTA)

Определение. Малигна моно- (рядко би-) клонална пролиферация на ранни прогенитори на миело- или лимфопоезата. Беше доказано, че заболяването има дълъг латентен и безсимптомен период преди "острата" изява. Затова все повече се предпочита названието **БЛАСТНА ЛЕВКОЗА**, което е по-адекватно на същността на заболяването – хроничен матурационен дефект с пролиферация на бластни (незрели) клетки от съответната клетъчна линия. Термините левкоза и левкемия са синоними.

Разпространение. Острите нелимфобластни/миелобластни левкози (ОМЛ) се срещат предимно при възрастни (85%-90% от всички случаи) с честота 3 на 100 000 души годишно. Зачестяват с възрастта – под 1 на 100 000 при възраст под 30 години до 15 на 100 000 при хора над 80 години. Средната възраст е 64 години. Годишната смъртност от тях в САЩ е 2,2 на 100 000. Острите лимфобластни левкози (ОЛЛ) засягат предимно детската възраст – 75% от пациентите са на възраст под 15 години. ОЛЛ са 20%-25% от всички малигнени заболявания в детска възраст и са най-честото малигнено заболяване в тази възрастова група. Честотата им при децата е 4,8 на 100 000 души годишно (най-често между 2 и 10 години, максимум при 3 - 5-годишна възраст), а при възрастните – 1,1 на 100 000 души годишно (пик между 15-24 години и в напреднала възраст над 80 години). И двата вида ОЛ засягат малко по-често мъжкия пол.

Етиология. Основно значение се отдава на клетъчните онкогени и хромозомните аномалии. Точният молекулярен произход е неизвестен. При ОМЛ известните рискови фактори са: 1. Околна среда – бензол и производни, хербициди, етиленови оксиди; йонизираща радиация (по-висока честота при преживелите атомните бомбардировки в Япония, 5 пъти по-висока честота при пациенти с болест на Бехтерев, лекувани с лъчетерапия на гръбначен стълб в периода 1935-1954 год.). Малко по-често боледуват пушачите. 2. Вродени заболявания: синдром на Down (тризомия 21), синдром на Bloom, анемия на Fanconi, атаксия телеангиектазия, синдром на Kostmann, синдром на Klinefelter. 3. Миелопролиферативните заболявания, МДС, костномозъчната аплазия и пароксизмалната нощна хемоглобинурия могат да прогресират до ОЛ. 4. Терапията при малигноми: Алкилиращи агенти като Cyclophosphamide, Chlorambucil, Melphalan, Busulfan и др. (Левкемогенезата преминава през МДС и след 3 до 10-годишен период се развива ОМЛ; асоциират се с делеции на хромозоми 5 и 7 и множествени цитогенетични промени); Топоизомераза II инхибитори – епиподофилотоксини, напр. Etoposide, Teniposide; както и Doxorubicine (Липсва предшестваща МДС, по-къс латентен период; чести цитогенетични промени, засягащи дългото рамо на хромозома 11 – 11q, най-често водят до M₄ и M₅ ОМЛ); Лъчетерапия (самостоятелно или в комбинация с химиотерапия). 5. Фамилност (по-висока честота при еднояйчни близнаци). При ОЛЛ известните рискови фактори са: 1. Вродени заболявания (синдром на Down – 20 пъти по-висок риск и др.). 2. Наследствено предразположение (кръвни родственици от първо коляно – братя и сестри на болни с ОЛЛ имат 4 пъти по-висок риск; монозиготен/еднояйчен близнак на пациент с ОЛЛ е

с 20% по-висок риск за развитие на ОЛЛ). 3. Вирусни инфекции (вирус на Epstein-Barr – при част от mature B cell ОЛЛ и др.). Важно значение се отдава на вродения или придобит имунен дефицит. В същото време при повечето пациенти с ОЛ не се установява наличие на рискови фактори.

Патогенеза. Патофизиологичните механизми са множествени, действат заедно и вероятно са различни при различните типове ОЛ. Заболяването се причинява от придобити соматични мутации. Най-често това са мутации от клас 2. Те увреждат функцията на транскрипционните фактори, които са необходими за нормалната диференциация на хемопоезичните прогенитори. В едни случаи мутациите предизвикват хромозомни реаранжирания, при които се създават нови фузионни онкогени, в други - патогенните генетични аномалии са по-финни точкови мутации или делеции. Ретроспективни изследвания на кръвни проби от новородени с използване на PCR метод показват, че редица мутации на транскрипционни фактори са представени още при раждането на деца, които развиват ОЛ 10-12 години по-късно. Изглежда и при ОЛ има дълъг продромален период по време на който „прелевкемичните“ клонове, възникнали от инициална мутация/мутации в ген на транскрипционен фактор трябва да добият нови соматични мутации за пълно разгръщане на болестта. Тези данни подкрепят хипотезата, според която за развитието на ОЛ са необходими поне две последователни или едновременни събития – клас 1 мутация, която патологично повишава пролиферацията и клас 2 мутация в транскрипционен фактор, която блокира диференциацията. Мутациите от клас 1 при част от ОЛ водят до формиране на онкогени, кодиращи онкопротеини с тирозинкиназна активност. Тези мутации доминират в генезата на МПЗ. Вероятно при различните видове ОЛ участват различни комбинации на мутации от двата класа. Допуска се и поява на допълнителни мутации в тумор-супресорни гени. Характеристиката на клетъчния геном при ОЛ има водеща роля за прогнозата на конкретния случай и често предсказва изхода от конвенционалното лечение. От друга страна мутиралите протеини са прицел на модерната и бързо развиваща се таргетна терапия.

Класификация. Острите левкози се класифицират според критериите на FAB-класификация (1982 год.). Тя ги разделя на две големи групи: миелоидни (нелимфобластни) и лимфобластни.

Клетъчни варианти на острата миелоидна левкоза: M_0 – недиференцирана, M_1 – миелобластна без матурация, M_2 – миелобластна с матурация, M_3 – промиелоцитна, M_4 – миело-моноцитна, M_5 – монобластна, M_6 – еритробластна, M_7 – мегакариобластна.

Клетъчни варианти на острата лимфобластна левкоза: L_1 – доминират малки бластни клетки, L_2 – доминират големи бластни клетки, L_3 – бластни клетки с базофилна (синя) вакуолизирана цитоплазма. L_1 е най-честият, а L_3 – най-редкият и най-малигненият клетъчен вариант. ОЛЛ е малигнена клонална пролиферация на лимфоидната прекурсорна клетка. Съществува и класификация, която се базира на имунофенотипната, цитохимичната и цитогенетичната характеристика на лимфобластите. В повечето случаи малигнените клетки са различно ранни предшественици на В-лимфоцитите, по-рядко на Т-лимфоцитите. В-ОЛЛ е най-честият тип ОЛЛ. Пикът на честотата е около 3-годишна възраст, когато е и максимумът на костномозъчна продукция на В-лимфоцити през индивидуалното развитие. Т-ОЛЛ е около 15% от всички ОЛЛ. Пикът ѝ е към 15-годишна възраст, което съвпада с времето, когато тимусът достига най-големия си размер. ОЛЛ е най-честа в детска възраст (главно L_1), намалява след втората декада. След 40-годишна възраст започва бавно да нараства (главно L_2), без да достига честотата в детска възраст. Заболяването има различна характеристика при децата и при възрастните.

През 2008 год. СЗО предложи нови по-детайлни класификации на миело- и лимфобластните ОЛ.

Клинична картина. Клиничната изява варира от липса на ясни оплаквания до много тежко състояние. Причина за клиничните синдроми е костномозъчната и органната инфилтрация от левкозни бластни клетки, която според степента си води до анемичен синдром, фебрилно-интоксикационен синдром (от инфекция, от специфична левкозна температура), хеморагична диатеза (най-често от тромбоцитопения), сравнително рядко – артралгия и осалгия (от инфилтрация в синовия и периост). Прояви на левкостаза и хипервискозитет се установяват най-често при левкоцитен брой над $50 \times 10^9/l$, още по-вероятно над $100 \times 10^9/l$: Церебралната левкостаза се изявява с главоболие, обърканост, нарушен визус. Белодробната левкостаза може да причини задух, хрипова находка и белодробни инфилтрати. Възможни са прояви на нарушена функция и на други органи (бъбреци, черен дроб и др.). Левкостазата е по-честа при ОМЛ,

отколкото при ОЛЛ. Това се обяснява с по-големия размер на бластите и експресията на адхезионни протеини при ОМЛ. Някои варианти на острата левкоза имат особености в клиничната си изява. М₃ (остра промиелоцитна левкоза) – протича с прояви на дисеминирана интравазална коагулация (с характеристика на подостър или хроничен ДИК синдром). Причината са прокоагуланти, освобождавани от абнормните гранули в бластните клетки. Често дебютира с панцитопения. М₅ (остра моноцитонидна левкоза) – има подчертана склонност към инфилтриране на меките тъкани. Типична проява е хипертрофичният гингивит, по-рядко левкемиди (кожни инфилтрати от бластни клетки). Първичното засягане на ЦНС при ОМЛ е рядко, но се среща главно при М₅. М₇ (остра мегакариобластна левкоза) често протича с панцитопения и костномозъчна фиброза. Поради това понякога се нарича "остра миелофиброза". Т-ОЛЛ се асоциира с хиперлевкоцитоза, манифестна периферна и медиастинална лимфаденомегалия, плеврални изливи, спленомегалия. При ОЛЛ по-често има първично ангажиране на ЦНС (5%) с оплаквания, свързани с повишено интракраниално налягане: главоболие, гадене, повръщане или пареза на черепно-мозъчни нерви. При 2% до 5% има първично ангажиране на тестиси, очи, кожа, бъбреци, млечни жлези, яйчници, penis с приапизъм и др. При ОЛЛ със зрели В-клетки са възможни гастроинтестинални прояви и абдоминална болка от ангажиране на Паеровите плаки (Peuer patch). Пациентите с Т-клетъчна ОЛЛ често имат медиастинална туморна маса.

Рядко пациентите с ОМЛ може да развият изолирано екстремедуларно засягане (напр. в бял дроб) без ангажиране на костен мозък и периферна кръв. Тези солидни тумори от левкемични бласти са известни като хлороми, гранулоцитни саркоми или миелобластоми. Диагностицирането им е трудно, рядко се мисли за малигнена хемопатия. Често единствените оплаквания са неясно фебрилно състояние и астено-адинамия. Без терапия за седмици до месеци ОМЛ ангажира костния мозък и периферната кръв. Често клетъчният субстрат е на М₅ ОМЛ.

Лабораторни промени. Винаги се установяват разностепенна нормоцитна анемия и тромбоцитопения. По-често левкоцитният брой е повишен (рядко над $200 \times 10^9/l$), може да е нормален, нерядко е намален. Високият левкоцитен брой (над $100 \times 10^9/l$) е неблагоприятен прогностичен белег. В диференциалното броене обикновено се установяват различен процент атипични бластни клетки (наричани още парабласти), но понякога може и да липсват в периферната кръв. Миелограма: Разностепенна

костномозъчна инфилтрация от левкозни бластни клетки. Бластните клетки са по-големи от нормалните си еквиваленти, с по-широка цитоплазма, голямо ядро с рехав хроматин, с единични или множество нуклеоли. Лимфобластите са с по-високо съотношение ядро:цитоплазма и по-малко видими нуклеоли. Прави впечатление клетъчният полиморфизъм на бластната популация. Морфологичното разграничаване на миело- и лимфобласти понякога е трудно. Патогномонична находка в цитоплазмата при M_3 клетъчен вариант са т.нар. Ауерови пръчици (Auer rods) – групирани линейни агрегати от първични цитоплазмени гранули. Много по-рядко може да се видят и при други ОМЛ.

Със специални оцветявания (цитохимия) на периферна кръв и костен мозък се постига разграничаване на ОМЛ от ОЛЛ, както и ориентиране за конкретния клетъчен вариант. При ОМЛ бластите са положителни за миелопероксидаза – това оцветяване е негативно при ОЛЛ, но и при M_0 , нерядко при M_1 . При моноцитните варианти M_4 и M_5 се позитивира оцветяване на бластите за неспецифична естераза. При Т-ОЛЛ клетките са позитивни за кисела фосфатаза, докато при В-вариантите са отрицателни.

Важна роля за диагнозата има цитогенетичното изследване на костен мозък. Ако бъдат установени хромозомните аномалии в левкозните клетки, те допринасят за уточняване на клетъчния вариант. Някои от хромозомните аномалии са патогномонични: $t(8; 21)$ за M_2 , $t(15; 17)$ за M_3 . Еозинофилният вариант на M_4 (с над 5% абнормни Ео в костния мозък) е характерен с $inv16$, M_5 се асоциира с абнормности в дългото рамо на хромозома 11 ($11q$). Някои цитогенетични аномалии се установяват както при ОМЛ, така и при ОЛЛ. $t(9; 22)$ с Филадельфийска хромозома ($22q-$) се доказва при 25%-30% от ОЛЛ при възрастни и под 5% при ОМЛ. При ОЛЛ се установяват и други хромозомни аномалии: $t(12; 21)$ – при 25% от ОЛЛ при деца; $t(8; 14)$, $t(8; 22)$ и $t(2; 8)$ при mature В-cells (Burkitt-like) ОЛЛ, $11q23$ – при 70% от детската ОЛЛ, $14q11$ и $7q35$ при Т-ОЛЛ.

С добра прогноза са ОМЛ с $t(8; 21)$, $inv16$, $t(15; 17)$, а с лоша прогноза тези с -5 , -7 , $+8$, $11q23$, $20q-$ и др. При ОЛЛ с най-неблагоприятна прогноза са пациентите с $t(8; 22)$, с неблагоприятна при $11q23$, стандартен е рискът при $t(12; 21)$ и тризомия 4/10/17.

В съвременната хематология водещо значение за диагностиката на острата левкоза има имунофенотипизирането на бластните клетки. За

анализ се изпращат проби от периферна кръв и костен мозък, евентуално и от ликвор. При ОМЛ левкозните клетки имат по повърхността си миелоидни антигени – главните миелоидни маркери CD13 и CD33, както и CD117 са обикновено положителни. CD14 експресия показва моноцитοидна диференциация, докато наличието на CD34 показва особено незрял клетъчен състав. Като stem cell маркер CD34 може да се експресира върху повърхността и на лимфоидните бласти. При възрастните 70% от ОЛЛ е левкемия на precursor B-cells. Тези бласти експресират CD10, CD19, HLA-DR, TdT+. 25% от възрастните пациенти с ОЛЛ имат T-cells фенотип CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 и CD8. 5% от възрастните с ОЛЛ имат лимфобласти с фенотип на mature B-cells (Burkitt-like) ОЛЛ (CD20, surface-IgM κ или λ+).

Често са повишени пикочната киселина и ЛДХ (особено при ОЛЛ).

Лечение и прогноза. Цел на лечението е постигане на "пълна хематологична ремисия" – под 3% бластни клетки в нормоцелуларен костен мозък при нормална ПКК и диференциално броене (без бласти в периферната кръв) с продължителност минимум 4 седмици. Според вида на бластната левкоза – ОМЛ или ОЛЛ, се прилагат различни цитостазни схеми. *Забележка:* При M_3 на молекулно ниво транслокацията $t(15;17)$ води до формиране на нов фузионен ген (*promyelocytic leukemia protein*) PML-RAR α , кодиращ PML-RAR α онкопротеин. Самостоятелният RAR α (retinoic acid receptor- α) е нормален транскрибционен фактор, който се свързва с друг протеин – RXR. Свързването в норма на витамин А (retinoic acid) с комплекса RAR α /RXR причинява конформационна промяна, която активира функциите на RAR α като транскрибционен фактор. При M_3 PML-RAR α онкопротеинът има нисък афинитет към физиологичните нива на ретиноева киселина и блокира диференциацията. При M_3 вариант лечението започва с Vesanoïd (ATRA – All-trans-retinoic acid). Това е аналог на витамин А, който се свързва с PML-RAR α и деблокира диференциацията на M_3 бластите. За 1 до 2 дни неутрофилният брой нараства. ДИК синдромът изчезва. Тези неутрофили не са здрави клетки, а диференцирано поколение на неопластичните промиелоцити. Тъй като неутрофилите са кратко живеещи и без потенциал за деление последващата, паралелна с ATRA индукционна терапия е много по-ефективна и дава шанс за многогодишни пълни ремисии. Друг по-нов медикамент, специфичен само за M_3 ОМЛ е арсенов триоксид, чийто таргет е отново PML-RAR α .

Началната полицитостазна химиотерапия се нарича "индукция". Тя води до тежка медикаментозна костномозъчна аплазия. Бързата и масивна цитолиза на голямо количество левкемични клетки повишава риска от т.нар. tumor lysis syndrome (рязко повишаване на пикочната киселина до остра бъбречна недостатъчност, повишен К и Р). Особено в този период се налага интензивно лечение с обезлеукоцитени Ег и Тг концентрат, имунни препарати, G-CSF, антибиотици, антимицитици, кръвоспираци и др. По-големият риск от засягане на ЦНС при М₄, М₅ и ОЛЛ изисква профилактично интралумбално приложение на цитостатици. След преодоляване на цитостазната панцитопения и при постигане на пълна ремисия се прави нов полицитостазен курс – т. нар. "консолидация". Индукцията и консолидацията траят поне няколко месеца. Счита се, че при дианостицирането в организма има приблизително 10¹² бласти. Постигането на ремисия е свързано с около 1000 пъти намаляване на бластната популация. Поради остатъчната бластна популация (т. нар. "минимална резидуална болест") се налага последваща "поддържаща" терапия с ежемесечни полицитостазни курсове. На този етап при пациенти на възраст под 40 години след първата пълна ремисия и при наличие на съвместим по HLA система донор – най-често кръвен родственик (брат, сестра), се предпочита алогенна костномозъчна трансплантация (КМТ). Алтернатива е автоложната КМТ на собствени здрави стволови клетки. Приблизително 80%-90% от по-младите пациенти с ОМЛ достигат до пълна ремисия само с химиотерапия. След различно дълъг период при повечето пациенти се развива рецидив. Изходът с втора ремисия е при около 30%. Алогенната КМТ може да повиши този относителен дял до 50%, но главно при по-млади пациенти, при това с HLA подходящ донор. По-възрастните пациенти (над 60 години) понесат по-трудно химиотерапията и пълните ремисии са по-редки и по-кратки. Общата преживяемост при тях остава отчетливо по-малка от тази при по-младите пациенти.

Повечето от децата (до 80%) с ОЛЛ могат да бъдат излекувани с цитостазно лечение. По-лоши са резултатите при бебета и подрастващи. Алогенна и автоложна КМТ се обсъждат при рецидив или за случаи с лоши прогностични фактори и ход. Едва 20% от възрастните с ОЛЛ имат дълга преживяемост. По-лоша е прогнозата при Т-клетъчна и зряла В-клетъчна ОЛЛ, по-благоприятна е при прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ.