

## HEMATOLOGIJA

### ANEMIJE ZBOG POREMEĆAJA METABOLIZMA GVOŽDJA

#### ANEMIJA ZBOG DEFICITA GVOŽDJA (ANAEMIA HYPOSIDEREMICA)

Definicija: Hiposideremijska anemija nastaje zbog deficita gvoždja u organizmu. Deficit gvoždja u organizmu može da nastane usled povećanog gubljenja gvoždja iz organizma, loše apsorpcije gvoždja u crevima, povećanih potreba organizma za gvoždjem i nedovoljnog unošenja gvoždja.

Dijagnoza:

1. Anamnestički podaci.
2. Fizikalni nalaz.
3. Laboratorijska ispitivanja: U perifernoj krvnoj slici postoji anemija sa hipohromijom eritrocita i mikrocitozom. Broj retikulocita je blago povećan ili normalan. MCV je smanjen. Broj leukocita i trombocita je normalan. U kostnoj srži postoji hiperplazija eritrocitne loze eritroblastnog tipa. Koncentracija serumskog gvoždja je smanjena, a TIBC i UIBC su povećani.
4. Ispitivanje gastrointestinalnog trakta.
5. Ispitivanje urogenitalnog trakta.

Lečenje:

1. Preparati gvoždja – peroralni (150- 200 mg dnevno) ili parenteralni.
2. U teškim oblicima transfuzije koncentrovanih eritrocita.
3. Lečenje etiološkog uzroka anemije.

#### ATRANSFERINEMIJA (Atranspherinaemia)

Definicija: Nasledno oboljenje u kome postoji nedostatak transferina u plazmi. Nasledjuje se autosomno recesivno.

Dijagnoza:

1. Laboratoriskim ispitivanjima nalazi se teška anemija, izraženo smanjenje serumskog gvoždja i smanjen TIBC. Količine transferina su veoma male ili nemerljive.

#### IDIOPATSKA PLUĆNA HEMOSIDEROZA (Haemosiderosis pulmonis idiopathica)

Definicija: Glavna odlika ove bolesti je učestalo krvarenje u plućnom parenhimu i gubljenje gvoždja ispljuvkom usled nemogućnosti da se gvoždje iz plućnih makrofaga ponovo iskoristi za sintezu hemoglobina.

Dijagnoza:

1. Laboratorijska ispitivanja pokazuju anemiju zbog deficita gvoždja.
2. Pregled sputuma otkriva veliki broj makrofaga ispunjenih hemosiderinom.
3. Ispitivanje plućne funkcije otkriva znake i opstruktivske i restriktivske insuficijencije pluća.

Lečenje:

1. Lečenje osnovne bolesti je neuspešno.
2. Anemija se leči preparatima gvoždja.

#### SIDEROBLASTNE ANEMIJE (Anaemia sideroblastica)

Definicija: Ove anemije čini heterogena grupa poremećaja čija je glavna karakteristika nakupljanje gvoždja u perinuklearnim mitohondrijama eritroblastu u kostnoj srži, smanjenje sinteze hemoglobina i nagomilavanje Fe u tkivima. Glavna karakteristika je nagomilavanje Fe u obliku prstena oko jedra eritroblastu po kome su ti eritroblasti dobili naziv "ring" sideroblasti. Glavna karakteristika ovih anemija je da i pored povećane količine Fe, postoji hipohromija eritrocita jer se Fe ne koristi dovoljno za sintezu hema.

Sideroblastne anemije su nasledne i stečene (primarne-idiopatske pripadaju mijelodisplaznim sindromima i sekundarne-izavane lekovima, alkoholom, u drugim bolestima).

#### MEGALOBLASTNE ANEMIJE (ANAEMIA MEGALOBLASTICA)

Definicija: Megaloblastne anemije nastaju zbog poremećaja sinteze DNK za koju je potreban vitamin B12 i folna kiselina. Naziv su dobile prema megaloblastima, abnormalnim eritroblastima koji su tipični za ovaj oblik anemije. Megaloblastne ćelije podležu ubrzanoj razgradnji u kostnoj srži, što dovodi do inefektivne eritrocitopoeze. Pored eritrocitne loze, promenjene su i ostale krvne loze, pa čak i ostala tkiva.

Etiološka klasifikacija megaloblastnih anemija:

1. Deficit vitamina B12
2. Deficit folne kiseline
3. Ostali uzroci

#### PERNICIOZNA ANEMIJA (Anaemia pernicioza)

Definicija: Perniciozna anemija nastaje zbog deficita vitamina B12, odnosno poremećene apsorpcije vitamina B12, što je posledica nedostatka unutrašnjeg faktora (IF).

Dijagnoza:

1. Anamnestički podaci.
2. Fizikalni nalaz.

3. Laboratorijska ispitivanja: U perifernoj krvnoj slici postoji anemija, sa megalocitima, izraženom anizocitozom i poikilocitozom. MCV je povišen (preko 100 fl). Broj retikulocita je snižen ili normalan. Broj leukocita je umereno snižen sa prisustvom hipersegmentiranih granulocita. Broj trombocita je umereno snižen. Kostna srž je hipercelularna, sa hiperplazijom eritrocitne loze megaloblastnog tipa. U granulocitnoj lozi prisutni su džinovski metamijelociti i hipersegmentirani granulociti. U Mk lozi prisutni su hiperploidni megakariociti. Sideroblasti u srži povećani su i do 100%. U serumu je snižena koncentracija vitamina B12. Gvoždje u serumu je povišeno sa povećanim stepenom zasićenja transferina 70-100%.  
Zbog neefektivne eritrocitopoeze povećan je indirektni bilirubin, LDH u serumu, kao i urobilinogen u urinu.  
U serumu većine bolesnika mogu se dokazati antiparijetalna antitela.
4. Gastroskopski pregled otkriva atrofični gastritis, što se potvrđuje i histopatološkim pregledom sluzokože želuca uzete biopsijom. Želudačna sekrecija je smanjena, slobodna hlorovodonična kiselina u želudačnom soku nedostaje i posle stimulacije histaminom.
5. Poremećena resorpcija vitamina B12 dokazuje se Schillingovim testom, pomoću obeleženog vitamina B12 radioaktivnim kobaltom. Bolesnici sa pernicioznom anemijom izlučuju mokraćom manje od 8% oralno unete doze obeleženog vitamina.
6. Terapijski odgovor na vitamina B12: nakon primene vitamina B12 vrednosti bilirubina, Fe i LDH se brzo normalizuju, a kostna srž postaje normoblastična. Porast broja retikulocita, tkz. retikulocitna kriza registruje se 4-7 dana nakon aplikacije vitamina.

Lečenje:

1. Parenteralna primena vitamina B12 u dozi 1000 mikrograma i.m. dnevno 7-10 dana, zatim ista doza jedanput nedeljno do normalizacije krvne slike, zatim ista doza jedanput mesečno doživotno.
2. Ako postoji i deficit gvoždja primenjuju se i preparati gvoždja.
3. U teškim oblicima anemije (Hb ispod 50g/l) indikovane su transfuzije koncentrovanih eritrocita.

Megaloblastna anemija zbog gastrektomije

1. Lečenje je kao u pernicioznoj anemiji.

Megaloblastna anemija u sindromu loše apsorpcije

1. Lečenje je kao u pernicioznoj anemiji.

**MEGALOBLASTNA ANEMIJA USLED NEDOSTATKA FOLNE KISELINE**

Megaloblastna anemija usled nedostatka folne kiseline može nastati zbog neadekvatnog unosa (alkoholizam, dijeta), povećane potrošnje (trudnoća, hronična hemolizna anemija, u fazi rasta kod dece, hemodijaliza), malapsorpcije i dejstva pojedinih lekova (metotreksat).

1. Preparati folne kiseline – peroralni – 1-5mg dnevno (dužina lečenja zavisi od uzroka koji je doveo do anemije).
2. U drugom i trećem trimestru trudnoće pored preparata Fe treba dati i folnu kiselinu.

## HEMOLIZNE ANEMIJE (ANAEMIAE HAEMOLYTICAE)

Definicija: Hemolizne anemije nastaju zbog skraćenja veka eritrocita; laboratorijski se odlikuju znacima povećane razgradnje eritrocita i kompenzatornog odgovora kostne srži. Razgradnjom eritrocita razgrađuje se hemoglobin, pri čemu nastaje povećana koncentracija bilirubina u krvi (indirektnog), povećano izlučivanje urobilinogena urinom i stolicom,, uz pojavu ikterusa, sniženje haptoglobina i pojavu hemoglobinurije. Izrazita hemoglobinurija može dovesti do pojave oligurije, anurije i akutne bubrežne insuficijencije; a povećano izlučivanje bilirubina preko žuči dovodi do stvaranja bilirubinskih kamenaca u žučnoj kesi i žučnim putevima. Kompenzatorni odgovor na hemolizu je povećana eritrocitopoeza u kostnoj srži, koja se karakteriše hiperplazijom eritrocitne loze u kostnoj srži, povećanim brojem retikulocita i pojavom eritroblasta u perifernoj krvi.

Podela hemoliznih anemija:

### Nasledne hemolizne anemije

Poremećaj membrane eritrocita

- Hereditarna sferocitoza
- Hereditarna eliptocitoza
- Hereditarna stomatocitoza
- Hereditarna akantocitoza

Poremećaj eritrocitnih enzima

- Deficit enzima G6PD
- Deficit enzima piruvat kinaze

Poremećaj sastava i sinteze hemoglobina

- Talasemije
- Porfirije
- Hemoglobin S, C, D
- Nestabilni hemoglobini

### Stečene hemolizne anemije

Imune hemolizne anemije

- Izoimune hemolizne anemije
- Autoimune hemolizne anemije izazvane ili toplim ili hladnim antitelima

Hemolizne anemije izazvane mikroorganizmima

Hemolizne anemije izazvane fizičkim činiocima  
Hemolizne anemije izazvane hemijskim jedinjenjima i lekovima  
Mehanički uzrokovane hemolizne anemije  
Paroksizmalna noćna hemoglobinurija

## NASLEDNE HEMOLIZNE ANEMIJE

### NASLEDNA SFEROCITOZA (Spherocytosis hereditaria)

Dijagnoza:

1. Klinička slika
2. Laboratorijska ispitivanja: U krvnoj slici registruje se anemija različitog stepena, retikulocitoza, nalaz mikrosferocita u razmazu periferne krvi. Pregled kostne srži pokazuje hiperplaziju eritrocitne lože. Test osmotske hemolize eritrocita je pozitivan. Ispitivanje veka eritrocita pomoću radioaktivnog hroma pokazuje izraženo i umereno skraćenje, a slezina se identifikuje kao mesto razgradnje eritrocita.

Lečenje:

1. Splenektomija je izbor lečenja.

### NASLEDNA ELIPTOCITOZA (Eliptocytosis hereditaria)

Dijagnoza:

1. Nalaz eliptocita u razmazu periferne krvi koji čine 20-90% eritrocita.

Lečenje:

1. Kod većine bolesnika bolest protiče asimptomatski, pa je ne treba lečiti.
2. Drugim bolesnicima potrebno je uraditi splenektomiju.

### DREPANOCITOZA (BOLEST I ANEMIJA SRPASTIH ERITROCITA)

1. Profilaksa malarije u endemičnim krajevima, polivalentna antistreptokokna vakcina i profilaksna primena penicilina u malaričnim krajevima.
2. Hidracija, primena kiseonika, analgetici u slučaju akutne bolne krize.
3. Transfuzije eritrocita indikovane su samo kod bolesnika sa težom formom anemije ili kod bolesnika kod kojih je indikovana hirurška intervencija.
4. Genetsko savetovanje, antenatalna dijagnostika, prekid trudnoće sa plodom koji ima gensku konstituciju HbSS.

### BETA- TALASEMIJE

1. Lečenje je potporno.
2. Splenektomija je indikovana u bolesnika sa izraženom sekvestracijom eritrocita u slezini.

3. Helacija gvoždja je obavezna kontinuiranim subkutanim davanjem desferioksamina.
4. Genetsko savetovanje, antenatalna dijagnostika.
5. Genska terapija.

#### HEMOLIZNA ANEMIJA ZBOG DEFICITA DEHIDROGENAZE GLIKOZO-6-FOSFATA

Dijagnoza:

1. Test za dokazivanje deficita G6PD.

Lečenje:

2. Kod većine bolesnika lečenje nije potrebno, izbegavati oksidacijske lekove.
3. Kod bolesnika sa favizmom izbegavati unošenje fava pasulja.
4. U oblicima gde se javljaju hemolizne krize treba primeniti transfuzije eritrocita.

#### NASLEDNA METHEMOGLOBINEMIJA (DEFICIT METHEMOGLOBIN-REDUKTAZE), STEČENA METHEMOGLOBINEMIJA

Lečenje:

1. Metilensko plavo 100-300 mg/dan ili askorbinska kiselina 300-500 mg/dan.
2. Stečene methemoglobinemije (izloženost toksinima ili lekovima) leče se parenteralnom primenom metilenskog plavog u dozi od 2 mg/kg t.m. višekratno.

#### STEČENE HEMOLIZNE ANEMIJE

##### POSTTRANSFUZIJSKE HEMOLIZNE REAKCIJE (Izoimune hemolizne anemije)

1. Suzbijanje šoka.
2. Primena antihistaminika.
3. U slučaju ispoljavanja akutne bubrežne insuficijencije indikovana je hemodijaliza.
4. Lečenje DIK-a.

##### AUTOIMUNE HEMOLIZNE ANEMIJE S TOPLIM ANTITELIMA (AIHA)

Dijagnoza:

1. Klinička slika.
2. Laboratorijska ispitivanja: Nalaz anemije, retikocitoze, nekonjugovane hiperbilirubinemije, uz utrošen haptoglobin. Coombsov test je pozitivan.

Lečenje:

1. Kortikosteroidi.

2. Imunosupresivni lekovi.
3. Imunoglobulini.
4. Plazmafereza.
5. Splenektomija.

#### AUTOIMUNE HEMOLIZNE ANEMIJE S HLADNIM ANTITELIMA

Dijagnoza:

1. Klinička slika.
2. Laboratorijski znaci hemolize i serološko dokazivanje hladnih aglutinina klase IgG ili IgM u titru većem od 1:1000.

Lečenje:

1. Plazmafereza (terapija izbora).
2. Imunosupresivna terapija ne daje zadovoljavajući efekat.
3. Lečenje osnovne bolesti.

#### HEMOLIZNE ANEMIJE IZAZVANE MIKROORGANIZMIMA

1. Lečenje infekcije.

#### HEMOLIZNE ANEMIJE IZAZVANE FIZIČKIM ČINILOCIMA

1. Suzbijanje šoka.
2. Lečenje opekotina.

#### HEMOLIZNE ANEMIJE IZAZVANE HEMIJSKIM JEDINJENJIMA I LEKOVIMA

1. Prekidanje primene leka koji je doveo do hemolize.

#### MEHANIČKE HEMOLIZNE ANEMIJE

1. Hemolizne anemije posle ugradnje veštačke valvule- praćenje bolesnika i u slučaju pogoršanja anemije potrebno je razmotriti odluku o reintervenciji srčane mane.
2. Hemolizne anemije zbog bolesti krvnih sudova- lečenje osnovne bolesti.

#### ANEMIJE U HRONIČNIM BOLESTIMA

#### ANEMIJA U HRONIČNOJ BUBREŽNOJ INSUFICIJENCIJI

Lečenje:

1. Supstitucija transfuzijama eritrocita.
2. Nadoknada eventualnog deficita Fe i folne kiseline.
3. Svim bolesnicima na dijalizi davati folnu kiselinu.

4. Androgeni dovode do povećanja produkcije eritrocita i poboljšanja anemije u HBI, međutim neželjena dejstva- retencija vode, hirzutizam, infekcije kože i dr. ograničavaju njihovu primenu.
5. Najracionalniji pristup lečenju anemije u HBI je supstitucijska primena eritropoetina. Terapija eritropoetinom se započinje dozom od 50 do 100 U/kg tel. težine tri puta nedeljno iv. ili sc., s ciljem postizanja i održavanja vrednosti hematokrita od 32 do 38%, što se postiže do 10 nedelja od početka lečenja, nakon čega se doza eritropoetina može smanjiti na dozu održavanja od 50 U/kg tri puta nedeljno. Uz terapiju eritropoetinom potrebna je adekvatna supstitucija Fe za proizvodnju novih eritrocita.

#### ANEMIJA U HIPOPITUITARIZMU

1. Tipičan nalaz je normocitna, normohromna anemija. Anemija se koriguje lečenjem osnovne bolesti.

#### ANEMIJA U HIPOTIREOZI

1. Ako nema deficita Fe, vit. B12 i folne kiseline tipičan nalaz je umerena normocitna, normohromna anemija, ne reaguje na terapiju Fe, vit. B12, ni folnom kiselinom.
2. Češće se nalazi mikrocitna, hipohromna anemija zbog deficita Fe.
3. Makrocitna, megaloblastna anemija zbog deficita vit. B12 ili folne kiseline.

#### ANEMIJA U ADISONOVOJ BOLESTI

1. Nalazi se normocitna, normohromna anemija, lečenje osnovne bolesti.

#### ANEMIJA U HIPOGONADIZMU

1. Lečenje osnovne bolesti.

#### ANEMIJA U DIJABETESU

Anemija u dijabetesu je česta, i uglavnom se može pripisati komplikacijama kao što je deficit Fe u žena, dijabetesna nefropatija, česte infekcije, mikroangiopatska anemija, hemoliza tokom ketoacidoze.

#### ANEMIJA U BOLESTIMA JETRE

1. Normocitna umerena anemija, lečenje osnovne bolesti.

2. Mikrocitna, hipohromna anemija zbog deficita Fe.
3. Makroцитna, megaloplastna anemija zbog deficita vit. B12 ili folne kiseline.

### ANEMIJA U TRUDNOĆI

1. Preparati Fe i folne kiseline, obavezno u poslednjem trimestru trudnoće.

### ANEMIJA U HRONIČNIM BOLESTIMA (hronične infektivne bolesti, hronične zapaljenske neinfektivne bolesti, maligne bolesti)

1. Anemija hronične bolesti je najčešće refraktorna na terapiju Fe, vit. B12 i folnom kiselinom, korekcija anemije zavisi od poboljšanja ili izlječenja osnovne bolesti.
2. Transfuzije eritrocita.
3. Primena eritropoetina u bolesnika koji zahtevaju transfuzije eritrocita, i u kojih postoji niska produkcija eritropoetina.

### APLASTIČNA ANEMIJA

#### Dijagnoza:

1. Laboratorijska ispitivanja: U perifernoj krvnoj slici postoji pancitopenija (normocitna anemija, retikulociti su izrazito sniženi ili ih nema, granulocitopenija, trombocitopenija).
2. Punkcija kostne srži: Nalazi se tipična slika aplazije. Pored redukcije svih hematopoetskih loza nalaze se limfociti, retikulum i plazma ćelije.
3. Biopsija kostne srži: osnovni je dijagnostički test aplastične anemije, nalaz odgovara aplaziji kostne srži.

#### Lečenje:

1. U bolesnika sa blagom ili umerenom aplastičnom anemijom primenjuju se androgeni: oksimetolon per os (3-5 mg/kg/dan) ili parenteralno (im. u dozi od 3-5 mg/kg/nedeljno). Neželjena dejstva su virilizacija i oštećenje jetre. Prestanak lečenja dovodi do ponovne pojave aplazije u 30-50% lečenih bolesnika.
2. Teška aplastična anemija leči se imunosupresivnom terapijom: primenom konjskog ili zečijeg antilimfocitnog globulina ili antitimocitnog globulina ili primenom ciklosporina. Ciklosporin se primenjuje per os u dozi od 3 do 7 mg/kg/dan u razdoblju od 4 do 6 meseci.
3. Transplantacija alogene koštane srži: kod bolesnika sa teškom aplastičnom anemijom, u mlađih bolesnika (manje od 40 god.) ako imaju HLA srodnog davaoca terapija izbora je transplantacija. U starijih bolesnika prvo treba pokušati sa imunosupresivnom terapijom, ako se ne postigne povoljan terapijski odgovor lečenje nastaviti transplantacijom.
4. Potporna terapija: transfuzije eritrocita i trombocita (transfuzija koncentrovanih trombocita primenjuje se ako je broj trombocita niži od  $20 \times 10^9/l$ ), kao i primena antibiotika.

## PAROKSIZMALNA NOĆNA HEMOGLOBINURIJA

Definicija: PNH je stečena klonska bolest matične hematopoetske ćelije koju karakteriše preosetljivost na komplement zbog nedostatka glikozilfosfatidilinozitola u membrani hematopoetskih ćelija. Ove promene, pored eritrocita, otkrivene su i u granulocitima, limfocitima, trombocitima. U početnoj fazi bolest se ispoljava hemolitičkom anemijom, a u uznapredovaloj fazi slikom aplastične anemije.

Dijagnostika:

1. Hamov test za dokazivanje osetljivosti eritrocita na komplement.
2. Sukroza test, dokazuje osetljivost eritrocita na komplement.
3. Dokazivanje prisutnosti hemoglobina i hemosiderina u urinu.
4. Snižena je aktivnost holinesteraze u eritrocitima i aktivnost alkalne fosfataze u leukocitima.
5. Simptomi i laboratorijski pokazatelji hronične hemolizne anemije.
6. Sideropenija zbog hroničnog gubitka Fe mokraćom.
7. Ispitivanje funkcije bubrega (zbog hemoglobinurije javlja se i poremećaj funkcije bubrega).

Lečenje:

1. Najčešće je simptomatsko: nadoknada Fe, transfuzije eritrocita, antikoagulantno lečenje tromboze.
2. Kod teške aplastične anemije transplantacija alogene koštane srži.

## NEUTROPENIJA

Definicija: Neutropenija je ukupni broj neutrofilnih granulocita u perifernoj krvi manji od  $1,5 \times 10^9/l$ . Može biti umerena (više od 1), srednje teška (0,5 do 1) i teška (manje od 0,5). Teška neutropenija naziva se agranulocitoza.

Dijagnostika:

1. Kod bolesnika sa teškom neutropenijom i slikom infekcije sprovesti mikrobiološku obradu.
2. Anamnestički podaci, fizikalni nalaz i sprovođenje dijagnostičkih testova radi otkrivanja uzroka neutropenije.
3. Laboratorijska ispitivanja: kompletna krvna slika i biohemijske analize.
4. Punkcija i biopsija koštane srži.
5. Rtg grafija pluća je potrebna kod bolesnika sa znacima infekcije.
6. UZ pregled abdomena.
7. Imunološko ispitivanje (ANA, AMA, reumatoidni faktori i dr.).
8. Virusološke analize.
9. Ako se ne otkrije uzrok neutropenije uraditi test adrenalinom ili glikokortikoidom.

10. U nekim slučajevima treba odrediti dužinu života granulocita radioaktivnim hromom kao i kulturu ćelija koštane srži.

Lečenje: zavisi od uzroka i stepena neutropenije

1. Teške neutropenije sa znacima infekcije treba lečiti primenom antibiotika, najpre empirijski (do pristizanja mikrobioloških nalaza).
2. Imuloški uzrokovane neutropenije mogu se lečiti imunosupresivnim lekovima.
3. Obustaviti lekove za koje je poznato da mogu biti uzrok neutropenije.
4. Kod hipersplenizma lečenje je splenektomija.
5. Granulocitni faktor rasta.

## MIJELODISPLASTIČNI SINDROMI

Definicija: MDS su klonske bolesti koje zahvataju prethodnike (progenitore) svih loza hematopoeze. Karakterišu se refraktarnom anemijom, leukopenijom i trombocitopenijom uz nalaz diseritropoeze, abnormalne granulocitopoeze i atipičnih megakariocita u hiperplastičnoj kostnoj srži.

Dijagnoza:

1. Laboratorijska ispitivanja: U perifernoj krvnoj slici postoji anemija, granulocitopenija i trombocitopenija. MCV je povišen. Nalaz blasta u perifernoj krvi: RA i RARS manje od 1%, RAEB manje od 5%, RAEB-T preko 5%.
2. Biohemijske analize: aktivnost enzima LDH i koncentracija mokraćne kiseline u serumu često su povišene.
3. Razmaz periferne krvi pokazuje morfološke promene jedne ili svih krvnih loza: Eritrociti- makrocitoza, anizopoikilocitoza, bazofilno punktirani eritrociti, retki dakriociti (naročito u hipocelularnom MDS-u), displastični eritroblasti. Granulociti- pseudo "pelger" neutrofili, hipersementovani neutrofili, "ring" neutrofili (sa prstenastim jedrom), agranulisanost. Trombociti- džinovski trombociti, "sivi" (gray) trombociti, mikro trombociti.
4. Pregled aspirata kostne srži: uz standardna bojenja neophodno je bojiti razmaz kostne srži na hemosiderin (koristeći Prusko plavo). Tipičan nalaz je hipercelularna kostna srž, retko se nalazi hipocelularna srž, sa prisutnim morfološkim promenama odnosno kvalitativnim nenormalnostima krvnih loza: Diseritropoeza- eritroidna hiperplazija, "ring" sideroblasti, displastični eritroblasti, megaloblastoza, vakuolizacija citoplazme. Disgranulocitopoeza- promijelociti sa retkim ili odsutnim azurofilnim granulama, hipo ili agranularni mijelociti i neutrofili. Dismegakariocitopoeza- mikromegakariociti, atipične "policistične" forme megakariocita, atipični hipolobulirani megakariociti. Nalaz blasta: RA manje od 5%, RAEB od 5 do 20%, RAEB-T od 20 do 30%.
5. Biopsija kostne srži.
6. UZ pregled abdomena (otkriva splenomegaliju u 50% bolesnika).
7. Citogenetski nalaz, najčešće se otkriva trisomija 8, delecija hromosoma 5,7,9, 20, monosomija 7.

Lečenje:

1. Potporna terapija- transfuzije eritrocita i trombocita, profilaksa infekcije.
2. U slučajevima razvoja hemosideroze potrebno je davati helatore Fe (obično posle 30 – 50 transfuzija eritrocita).
3. Androgeni – Danazol 600mg dnevno.
4. U bolesnika sa trombocitopenijom – kortikosteroidi.
5. Eritropoetin u dozi od 30u/kg do 100 000 dva puta nedeljno.
6. G-CSF u dozi 1 mikrogram/kg dnevno.
7. Retinoična kiselina- ATRA (Vesanoid) u dozi do 100mg/m<sup>2</sup>.
8. Citozin arabinozid (ARA-C), u malim dozama, 20mg/m<sup>2</sup> dnevno.
9. Alogena transplantacija kostne srži, u mlađjih bolesnika.

## PRAVA POLICITEMIJA (PV)

Definicija: PV je hronična mijeloproliferativna bolest u kojoj postoji poremećaj pluripotentne matične ćelije hematopoeze ili zajedničke matične ćelije prethodnika mijeloidnih loza koji vodi povećanom stvaranju eritrocita i u manjoj meri granulocita i trombocita. Glavna osobina bolesti je povećanje mase eritrocita, hemoglobina i hematokrita uz povećanje broja granulocita i trombocita, splenomegaliju i redje hepatomegaliju.

Dijagnoza:

1. Laboratorijski nalazi: U pravoj policitemiji broj eritrocita je izrazito povećan, hemoglobin je visok, hematokrit je visok. Eritrociti su mikrocitne morfologije. Broj leukocita je povećan u 2/3 bolesnika i kreće se od 15-25x10<sup>9</sup>/l. Skor aktivnosti alkalne fosfataze u leukocitima je povećan. Broj trombocita je povećan u preko 50% bolesnika. Trombociti mogu biti i kvalitativno izmenjeni. Vreme krvarenja je često produženo. PV, PTT i fibrinogen su normalni.
2. Vrednosti vitamina B12 u serumu i sposobnost vezivanja tog vitamina u serumu su povećane.
3. Biohemijske analize često pokazuju povećanje uratne kiseline.
4. Zasićenje arterijske krvi kiseonikom je normalno ( za razliku od sekundarnih eritrocitoza).
5. Citološki pregled kostne srži: Pokazuje hipercelularnost sa hiperplazijom sve tri krvne loze, eritrocitne, granulocitne i megakariocitne. Izgled megakariocita je polimorfan sa značajnim varijacijama u veličini – od malih tkz. mikromegakariocita do ogromnih, džinovskih.
6. Histološki pregled kostne srži: Pokazuje hipercelularnost sa trilinejskom hiperplazijom. Karakteristično uvećanje i grupisanje megakariocita i hiperplazija eritrocitne loze sa hiperplastičnim i dilatiranim sinusima su glavne histološke odlike kostne srži u PV.

7. Većina bolesnika ima spontan rast eritroidnih kolonija u kulturi, ovaj test služi za dijagnozu PV.
8. Drugi važan test za dijagnozu bolesti je određivanje nivoa eritropoetina u krvi (moguće je odrediti tehnikom RIA ili ELISA). U pravoj policitemiji eritropoetin u serumu je snižen.
9. U PV mogu se naći citogenetske anomalije, i to na hromosomima 1, 5, 7, 8, 9, 12, 13 i 20.
10. UZ pregled abdomena otkriva splenomegaliju u 70% bolesnika, u manjeg broja bolesnika hepatomegaliju.
11. Za dijagnozu prave policitemije neophodno je određivanje mase eritrocita. Ako u bolesnika ne postoji povećanje mase eritrocita preko 30 ml/kg telesne težine ne može se govoriti o PV.

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze PV:

Polycythaemia Vera Study Group (PVSG):

Veliki kriterijumi :

- A1 Povećana masa eritrocita- muškarci > 36 ml/kgTT, žene > 32 ml/kgTT
- A2 Normalna saturacija arterijske krvi kiseonikom (>92%)
- A3 Splenomegalija

Mali kriterijumi:

- B1 Broj trombocita >  $400 \times 10^9/l$
  - B2 Broj leukocita >  $12 \times 10^9/l$
  - B3 Skor leukocitne alkalne fosfataze > 100 ili povećan nivo B12 (>900pg/ml) ili povećan kapacitet za vezivanje B12 ( 2.200 pg/ml)
- Dijagnoza se smatra postavljenom ako bolesnik ima sva tri velika kriterijuma ili dva velika i bilo koja dva mala kriterijuma.

Lečenje:

1. Flebotomija je osnova lečenja, jednom flebotomijom se uklanja 300-500ml krvi, a vrši se svaki drugi ili treći dan dok hematokrit ne padne na 0,40-0,45/l. Flebotomije mogu dovesti do deficita Fe, ali se njegovo davanje ne preporučuje jer ubrzava eritrocitopoezu.
2. Ako je broj trombocita preko  $400 \times 10^9/l$  treba primeniti i hidroksiureu, može se početi sa 500 mg per os na dan, doza leka se određuje prema broju trombocita koji treba da se održava između 100 –  $400 \times 10^9/l$ , a broj leukocita iznad  $3 \times 10^9/l$ .
3. Ako postoji izražena trombocitoza primenjuje se i anagrelid (4 x 0,5 mg na dan per os) ili
4. Interferon alfa ( 3 miliona jedinica s.c. 3 x nedeljno).
5. U bolesnika kod kojih je potrebno hitno smanjiti broj trombocita treba uraditi trombocitoferezu, a istovremeno dati lekove koji smanjuju stvaranje trombocita.
6. U bolesnika sa prisustvom vaskularnih sindroma primenjuju se i antiagregacioni lekovi.
7. U slučaju hiperurikemije primenjuje se alopurinol.

## AGNOGENA MIJELOIDNA METAPLAZIJA (PRIMARNA MIJELOFIBROZA S MIJELOIDNOM METAPLAZIJOM)

Definicija: Agnogeni mijeloidna metaplazija je klonalno hronično mijeloproliferativno oboljenje koje se karakteriše fibrozom kostne srži, leukoeritroblastozom, dakriocitozom, splenomegalijom, hepatomegalijom i ekstrapomedularnom hematopoezom.

Dijagnoza:

1. Laboratorijski nalazi: U većine bolesnika nalazi se normocitna, normohromna anemija. U razmazu periferne krvi nalazi se anizocitoza, poikilocitoza i eritrociti u obliku suze (dakriociti) kao i eritroblasti. Broj retikulocita je malo povišen, a znatnije ako postoji hemoliza. Autoimuna hemolizna anemija se nalazi kod nekih bolesnika. U većine bolesnika broj leukocita je povećan (umereno povećan i obično ne prelazi  $40 \times 10^9/l$ ), sa prisustvom nezrelih oblika G loze sve do blasta u razmazu periferne krvi. U odmaklim stadijumima bolesti nalazi se leukopenija. Broj trombocita može biti normalan, u trećine bolesnika povećan, a na kraju bolesti u svih bolesnika smanjen. Kvalitativni poremećaji trombocita postoje u većine bolesnika.
2. Punkcija kostne srži je otežana zbog fibroze i obično se ili aspirira mala količina hipocelularne srži ili se srž punkcijom ne može uopšte dobiti.
3. Za dijagnozu bolesti neophodan je histološki pregled kostne srži koji otkriva ili hipercelularnost i različit stepen fibroze ili smanjenu celularnost, veliki broj megakariocita i taloženje retikulina i kolagena.
4. Kod nekih bolesnika postoje poremećaji koagulacije krvi. Zbog smanjenog V faktora koagulacije protrombinsko vreme je produženo, a u malog broja bolesnika prisutni su pokazatelji DIK-a koji ukazuju na postojanje klinički neprimetne diseminovane intravaskularne koagulacije.
5. Nivo folata u serumu je nizak, nivo vitamina B12 i kapaciteta vezivanja vitamina B12 povišen.
6. Skor alkalne fosfataze u leukocitima je normalan ili povišen.
7. Nivo serumskih urata i LDH je povišen.
8. UZ pregled abdomen otkriva splenomegaliju i hepatomegaliju.
9. U nekih bolesnika nalazi se izliv (u pleuri, perikardu, abdomenu).
10. Citogenetska ispitivanja.
11. Ekstrapomedularna hematopoeza može se dokazati ispitivanjem kinetike radioaktivno obeleženog gvoždja, biopsijom jetre ili patohistološkim pregledom izvadjene slezine.

Lečenje:

1. U lečenju anemije koriste se androgeni (oksimetolon u dozi 50 mg 1-3 puta dnevno per os ili danazol 200 mg 3 puta dnevno per os), kortikosteroidi (30mg na dan) i transfuzije eritrocita.

2. U lečenju trombocitopenije koriste se androgeni, kortikosteroidi i transfuzije trombocita.
3. Ako je krvavljenje posledica deficita faktora V treba dati sveže smrznutu plazmu.
4. U bolesnika sa hiperurikemijom dati alopurinol.
5. Hidroksiurea per os ima povoljan efekat u slučajevima organomegalije, simptomatske leukocitoze i trombocitoze.
6. Splenektomija je indikovana u sledećim situacijama: velika splenomegalija, refraktarna hemolizna anemija, refraktarna trombocitopenija i portalna hipertenzija sa teškom trombocitopenijom.
7. Zračenje slezine, u bolesnika koji su kandidati za splenektomiju a u kojih je ona kontraindikovana.
8. Pokušaji lečenja sa eritropoetinom i interferonom ostali su bez značajnijeg efekta.
9. Transplantacija kostne srži, u mlađih bolesnika koji imaju HLA srodnog davaoca.

## ESENCIJALNA TROMBOCITEMIJA

Definicija: Esencijalna trombocitemija je klonalno hronično mijeloproliferativno oboljenje koje nastaje zbog poremećaja matične ćelije hematopoeze. Glavne odlike bolesti su povećan broj trombocita u perifernoj krvi, hiperplazija megakariocitne loze u kostnoj srži, odsustvo eritrocitoze i sklonost ka trombozama i krvavljenju.

Dijagnoza:

1. Laboratorijski nalazi: U perifernoj krvi postoji izrazito visok broj trombocita, često preko  $1000 \times 10^9/l$ . U razmazu periferne krvi nalazi se veliki broj trombocita različite veličine, ponekad džinovskih. Poremećaj funkcije trombocita rezultira produženim vremenom krvavljenja, kao i slabom agregacijom trombocita na adrenalin. U jedne trećine bolesnika postoji leukocitoza  $10-40 \times 10^9/l$  bez istovremenog porasta nezrelih elemenata mijeloidne loze. Eritroidna loza je normalna. Zbog učestalih krvavljenja može se registrovati hipohromna anemija i sniženo gvoždje u krvi.
2. Punkcija kosne srži: nalazi se povećan broj produktivnih megakariocita.
3. Biopsija kostne srži: tipičan nalaz je uvećanje broja megakariocita, oni su veliki sa zreloom citoplazmom i multilobuliranim jedrima, sa sklonošću ka stvaranju klastera duž sinusa. U ranom stadijumu ET celularnost kostne srži je normalna. Blago do umereno uvećana celularnost može se naći u bolesnika koji imaju broj trombocita iznad  $1000 \times 10^9/l$ . Granulopoeza i eritropoeza su normalne.
4. Skor APL je normalan.

5. UZ pregled abdomena nalazi splenomegaliju.
6. Sadržaj u serumu IL-6, C-reaktivnog proteina i fibrinogena je značajno niži kod ET nego kod sekundarnih trombocitoza.
7. Citogenetska ispitivanja pokazuju normalan kariotip.
8. Ispitivanjem rasta megakariocitnih kolonija u kulturi u ET dobija se spontan rast kolonija.

#### Lečenje:

1. Svi bolesnici sa ET treba da prestanu sa pušenjem, treba izbegavati nesteroidne antiinflamatorne lekove zbog rizika od hemoragija.
2. Hidroksiurea u početnoj dozi 1g na dan, a zatim dozu treba podesiti tako da se broj trombocita održava između 200-400x10<sup>9</sup>/l bez leukopenije (broj leukocita iznad 3x10<sup>9</sup>/l).
3. Ako bolesnici ne podnose hidroksiureu prelazi se na anagrelid. Početna doza je 0,5 mg na dan i povećava se za 0,5 mg svakih 5-7 dana ako broj trombocita ne opadne na normalan nivo. Uobičajena doza je 2-2,5 mg na dan.
4. Postoje bolesnici koji ne tolerišu ni hidroksiureu ni anagrelid zbog GIT smetnji i glavobolje. U ovih bolesnika primenjuje se alfa-interferon u dozi 3 miliona jedinica s.c. 3 x nedeljno.
5. Druga mogućnost je primena busulfana u dozi 4 mg na dan tokom dve nedelje svaki put kada broj trombocita poraste iznad normalne vrednosti.
6. Ako su bolesnici ispod 40 godina života ne treba primenjivati lečenje, čak ni kada je broj trombocita iznad 1000x10<sup>9</sup>/l, izuzev ako imaju rizik za razvoj trombohemoragijskih simptoma ili imaju značajne faktore rizika za aterosklerotičnu bolest. Lečenje se sprovodi ako treba da se uradi neki hirurški zahvat.
7. Ne savetuje se lečenje žena koje su bez simptoma u generativnom periodu. U trudnica treba primeniti trombocitoferezu i aspirin 100mg na dan. Busulfan i hidroksiureu do trećeg meseca trudnoće ne treba davati jer su teratogeni, a ako su neophodni treba ih primeniti tek u drugom trimestru.
8. U slučaju tromboze ili hemoragije u ET sa visokim brojem trombocita treba primeniti trombocitoferezu, a istovremeno započeti mijelosupresivno lečenje.
9. Terapija se preporučuje kada je broj trombocita iznad 600x10<sup>9</sup>/l u bolesnika starijih od 60 godina, u bolesnika sa anamnezom o trombozama i sa kardiovaskularnim rizicima.

## HRONI NA GRANULOCITNA LEUKEMIJA

Definicija: HGL je klonalno hronično mijeloproliferativno oboljenje koje nastaje zbog poremećaja pluripotentne matične ćelije hematopoze. Karakteriše se povećanim brojem zrelih i nezrelih oblika granulocita u perifernoj krvi i kostnoj srži, bazofilijom, često trombocitozom i anemijom, uvećanjem jetre i slezine

zbog ekstramedularne hematopoeze, u više od 90% slučajeva u mijeloidnim ćelijama nalazi se karakterističan hromozomski poremećaj (Philadelphia hromozom) i hronična faza bolesti prelazi u fazu akceleracije, i na kraju u fazu blastne krize. Dijagnoza HGL se postavlja kada se ustanovi postojanje filadelfijskog hromozoma u ćelijama kostne srži i periferne krvi, udruženo sa karakterističnom kliničkom slikom bolesti i hematološkim nalazima tipičnim za HGL.

Dijagnoza:

1. Laboratorijski nalazi: Broj leukocita je povećan, srednji broj leukocita pri dijagnozi se kreće oko  $200 \times 10^9/l$  (raspon  $20 - 600 \times 10^9/l$ ). U leukocitarnoj formuli većinu čine zreli neutrofilni granulociti, nezreli oblici G loze prisutni su u svim stadijumima razvoja sve do mijeloblasta. U hroničnoj fazi bolesti broj blasta i promijelocita u leukocitarnoj formuli nije veći od 10%, a broj mijelocita i metamijelocita je oko 30%. Bazofilija i eozinofilija su obično prisutni. Pri dijagnozi hemoglobin ima medijanu od 97 g/l (raspon 76 – 150 g/l). Broj trombocita u više od 50% bolesnika pri dijagnozi je preko  $450 \times 10^9/l$  (raspon  $162 - 1480 \times 10^9/l$ ). Nalazi se poremećaj agregacije trombocita na adrenalin.
2. Punkcija i biopsija kostne srži: pokazuje hipercelularnost sa izraženim stepenom hiperplazije granulocitne loze. Odnos eritroidne prema mijeloidnoj lozi je najčešće 1 : 10 do 1 : 50. Postoji jasna bazofilija i eozinofilija u mijelogramu. Procenat megakariocita je povećan u mijelogramu. Znaci displazije mijeloidne loze su retki. Mijelofibroza kostne srži postoji pri dijagnozi u oko 6 – 22% bolesnika.
3. Niska ili odsutna aktivnost alkalne fosfataze leukocita je karakterističan nalaz pri dijagnozi i u hroničnoj fazi bolesti. Aktivnos APL teži da raste s postizanjem remisije HGL, kao i u fazi blastne krize i u infekcijama.
4. Hiperurikemija, povećana vrednost LDH.
5. Vrednost vitamina B12 u serumu je povećana.
6. Citogenetsko ispitivanje otkriva postojanje filadelfijskog hromozoma – t (9 , 22) u ćelijama kostne srži i periferne krvi.
7. UZ pregled adbomena otkriva splenomegaliju i hepatomegaliju.

Faza akceleracije HGL neminovno nastupa, u proseku oko 3 godine nakon dijagnoze hronične faze.. Ova faza razvoja bolesti može da se dijagnostikuje u oko 50% bolesnika, ostalih 50% obolelih razvijaju sliku akutne blastne krize bez prethodne pojave faze akceleracije. Progresivna splenomegalija, razvoj leukocitoze (uprkos primene hemioterapije), povećan broj mijeloblasta u leukocitarnoj formuli, razvoj trombocitoze ili trombocitopenije, porast broja bazofila i eozinofila u perifernoj krvi, čine znake akceleracije bolesti. Punkcija kostne srži pokazuje povećan stepen fibroze, porast procenta blasta, eozinofila i bazofila, kao i povećanu disgranulocitopoezu. Kariotipska analiza često pokazuje dodatne hromozomske anomalije u kariotipu.

Karakteristike faze akceleracija HGL:

Blasti u perifernoj krvi > 15%, blasti u srži > 15%

Blasti + promijelociti u perifernoj krvi > 30%, u srži > 30%

Bazofilija u krvi > 20%, bazofili srži > 20%  
Trombociti < 100 000 x10<sup>9</sup>/l, redje trombocitoza  
Hemoglobin < 7g/d

Faza "blastne krize" se definiše prisustvom 30% ili više blasta u perifernoj krvi ili kostnoj srži ili postojanjem ekstramedulske HGL. Anemija i trombocitopenija pokazuju znake brze progresije. Tip preobražaja je najčešć mijeloidan, redje limfoidan. Uraditi imunofenotipizaciju.

Lečenje:

1. Hidroksiurea ili busulfan , kao II linija terapije. Hidroksiurea primenjuje se u dozi 3 – 6 g na dan, nekoliko dana, zatim smanjiti dozu prema broju leukocita, i lek primenjivati kontinuirano 0,5 – 2 g na dan. Busulfan u dozi 4 – 6 mg na dan daje se nekoliko nedelja, terapija se primenjuje u ciklusima, kada broj leukocita ponovo poraste.
2. Interferon alfa; kao I linija terapije, nestanak Ph-hromosoma u ovako lečenih bolesnika nosi sa sobom izuzetno dobru prognozu. Doze leka se kreću 2 – 9 x10<sup>6</sup> U/m<sup>2</sup>, preporučuje se doza 2 x 10<sup>6</sup> U /m<sup>2</sup> na dan s.c. u toku prvih 28 dana, a zatim svaki treći dan ista doza leka. Citogenetski odgovor očekivati posle 12 meseci kontinuirane terapije.
3. Kombinovana terapija: hidroksiurea i interferon ili citarabin i interferon.
4. Alopurinol.
5. Alogena transplantacija matične ćelije hematopoeze; mlađji bolesnici, hronični stadijum bolesti i HLA identičan brat ili sestra, predstavljaju prediktore uspeha alogene transplantacije u HGL. Rezultati ukazuju da će 50 – 60% alogeno transplantiranih bolesnika biti izlečeno od HGL, ako je transplantacija obavljena u hroničnoj fazi. Rezultati su izrazito lošiji ako se transplantacija obavlja u fazi akceleracije ili blastne krize HGL.
6. Inhibitor tirozin kinaze, imatinib mezilat (Glivek) u dozi 400mg na dan u hroničnoj fazi bolesti. U fazi akceleracije ili blastne krize doza je 600 – 800mg na dan. Citogenetsko ispitivanje uraditi 6 meseci posle uvođenja terapije, u slučaju negativnog odgovora ponoviti posle 12 meseci kontinuirane terapije.
7. Lečenje terminalne faze HGL: Primena hidroksiureje (75 mg/kg na dan) ili malih doza ARA-C u fazi akceleracije. U lečenju blastne krize koriste se protokoli intenzivne hemioterapije.

## HRONIČNA LIMFOCITNA LEUKEMIJA

Definicija: HLL je maligno oboljenje hematopoeznog tkiva koje nastaje proliferacijom i akumulacijom klona imunološki nekompetentnih B limfocita u kostnoj srži, limfnim žlezdama, slezini i drugim organima. HLL je u preko 95% bolesnika porekla B limfocita. T- HLL je retka i javlja se u 2-5 % slučajeva.

Dijagnoza:

1. Anamnestički podaci i fizikalni nalaz.
2. Laboratorijski nalazi: Broj leukocita u perifernoj krvi je povećan, sa apsolutnom limfocitozom. Broj limfocita u perifernoj krvi kreće se  $5 - 500 \times 10^9/l$  ali u većine bolesnika broj limfocita je oko  $20 \times 10^9/l$ . Procenat neutrofila je smanjen i kreće se  $1 - 40\%$ . U 15% bolesnika u vreme dijagnoze nalazi se anemija i trombocitopenija.
3. Razmaz periferne krvi: limfociti u HLL imaju izgled zrelih, normalnih limfocita. Obično su mali, jedro ispunjava skoro celu ćeliju i sadrži gust nuklearni hromatin. Redje, limfociti mogu biti veliki sa okruglim, ovalnim ili ugnutim jedrom, vidljivim jedarcem i obilnijom bazofilnom citoplazmom. Pri pravljenju razmaza limfociti se mogu raspasti i dati izgled raspadnutih ćelija ili Gumprechtovih senki.
4. Imunofenotipizacija; za diferencijalnu dijagnozu je potrebno da se odrede imunofenotipske osobine limfocita periferne krvi. B ćelije ispoljavaju pan B markere CD 19 i CD 20 i koeksprimiraju CD5. Na membrani limfocita nalazi se klonalna ekspresija lakih lanaca imunoglobulina lambda ili kapa i imunoglobulina IgM ili IgD ili kombinacije oba. Redje je prisutan IgG.
5. Citološki pregled kostne srži: nalazi se  $30 - 99\%$  limfocita. Celularnost je ili normalna ili uvećana. Zavisno od stepena infiltracije kostne srži, mijeloidni, eritroidni i megakariocitni prekursori mogu biti normalni ili smanjeni. U HLL može se javiti čista aplazija eritrocitne loze.
6. Biopsija kostne srži: nalazi se infiltracija limfocitima, koja može imati karakter nodularne, difuzne ili intersticijalne.
7. Biohemijski nalazi: povišena vrednost LDH i uratne kiseline.
8. Citogenetsko ispitivanje, najčešće se nalazi trisomija hromosoma 12.
9. Deficit humoralnog imuniteta. B- limfociti u B-HLL funkciono nisu zreli, nalaze se u stadijumu intermedijarne ćelijske diferencijacije, između pre-B limfocita i potpuno zrelih limfocita.
10. Hipogamaglobulinemija, postoji u  $40 - 50\%$  bolesnika, ona može postojati u početku bolesti ali se obično ispoljava i napreduje u toku evolucije bolesti.
11. Autoimuni poremećaji u HLL: autoimuna hemolizna anemija sa pozitivnim Coombsovim testom javlja se u  $10 - 25\%$  bolesnika. Čista aplazija eritrocitne loze i antitela prema neutrofilima javljaju se ređe. I trombocitopenija može biti autoimunog porekla.
12. Rtg grafija pluća i medijastinuma.
13. UZ pregled abdomena.
14. Dodatne dijagnostičke metode zavisno od zahvaćenog organa. Infiltracija limfocitima se može dokazati u raznim organima, dijagnoza se postavlja biopsijom i patohistološkim pregledom.
15. Ima više kriterijuma za postavljanje dijagnoze HLL:

a)

- apsolutna limfocitoza  $> 5 \times 10^9/l$  morfološki zrelih limfocita koja se održava duže od 4 nedelje.

- > 30% limfocita u normocelularnoj ili hipercelularnoj kostnoj srži.
- Monoklonski B ćelijski fenotip koji eksprimira populacija B limfocita koji imaju nizak nivo površinskih imunoglobulina i istovremeno su CD5+ (pan T marker).

b) Internacionalni Workshop za HLL (IWCLL) predlaže slične kriterijume za dijagnozu. Jedina razlika je u tome što se postavlja kriterijum da broj limfocita mora biti  $> 10 \times 10^9/l$  u perifernoj krvi. Ako se radi imunofenotipizacija, dijagnoza HLL se može postaviti i kad je broj limfocita manji od  $10 \times 10^9/l$ , odnosno  $> 5 \times 10^9/l$ .

c) FAB kooperativna grupa smatra da postoji mešoviti oblik HLL kada je u perifernoj krvi prisutno više od 10% velikih ćelija tipa prolimfocita.

d) Prema National Cancer Institute (NCI) osnovni nalaz za dijagnozu bolesti je  $5 \times 10^9/l$  limfocita. Broj prolimfocita mora biti manji od 55%, više od 55% je prolimfocitna leukemija. Bolesnici sa mešovitim oblikom PLL/HLL imaju populaciju prolimfocita od 11 do 55%. Obe grupe, NCI i IWCLL, smatraju da u kostnoj srži mora biti više od 30% limfocita. Imunofenotipski limfociti treba da budu CD19 i CD20 pozitivni i da koekspimiraju CD5+ u odsustvu drugih T markera. Laki lanci imunoglobulina imaju nisku ekspresiju na površini ćelija.

Lečenje:

Indikacije za lečenje:

- Kada se simptomi pogoršavaju kao što su gubitak u težini, temperatura bez postojanja jasne infekcije, noćno znojenje, slabost, zamor.
  - Kod progresivnog pogoršanja anemije ili trombocitopenije.
  - Kod autoimune hemolizne anemije ili autoimune trombocitopenije.
  - Kad se velike limfne žlezde uvećaju i predstavljaju rizik za život bolesnika usled pritiska na vitalne organe.
  - Kad se masivna splenomegalija pogoršava ili se manifestuje hipersplenizmom.
  - Kod progresivne hiperlimfocitoze. Nije lako tačno odrediti gornji limit broja limfocita kad treba započeti sa lečenjem, ali je to obično iznad  $100 \times 10^9/l$ .
  - Kad postoji povećana osetljivost na bakterijske infekcije.
1. Hlorambucil (Leukeran) se daje oralno. Može se davati u malim dozama kontinuirano  $0,07 \text{ mg/kg}$  na dan uz podešavanje doze prema broju krvnih elemenata koji se kontrolišu nedeljno ili jednom u dve nedelje, ili u velikim pulsanim dozama svake 3 do 4 nedelje  $0,7 \text{ mg/kg}$ . Oba načina lečenja su efikasna i dovode do smanjenja slezine i žlezda.
  2. Najčešće se koristi kombinacija hlorambucila i prednisona.
  3. Ciklofosamid (Endoxan) može se dati oralno ili intravenski. Dnevna doza kada se daje oralno je  $50 - 150 \text{ mg}$  kontinuirano ili intermitentno  $1000 - 2000 \text{ mg}$  svake 2 do 4 nedelje. Intravenska doza je ista kao intermitentna oralna doza.
  4. Kombinovana hemioterapija u vidu protokola CHOP, COP.

5. Fludarabin fosfat je efikasan lek za lečenje HLL u bolesnika rezistentnih na alkilišuće lekove. Može se primeniti u vidu monoterapije 25mg/m<sup>2</sup> na dan u toku 5 dana jednom mesečnom, obično se daje 4 – 6 kura. Ili se primenjuje u kombinovanoj terapiji sa ciklofosfamidom (protokol FC): Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup> u toku 3 dana, Ciklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup> u toku 3 dana, ciklus se ponavlja na 4 nedelje, dati 4 – 6 ciklusa.
6. 2- hlorodeoksiadenozin (2-CdA) je purinski analog kao i fludarabin. Primenjuje se u malog broja bolesnika sa HLL i to većinom onih koji su bili rezistentni na prethodno lečenje. Daje se u dvočasovnoj infuziji u dozi 0,12 – 0,14 mg/kg na dan u toku 5 dana svakog meseca, efekat se postiže nakon 4 – 6 meseci.
7. Interferon-alfa se može dati kao terapija održavanja nakon odgovora koji je postignut sa drugim terapijskim agensima.
8. Glikokortikosteroidi (Prednison) se često upotrebljava u lečenju HLL ili kao deo protokola ili u lečenju AIHA ili autoimune trombocitopenije.
9. Monoklonska antitela: Rituximab i Campath.
10. Androgeni mogu biti korisni u bolesnika sa čistom aplazijom eritrocitne loze.
11. Ciklosporin se koristi u lečenju čiste aplazije eritrocitne loze.
12. Splenektomija.
13. Radioterapija- zračenje slezine; zračenje velike limfoidne mase u jednom regionu.
14. Leukafereza se primenjuje kada je broj leukocita iznad 500 x 10<sup>9</sup>/l, u vreme dijagnoze ili tokom bolesti da bi se izbegle komplikacije usled hiperviskoznosti.
15. Intravenski imunoglobulini daju se u slučaju infekcije.
16. Transfuzije eritrocita i trombocita.

## LEUKEMIJA VLASASTIH ČELIJA

Definicija: Leukemija vlasastih ćelija ili hairy cell leukemia je hronično limfoproliferativno oboljenje, koje se karakteriše prisustvom cirkulišućih B limfocita koji imaju izražene citoplazmatske ispustke i karakterističan tip infiltracije kostne srži i slezine.

Dijagnoza:

1. Anamnestički podaci i fizikalni nalaz.
2. Laboratorijski nalazi: U većine bolesnika u vreme dijagnoze nalazi se pancitopenija. Anemija je obično udružena sa normalnim MCV i blagom anizocitozom i poikilocitozom. Većina bolesnika ima leukopeniju, granulocitopeniju a u 20% bolesnika nalazi se leukocitoza. U većine bolesnika nalazi se monocitopenija. U preko 80% slučajeva nalazi se trombocitopenija. Retko se javljaju kvalitativni defekti trombocitne agregacije.
3. Razmaz periferne krvi: nalaze se karakteristične vlasaste ćelije ili trihroleukociti. Vlasaste ćelije se karakterišu prisustvom citoplazmatskih

ispustaka ili produžetaka. Vlasasta ćelija je veća od normalnog limfocita, ima iregularan oblik, sa membranom na kojoj se nalaze brojni citoplazmatski isusti. Vlasaste ćelije ispoljavaju pozitivnost na kiselu fosfatazu rezistentnu na tartarate (TRAP+ ćelije).

4. Aspiracije kostne srži su obično neuspešne (suve punkcije) zbog infiltrata kostne srži koji su usko izdvojeni retikulinskim vlaknima. Kada se dobiju fragmenti kostne srži među njima se mogu identifikovati vlasaste ćelije.
5. Biopsija kostne srži treba da se uradi u svih bolesnika, nalazi se infiltracija kostne srži vlasastim ćelijama.
6. Biohemijske analize: alkalna fosfataza može biti uvećana, nenormalni testovi funkcije jetre se nalaze u 19%, azotemija u 25% bolesnika.
7. Hipergamaglobulinemija se nalazi u 18%, retko može biti monoklonska.
8. Za dijagnozu bolesti važno je imunofenotipsko ispitivanje ćelija periferne krvi sa monoklonskim antitelima koja su karakteristična za trihroleukemiju, ili imunohistohemijsko ispitivanje biopsata kostne srži sa istim monoklonskim antitelima. Najčešće imunofenotipizacija pokazuje: Ig+, CD19+, CD20+, CD22+, CD5-, CD11c+, CD25+, HC2+ i B-ly7+.
9. Rtg grafija pluća.
10. UZ pregled abdomena otkriva splenomegaliju u svih bolesnika, ređe hepatomegaliju.
11. Dodatne dijagnostičke metode zavisno od zahvaćenog organa.
12. Povremeno se dijagnoza postavlja tek nakon splenektomije, tada se nalazi klasična infiltracija crvene pulpe slezine.

Lečenje:

1. Splenektomija.
2. Interferon-alfa u dozi  $2 \times 10^6$  U/m<sup>2</sup>, s.c. dva puta nedeljno tokom jedne godine.
3. Deoksikoformicin u dozi 4 mg/m<sup>2</sup>, i.v. bolusom svake druge nedelje do kompletne remisije (prosečno 8 kura, sa rasponom od 4 do 15).
4. 2-hlorodeoksiadenozin u dozi 0,1 mg/kg na dan u kontinuiranoj i.v. infuziji tokom 7 dana. Lek je vrlo efikasan u lečenju LVC.