Bolesti leukocita

Čonda, Martina

Undergraduate thesis / Završni rad

2011

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:117875

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

BOLESTI LEUKOCITA

DISEASES OF LEUKOCYTES

SEMINARSKI RAD

Martina Čonda
Prediplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)
Mentor: Prof.dr.sc. Nada Oršolić

Zagreb, 2011

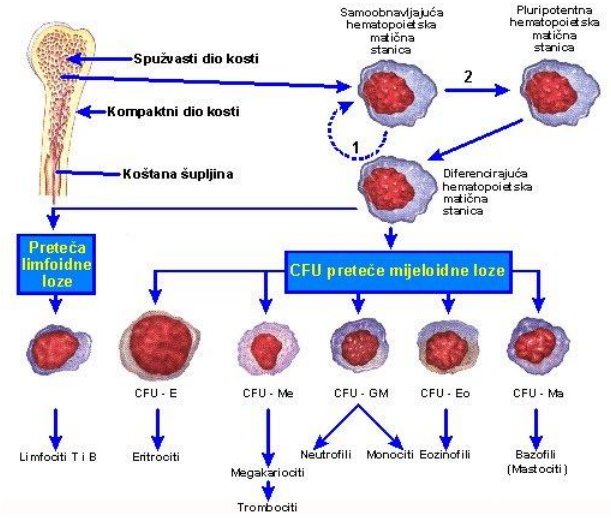
SADRŽAJ

1 UVOD 4
2 PODJELA POREMEĆAJA LEUKOCITA 7
2.1 BROJ LEUKOCITA 7
2.1.1 NEUTROFILIJA 7
2.1.2 NEUTROPENIJA 7
2.1.3 AGRANULOCITOZA 8
2.1.4 EOZINOFILIJA 8
2.1.5 BAZOFILIJA 8
2.1.6 MONOCITOZA 9
2.1.7 LIMFOCITOZA 9
2.1.8 LIMFOCITOPENIJA 9
3 MORFOLOŠKE ABNORMALNOSTI 10
3.1 STEČENE ABNORMALNOSTI 10
3.1.1 ABNORMALNOSTI U CITOPLAZMI NEUTROFILA 10
3.1.2 ABNORMALNOSTI U JEZGRAMA NEUTROFILA 10
3.2 PRIROĐENE ABNORMALNOSTI 11
4 LEUKEMIJA 12
4.1 AKUTNA LEUKEMIJA (AL) 13
4.1.1 AKUTNE MIJELOIČNE LEUKEMIJE (AML) 15
4.1.2 AKUTNA LIMFOBLASTIČNA LEUKEMIJA (ALL) 21
4.2 KRONIČNE LEUKEMIJE 24
4.2.1 KRONIČNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA (CML) 24
4.2.2 KRONIČNA LIMFOCITNA LEUKEMIJA (CLL) 25
5 LIMFOMI 27
5.1 HODGKINOVA BOLEST (HB) 27
5.2 NE-HODGKINOV LIMFOM 28

5.3 MULTIPLI MIJELOM (MM) 29
6 ZAKLJUČAK 30
7 LITERATURA 31
8 SAŽETAK 33
9 SUMMARY 34

1 UVOD

Hematopoeza (engl. *hematopoiesis, haemopoiesis)* je proces stvaranja i sazrijevanja krvnih komponenti (Slika 1.). Sve krvne komponente su proizvedene iz hematopoetskih matične stanica. One se nalaze u meduli kostiju (koštanoj srži) i imaju sposobnost samoobnavljanja. Preostale stanice (stanice mijeloidne i limfoidne loze) se mogu usmjeravati alternativnim putevima diferencijacije koji dovode do proizvodnje jednog ili više specifičnih tipova krvnih stanica, koji nisu samoobnovljivi.



Slika 1. Proces hematopoeze- prikazuje granulopoezu (hematopoeza granulocita) i megakariocitopoezu (hematopoeza megakariocita)
(Preuzeto od http://croatica.botanic.hr/~ztadic/zaf/studenti/nastava/imunologija/Hematopoieza.jpg)

Krv je funkcionalno najvažnija tjelesna tekućina koja se sastoji od krvne plazme i krvnih stanica. Krvna plazma je tekućina u kojoj su otopljene različite organske i anorganske tvari, proteini, glukoza i dr. Među organskim tvarima najvažnije su bjelančevine plazme, albumin, globulin i fibrinogen. Krvne stanice su eritociti, trombociti i leukociti. Eritrociti su crvene krvne stanice bez jezgre čija je uloga u prenošenju kisika, CO_2 i u regulaciji pH krvi. Najvažniji sastavni dio eritrocita je hemoglobin koji se sastoji se od bjelančevine globina i hema. Trombociti su krvne pločice bez jezgre koje imaju veoma važnu ulogu u procesu zgrušavanja krvi i

zaustavljanju krvarenja pri oštećenju krvnih žila (hemostaza). Leukociti su bijele krvne stanice koje nastaju u koštanoj srži i limfnim čvorovima. Razlikuju se prema izgledu, zastupljenosti, mjestu nastanka i funkciji. Promjer im je 8 – 12 µm. Broj kod zdravih osoba se kreće od 5 – 8 x 10^9 /L krvi i on se mijenja tijekom različitih fizioloških uvjeta i tijekom starosti. Leukociti sadrže vodu (oko 80%), glikogen (izvor energije), histamin i heparin. Tri su glavne vrste leukocita (Slika 2.).

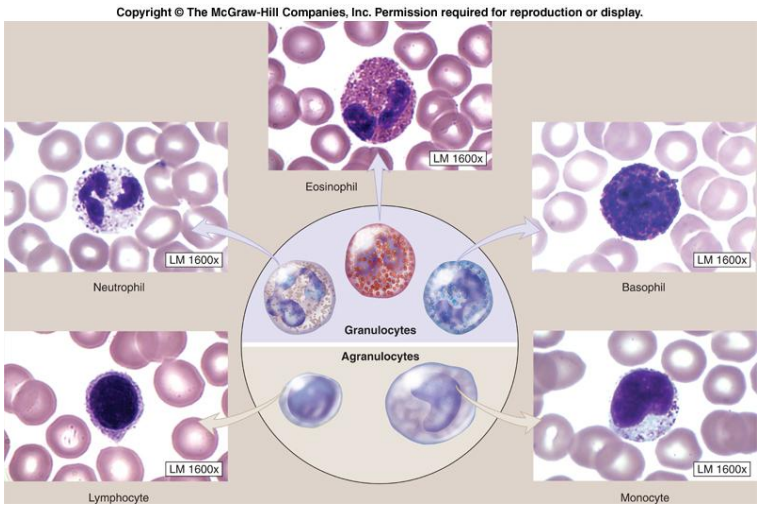
1. Granulociti - najbrojnija vrsta leukocita. Imaju nepravilnu jezgru podijeljenu na režnjiće (segmentirani granulociti). U mlađim stanicama jezgra je nepodijeljena (nesegmentirani granulociti). U citoplazmi imaju specifične granule koje se boje kiselim i bazičnim bojama. Postoje i neutralne granule. Prema boji zrnaca u citoplazmi granulociti se dijele na: neutrofile, eozinofile i bazofile. Neutrofili su sitni te veoma pokretni granulociti. Sadržavaju niz enzima koji sudjeluju u razgradnji fagocitiranih tvari (amilazu, katalazu, nukleazu itd.). Boje se svijetlo – ružičasto i njihov udio je oko 60%. Eozinofili čine oko 2 – 4%, sadržavaju histamin i sudjeluju u alergijskim reakcijama, a boje se crveno. Bazofili čine oko 5%, karakteristični su po modrim zrncima, nejednake veličine. Boje se plavo-crno.

2. Limfociti - čine oko 30% od svih leukocita. Karakterizira ih velika okrugla jezgra i oskudna citoplazma. Pokretne stanice, čija je funkcija stvaranje globulina. Limfociti imaju važnu ulogu u imunološkoj obrani organizma jer su im antitijela pretežno gama-globulini. Stvaranje i propadanje limfocita je veoma brzo, te se čitava populacija može izmijeniti u roku 24 sata. Najvažniji skupine su T i B limfociti.

3) Monociti – čine oko 6%. Promjer im je 10 – 24 µm. Odlikuju se velikom režnjastom jezgrom, bubrežasta oblika. Oni su također pokretne stanice, a glavna funkcija im je fagocitoza. Makrofagi su vrsta leukocitnih stanica čija je osnovna zadaća čišćenje organizma od otpadnih tvari (proces fagocitoze i pinocitoze) te borba protiv stranih tvari. Nastaju od monocita te su sastavni dio staničja središnjeg živčanog sustava (makroglija), jetre (Kupferove stanice) te kože (histiociti) (Premužić, 2003.).

Funkcija granulocita (neutrofilnih, eozinofilnih i bazofilnih) i mononuklearnih stanica (monocita i limfocita) jest obrana organizma od mikroorganizama i nekih patoloških stanica. Način je obrane specifičan za svaku vrstu tih leukocita. Iako su sve te stanične populacije citomorfološki, funkcionalno, ontogenetski različite,

zajednička karakteristika – jezgra, temelj je dijagnostičkog principa određivanja kod bolesti leukocita (Slika 2.) (Altman i sur, 2008.). Njihov poremećaj može biti uzrokovan različitim spojevima, genetičkim čimbenicima, radijacijama, kemikalijama, virusima itd. Ti čimbenici rizika samo su djelomičan razlog uzroka i odnose se samo na vrlo mali broj svih slučajeva. U većini slučajeva razlog ostaje nepoznat. Cilj ovog rada je napraviti pregled najvažnijih i najraširenijih bolesti leukocita sa uzročno - posljedičnim vezama te mogućnostima liječenja.



Slika 2. Vrste leukocita- jezgra je temeljni način raspoznavanja leukocita.
Limfociti - velika okrugla jezgra sa plavom citoplazmom.
Neutrofili - segmentirana jegra (3 – 5) sa granuliranom citoplazmom.
Eozinofili - segmentirana jegra (do 2 segm.) sa crveno granuliranom citoplazmom.
Bazofili – velika segmentirana jezgra sa tamnoplavim do crnim granulama u citoplazmi.
Monociti – segmentirana, ameboidna jezgra u sivo - plavoj citoplazmi.
(Preuzeto od http://academic.kellogg.edu/herbrandsonc/bio201_mckinley/table21-3_leukocytes.jpg)

2 PODJELA POREMEĆAJA LEUKOCITA

Osnovna podjela poremećaja leukocita je prema broju leukocita i morfološkim abnormalnostima (Premužić, 2003.).

2.1 BROJ LEUKOCITA

Normalan se broj neutrofila kreće između 1,8 i 7,7 x 10^9/L, a prosječan broj je 4,4 x 10^9/L. Leukocitoza je naziv za povećanje broja leukocita (>11 x 10^9/L), a leukopenija za smanjen broj (<4 x 10^9/L).

2.1.1 NEUTROFILIJA

Neutrofilija ili granulocitoza je stanje u kojem je broj neutrofila viši od normalnog. Ona može biti uzrokovana pomakom neutrofila iz marginalnog sloja krvi u kolajući soj ili povećanom proizvodnjom u koštanoj srži. Dijeli se na primarne i sekundarne neutrofilije. Primarne neutrofilije su rijetke. Sekundarne neutrofilije dijelimo na akutne i kronične. Sekundarne neutrofilije nastaju u tijeku nekih fizioloških stanja (hladnoća, vrućina, napor, bol, porođaj, operacije), akutnih infekcija (bakterijske, gljivične, virusne, protozoalne-parazitske, rikecijske), upala i tkivnih nekroza (opekotine, traume, infarkt miokarda). Neutrofilija se javlja i u hipersenzitivnim reakcijama na lijekove (digitalis, heparin, histamin, cjepiva, oralne kontracepcijske lijekove), hormone (adrenalin, endotoksin, kortikosteroid) i toksine (živa, olovo, etilen glikol, životinjski otrovi). Također, neutrofilija može biti prisutna u nekim krvnim bolestima (hemolitičkim anemija, trombocitopeničnoj purpuri, oporavku koštane srži, leukemijama itd.) i metaboličkim poremećajima (uremija, acidoza, tireotoksična kriza) (Premužić, 2003.).

2.1.2 NEUTROPENIJA

Neutropenija ili granulocitopenija je stanje u kojem je broj neutrofila manji od 1,5 x 10^9/L. Bolest može biti posljedica smanjene proizvodnje u koštanoj srži koju uzrokuju mijelosupresijska sredstva (zračenje, kemikalije, neki lijekovi, alkohol), krvne bolesti s neučikovitom hematopoezom (aplastična anemija, perniciozna anemija, mijelodisplastični sindromi) i teške infekcije. Neutropenija se javlja i kod

pojačane marginalizacije neutrofila i povećanog izlaska u tkiva kod mnogih bolesti (reumatoidni artritis, ciroza jetre). Neutropenija uzrokovana lijekovima (analgetici, sulfoamidi, antidijabetiki i antivulzivi) može imati hipocelularnu ili hipercelularnu srž uz djelomičan prekid u sazrijevanju stanica. Posljedica neutropenije je povišena sklonost infekcijama (virusna, bakterijska, gljivična, protozoalna-parazitska, rikecijska). Liječenje ovisi o jakosti neutropenije, njezinu uzroku i općem bolesnikovu stanju (Premužić, 2003.).

2.1.3 AGRANULOCITOZA

Aganulocitoza je poseban entitet unutar neutropenije. To je sindrom teške neutrofilije (<0,5 ili <0,3 x 10^9/L) uz prisutnost teške infekcije. Najčešće nastaje nakon senzibilizacije na neki lijek. Drugi mehanizam nastanka agranulocitoze može biti toksično djelovanje lijeka na nezrele stanice granulocita u koštanoj srži. Bolest se laboratorijski utvrđuje gotovo potpunim nestankom granulocita u perifernoj krvi i smanjenim brojem granulocitnih prekurzora u koštanoj srži. Liječnje se sastoji od uzimanja antibiotika uz odvajanje bolesnika u posebno kontrolirane higijenske uvjete (Premužić, 2003.).

2.1.4 EOZINOFILIJA

Eozinofilija je stanje povišenog broja eozinofila od normalnog (>0,45 x 10^9/L) . Uzorci mogu biti lijekovi, alergijske bolesti (rinitis, astmu, atopični dermatitis). Također, prisutna je u bolestima vezivnog tkiva, u krvnim bolestima (perniciozna anemija, akutne hemolize, oporavak koštane srži), u nekim krvnim zloćudnim bolestima (Hodgkinov limfom, mijeloproliferacijski sindromi) i parazitskim bolesti. Dvije zloćudne bolesti obilježene su visokom eozinofilijom: hipereozinofilni sindrom (HES) i eozinofilna leukemija (Premužić, 2003.).

2.1.5 BAZOFILIJA

Bazofilija je stanje povišenog broja bazofilnih granulocita (>0,1 x 10^9 /L). Uzroci bazofilije mogu biti određene virusne infekcije (vodene kozice, gripa), alergije, upalne bolesti, endokrinološki poremećaji (hipertireoza, šećerna bolest) ili maligne bolesti (npr. bazofilna leukemija, mijeloproliferativni sindrom). Bazofilija je jedna od nuspojava nastalih tijekom zračenja (Premužić,2003.).

2.1.6 MONOCITOZA

Monocitoza je stanje povišenog broja monocita (>0,4 x 10^9 /L). Bolest se pojavljuje u kroničnoj neutropeniji, pri oporavku od neutropenije, u kroničnim infekcijama. Uzorci monocitoze također mogu biti i bolesti kao što su npr. leukemije, limfomi, autoimune bolesti, kronične upalne bolesti, bolesti vezivnog tkiva, sifilis, malarija, tifus, lišeminijaza, razne tezaurizmoze. Prisutnost povećnog broja monocita je zabilježena i u Crohnovoj bolesti te nakon liječenja ozračivanjem (Premužić, 2003.).

2.1.7 LIMFOCITOZA

Limfocitoza je stanje povišenog ukupnog broja limfocita (>4 x 10^9/L). Fiziološka limfocitoza prisutna je u djece do pete godina starosti. Patološka limfocitoza prati mnoge virusne i bakterijske infekcije (ospice, rubeolu, hepatitis, tifus, infektivnu mononukleozu, hripavac). Limfocitoza je glavni znak nekih zloćudnih krvnih bolesti (kronična limfocitna leukemija, leukemijska faza limfoma) (Premužić, 2003.).

2.1.8 LIMFOCITOPENIJA

Limfocitopenija označava pad apsolutnog broja limfocita u perifernoj krvi (<1,0 x 10^9/L). Javlja se kod aplazije koštane srži, teškoj kaheksiji, nasljednoj i u stečenoj imunodeficijenciji, te kod Hodgkinove bolesti. Do raspada limfocita dolazi u liječenju glukokortikoidima, stresu, Cushingovoj bolesti, u tijeku liječenja ozračivanjem, citostaticima itd (Premužić, 2003.).

3 MORFOLOŠKE ABNORMALNOSTI

Morfološke abnormalnosti mogu biti stečene ili prirođene. (Premužić, 2003.).

3.1 STEČENE ABNORMALNOSTI

U tijeku niza bolesti mogu nastati promjene citoplazme i/ili jezgara neutrofila.

3.1.1 ABNORMALNOSTI U CITOPLAZMI NEUTROFILA

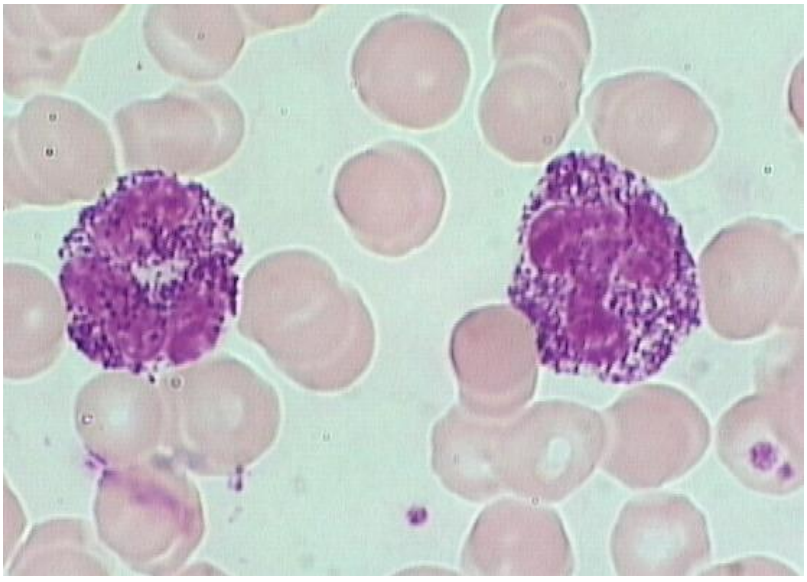
U abnormalnosti citoplazme ubrajamo toksične granule, hipergranulirane i agranulirane neutrofile, Döhle-ova tjelešca**,** vakuole te aureove štapiće. Toksične granule su brojna grimizna i jaka obojenja koja su prisutna u infekcijskim bolestima, upalama, aplastičnoj anemiji, fibrozi i dr. Hipergranulirani i agranulirani neutrofili se nalaze kod mijelodisplazijskih sindroma i u nekim leukemijama. Döhle-ova tjelešca su plavo-sive inkluzije, promjera 2-3 µm koje se nalaze u citoplazmi na periferiji stanica. Tjelešca se sastoje se od raspalih ribosoma i endoplazmatskog retikuluma. Prisutna su u infekcijskim, upalnim bolestima i u mijeloproliferacijskim sindromima. Uz njih se mogu nalaziti i vakuole koje su znak teške infekcije, često sepse, posebno ako se uz njih nalaze i toksične granule. Aureovi štapići su štapičaste inkluzije u mijeloblastima bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (Premužić, 2003.).

3.1.2 ABNORMALNOSTI U JEZGRAMA NEUTROFILA

Neobično veliki neutrofili sadrže udvostučenu količinu nuklearne tvari. Nalaze se češće u leukemijama, rjeđe u benignim bolestima. Hipersegmentacija jezgri (5 ili više segmenata) važan je znak megalobastičnih anemija, u blažem se obliku javlja kod uremije ili tijekom liječenja nekim citostaticima (metotreksat, hidroksiureja). Hiposegmentacija jezgri (2 segmenta ili okrugla nesegmentirana jezgra) nalazi se u preleukemijskim stanjima i u pesudo-Pelgerovim stanicama. Piknotični neutrofili imaju velike piknotične jezgre, a dovode se u vezu sa promjenjenom granulocitopoezom u upalnim stanjima (Premužić, 2003.). LE - fenomen označuje prisutnost neutrofilnih leukocita s fagocitiranom okruglom, homogeniziranom ružičastom jezgrom drugog neutrofila, a pojavljuje se u krvi bolesnika u nekim reakcijama na lijekove.

3.2 **PRIROĐENE ABNORMALNOSTI**

U prirođene abnormalnosti ubrajamo anomalije kao što su May-Hegglinova - autosomno dominantna anomalija okarakterizirana gigantskim trombocitima sa bazofilnim inkluzijama (Döhleova tjelešca) u leukocitima (neutrofilima i monocitima). Zatim, Adler-Reillyeva anomalija koja ima obilježja prisutnosti velikih, tamnocrvenih granula u neutrofilima, eozinofilima, bazofilima i monocitima (Slika 3.). Te stanice su funkcionalno normalne. Pelger-Huetova anomalija je benigno nasljedno oboljenje u kojem se neutrofili ne segmentiraju normalno. U homozigota neutrofili imaju jednu okruglu jezgru s gustim kromatinom. U heterozigota većina neutrofila ima jedan ili dva jednaka segmenta povezana tankim kromatinskim mostićem. Pseudo – Pelgerove stanice imaju okruglu, gustu jezgru i nepravilnu strukturu kromatina. Te stanice nastaju u tijeku neke infekcije, a trajno su prisutne u mijelodispaziji i akutnim mijeloidnim leukemijama. Chediak-Higashijeva bolest je obilježena velikim nepravilnim granulama u nezrelim i zrelim granulocitima, limfocitima monocitima, trombocitima, i u stanicama središnjeg živćanog sustava. U koštanoj srži granulocitopoeza je ne učinkovita pa dolazi do neutropenije u perifernoj krvi. Zbog tih promjena velika je sklonost infekcijama kože i potkožja, gornjih i donjih dišnih puteva. Najčešći uzročnici infekcija su stafilokoki i streptokoki. Liječenje se sastoji u prevenciji infekcija (Premužić, 2003.).



Slika 3. Adler-Reillyev sindrom – unutar leukocita se ističu velike, tamnocrvene granule (Preuzeto od http://www.med-ed.virginia.edu/courses/path/innes/images/wcdjpeg/wcd%20alder%20reily%20x100c.jpeg)

4 LEUKEMIJA

Riječ „leukemia“ na grčkom znači bijela krv. Leukemija je maligna bolest koštane srži i limfnih čvorova. U većini slučajeva maligna pretvorba događa se u bijelim krvnim stanicama, premda se može dogoditi i u drugim stanicama koje sudjeluju u stvaranju krvi. U leukemiji dolazi do poremećaja mehanizama regulacije, što se očituje prekomjernim rastom i bujanjem bijelih krvnih stanica i njihovih stanica prethodnica (Lambar, 2008.). Maligne bijele krvne stanice ne izgledaju normalno niti izvršavaju svoju normalnu funkciju. Zbog nekontroliranog bujanja malignih stanica dolazi do potiskivanja normalnih stanica u koštanoj srži, što posljedično uzrokuje njihovu manju proizvodnju te nedostatak u perifernoj krvi (Lambar, 2008.). Nedostatak normalnih stanica krvi uzrokuje nastanak simptoma koji nisu karakteristični samo za leukemiju. U bolesnika s leukemijom najčešće se opažaju simptomi kao što su temperatura ili tresavica, slabost, učestala infekcija, gubitak teka i težine, spontana pojava modrica po tijelu, bljedilo kože, brzo umaranje pri naporu, bezbolno povećanje limfnih čvorova, povećanje slezene i/ili jetre, bolovi u kostima i dr. (Premužić, 2003.). Većina simptoma ovisi o mjestu nastajanja malignih leukemijskih stanica te o njihovom ukupnom broju. Leukemija se pojavljuje u svakoj životnoj dobi, praktički od rođenja pa do smrti. Uzrok leukemija je nepoznat, ali je uvijek povezan s oštećenjem DNA. Ta oštećenja mogu biti nevidljiva na razini gena ili uzrokovana promjenama u cijelom kromosomu ili u njegovu dijelu. Za sada se zna da je maligna pretvorba uzrokovana aktivacijom gena koji djeluju na dijeljenje (onkogeni) ili djelovanju na gene koji smanjuju snagu dijeljenja (supresorski geni). Pogreška u radu jednog ili oba gena dovodi do nekontroliranog rasta stanica u koštanoj srži (Dembitz, 2010). Još uvijek nije poznato što uzrokuje promjene u DNA, ali je poznato da primjena citostatika ili nekih kemikalija može uzrokovati razvoj leukemije. Drugi rizični čimbenici su primjena kemoterapije, izlaganje zračenju, razvoj oštećenja koštane srži - mijelodisplazija (ili preleukemija), neke genetske bolesti kao što je npr. Downov sindrom i dr. Za leukemiju se postavlja dijagnoza pomoću dva testa - testiranjem krvi i biopsijom (uzimanjem uzorka tkiva) koštane srži. Rizik nastanka leukemije raste s dobi, osim u akutne limfocitne leukemije gdje se bilježi najveća učestalost u dječjoj dobi.

Klasifikacija leukemija- Leukemije prema broju zloćudnih stanica u krvi djelimo na:

leukemične – povećan broj stanica u perifernoj krvi, od kojih su mnoge zloćudne

subleukemične – broj stanica u perifernoj krvi je normalan ili neznatno smanjen ali su po svojemu biološkom ponašanju zloćudne

aleukemične – broj stanica u perifernoj krvi je normalan ili neznatno smanjen i nema zloćudnih stanica

Leukemije se primarno dijele u dvije velike grupe, akutne i kronične. U slučajevima kada se maligna pretvorba dogodila u limfocitima govori se o akutnoj limfocitnoj i kroničnoj limfocitnoj leukemiji. Ako se ta pretvorba dogodila u granulocitima tada se leukemije dijele u akutne mijeločne i kronične mijeločne leukemije.

4.1 AKUTNA LEUKEMIJA (AL)

Akutna leukemija (AL) je uzrokovana zloćudnom transformacijom matične hematopoetske stanice. Diobom zloćudno promijenjene hematopoetske stanice (najčešće jedne) nastaje klon stanica istih bioloških osobina kao početna stanica (Lambar, 2008.). Uz karakterističnu kliničku sliku i ostale laboratorijske pokazatelje dijagnoza bolesti temelji se na citomorfološkom nalazu brojnih blasta (nezrele bijele krvne stanice) u punktatima koštane srži i histološkom nalazu blasta u biopsiji kosti. Uzrok nije poznat, kao mogući čimbenici spominju se virusi (npr. Felv - Feline Leukemia Virus i Fiv - Feline Immunodeficiency Virus kod mačaka), zračenje, kemikalije i genski čimbenici. Bolesnici kao prve simptome najčešće navode pojavu modrica, slabost zbog anemije, a po pregledu periferne krvne slike utvrdi se promjena u broju krvnih stanica. Većina akutnih leukemija zahtijeva brz početak liječenja. Liječenje akutne leukemije dijeli se u tri faze. U prvoj fazi, tzv. indukcijskoj ili uvodnoj primjenjuje se više vrsta citostatika radi zalječenja. Padom broja leukocita nastaje faza neutropenije u kojoj je bolesnik izložen infekcijama iz okoline. Faza neutropenije traje oko 2 - 3 tjedna i u toj fazi izložen riziku nekontroliranog krvarenja zbog nedostatka krvnih pločica (trombocita) i/ili poremećaja zgrušavanja krvi. Nakon faze neutropenije dolazi faza oporavka kada se oporavlja koštana srž. U oko 60 - 70% bolesnika oporavi se zdrava koštana srž te se postigne stanje koje nazivamo remisija. To je stanje u kojem se normalizira nalaz

krvne slike, a u koštanoj srži ima manje od 5% blasta, tj. malignih leukemijskih stanica. U bolesnika u kojih se postigla kompletna remisija nastavlja se liječenje tzv. konsolidacijskom ili potvrdnom terapijom. U bolesnika u kojih se ne postigne remisija bolesti liječenje se odmah nastavlja. Nakon uvodne ili indukcijske terapije liječenje se nastavlja konsolidacijskom terapijom s istim ili različitim citostaticima, odnosno dozama kao i u početnoj terapiji. Prije početka konsolidacijske terapije uzme se krv radi tipizacije sustava gena tkivne snošljivosti (engl. Human leukocyte antigen, HLA) da se utvrdi ima li bolesnik davatelja koštane srži unutar obitelji. Transplantacija koštane srži ili hematopoetskih matičnih stanica treći je dio liječenja bolesnika s akutnim leukemijama. Uspjeh liječenja akutnih leukemija u odraslih primjenom transplantacije koštane srži danas iznosi oko 50% (Premužić, 2003.).

Danas je prihvaćena citotoksikološka AL s opisom pojedinih osnovnih imunoloških, citogenetskih i molekularnih značajki podtipova AL prema svjetskoj zdrastvenoj organizaciji (engl.World Health Organization, WHO) koja se temelji na analizi svih značajki leukemijskih stanica AL i nekim kliničkim pokazateljima tijeka bolesti (Sučić i sur. 2002.). Taj multdisciplinaran pristup u dijagnostici AL potreban je zbog specifičnog početnog i dugotrajnog terapijskog pristupa, koji je drugačiji za pojedine tipove AL. AL se dijele na dvije osnovne skupine: akutne limfocitne leukemije (ALL) i akutne mijeloične leukemije (AML).

4.1.1 AKUTNE MIJELOIČNE LEUKEMIJE (AML)

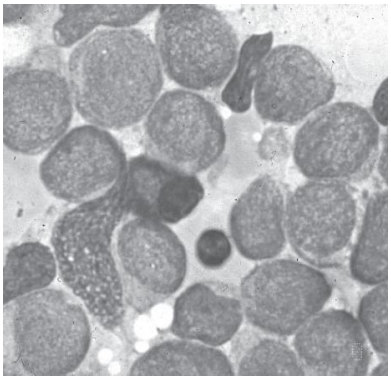
(engl. Acute myeloid leukaemia - AML, acute granulocytic ili acute myelogenous leukaemia)

Akutna mijeloična leukemija je heterogena skupina bolesti u kojima dolazi do nakupljanja nezrelih, nefunkcionalnih, maligno promijenjenih krvnih stanica, blasta, u koštanoj srži i krvi (Dembitz, 2010). Akutna mijeloična leukemija jedna je od češćih akutnih leukemija u odrasloj dobi, a pojavnost joj se povećava s godinama. Simptomi su obično nespecifični, kao što su umor, groznica, slabost, gubitak tjelesne težine i posljedica su zatajenja normalne hematopoeze. U 75 do 90% slučajeva prisutne su anemije i trombocitopenije što ukazuje na međusobnu povezanost. Broj leukocita može biti smanjen, normalan ili povećan. Obično je dijagnozu moguće postaviti na temelju razmaza, no uvijek treba analizirati i koštanu. Postoji više podjela AML koje si međusobno kompariraju: podjela prema FAB – klasifikaciji (Tablica 1.) i prema WHO (Tablica 2.). U širokoj upotrebi još uvijek je stara citomorfološka podjela, FAB-klasifikacija, koja klasificira AML prema stadiju razvoja u kojem je došlo do blokade normalne diferencijacije (Sučić i sur., 2002.).

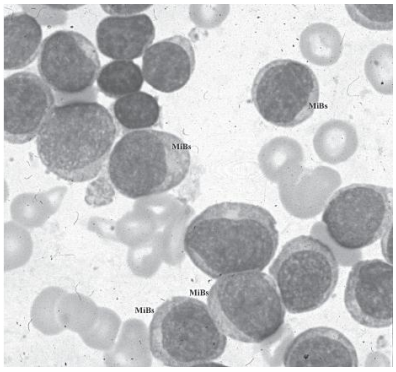
Tablica 1. FAB-klasifikacija akutnih mijeloičnih leukemija*

Oznaka	**Naziv**	**Osobitost**
AML-M0 (Slika 4.)	AML minimalno diferencirana	Leukemijski blasti bez obilježja mijeloidne loze
AML-M1 (Slika 5.)	AML bez sazrijevanja	Slabo diferencirani blasti
AML-M2 (Slika 6.)	AML sa sazrijevanjem	Sazrijevanje do promijelocita, rijetko zreliji oblici
AML-M3 (Slika 7.)	Ak. promijelocitna leu. (APL)	Stanice nalik na promijelocite
AML-M4 (Slika 8.)	Ak. mijelomonocitna leu.	Nalik na nezrele stanice granulocitne i monocitne loze
AML-M5 (Slika 9.)	Ak. monocitna leu. (AmoL)	Stanice nalik na monoblaste ili promonocite i monocite
AML-M6 (Slika 10.)	Ak. eritroidna leu.	>30% eritroblasta u koštanoj srži
AML-M7 (Slika 11.)	Ak. megakariocitna leu.	Morfološki se ne razlikuje od mijeloblasta
AML-M8 (Slika 12.)	Ak. leu.	Brojni nezreli mijeloblasti

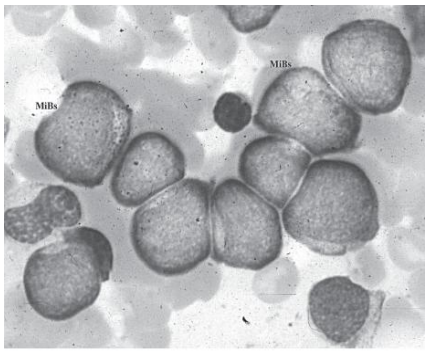
* Preuzeto iz Biochemia medica; Sučić i sur. 2002



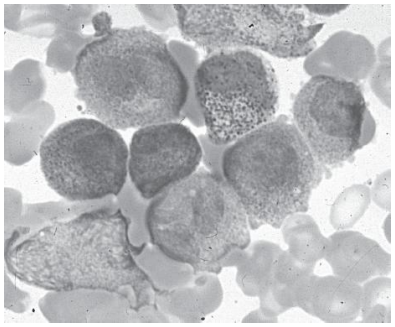
Slika 4. AML-M0 - citomorfološki nediferencirani blasti u punktatu koštane srži
* Preuzeto iz Biochemia medica; Sučić i sur. 2002



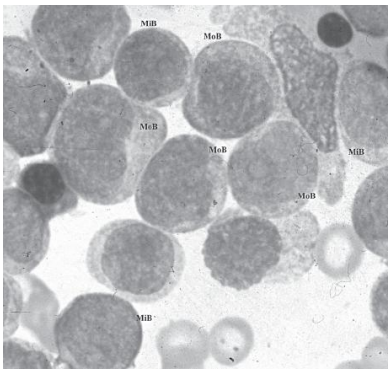
Slika 5. AML-M1 - nezreli mijeloblasti i pokoji mijeloblast sa znacima sazrijevanja (MiBs) u citoplazmi; punktat koštane srži
* Preuzeto iz Biochemia medica; Sučić i sur. 2002



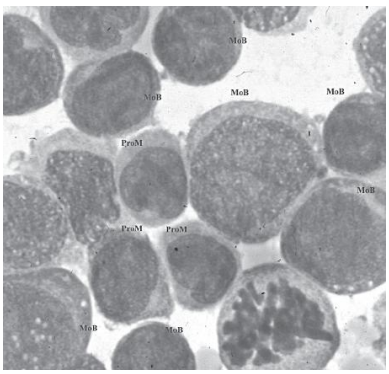
Slika 6. AML-M2 - nezreli mijeloblasti i mijeloblasti sa znacima sazrijevanja (MiBs) u citoplazmi; punktat koštane srži
* Preuzeto iz Biochemia medica; Sučić i sur. 2002



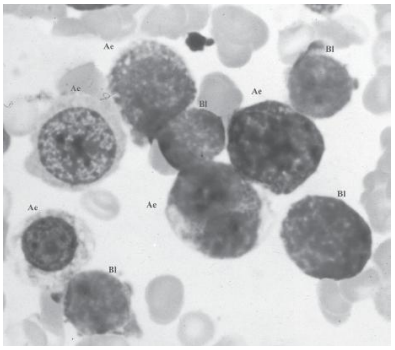
Slika 7. AML-M3 - brojni blasti i atipični promijelociti s brojnim velikim crvenim, azurofilnim granulama u citoplazmi; punktat koštane srži
* Preuzeto iz Biochemia medica; Sučić i sur. 2002



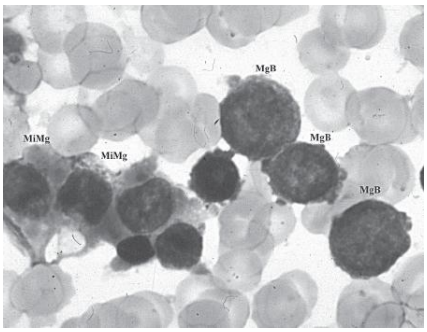
Slika 8. AML-M4- brojni mijeloblasti (MiB) i monoblasti (MoB) u punktatu koštane srži
* Preuzeto iz Biochemia medica; Sučić i sur. 2002



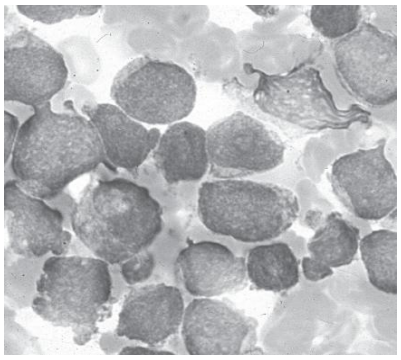
Slika 9. AML-M5 - brojni monoblasti (MoB) i pojedini promonociti (ProM) u punktatu koštane srži
* Preuzeto iz Biochemia medica; Sučić i sur. 2002



Slika 10. AML-M6 - brojni blasti (Bl) i atipične eritroidne (Ae) stanice u punktatu koštane srži
* Preuzeto iz Biochemia medica; Sučić i sur. 2002



Slika 11. AML-M7 - pojedini megakarioblasti (MgB) i mikromegakariociti (MiMg) u punktatu koštane srži
* Preuzeto iz Biochemia medica; Sučić i sur. 2002



Slika 12. AML-M8 - brojni nezreli mijeloblasti u punktatu koštane srži
* Preuzeto iz Biochemia medica; Sučić i sur. 2002

Tablica 2. Podjela AML prema WHO*

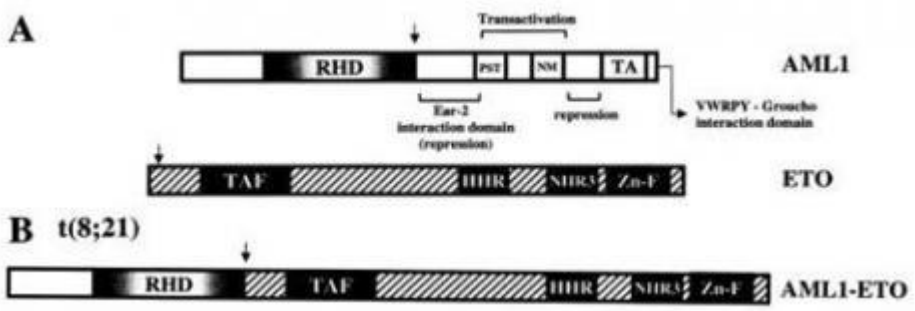
1.	**AML s citogenetskim translokacijama AML s t(8,21)**
Akutna promijelocitna leukemija i varijante s t(15;17)	
AML s eozinofilijom u koštanoj sr`i, inv(16) ili t(16;16)	
AML s promjenom 11q23 (MLL)	
2.	**AML sa znacima mijelodisplazije**
3.	**AML- sekundarne nakon terapije**
4.	**AML koje nisu drugdje uvrštene**
AML minimalno diferencirana	
AML bez sazrijevanja	
AML sa sazrijevanjem	
Akutna mijelomonocitna leukemija	
Akutna monocitna leukemija	
Akutna eritroidna leukemija	
Akutna megakariocitna leukemija	
Akutna bazofilna leukemija	
Akutna panmijeloza s mijelofibrozom	

* Preuzeto iz Biochemia medica; Sučić i sur. 2002

4.1.1.1 MEHANIZAM NASTANKA AML

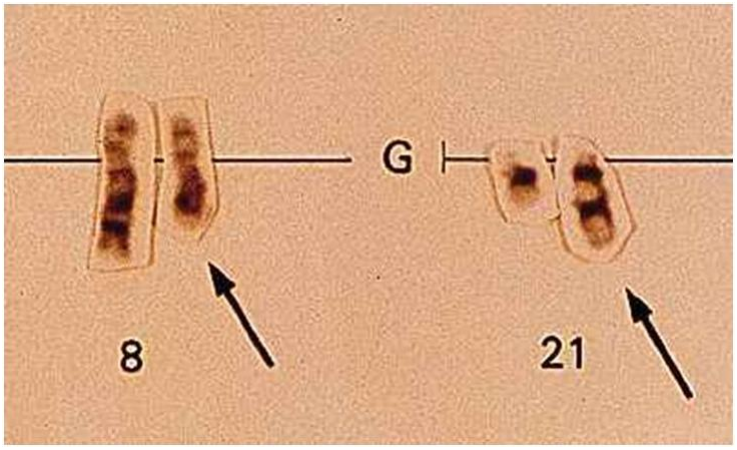
Akutna mijeloična leukemija je hematološka maligna skupina inicirana kromosomskim aberacijama onkogenih proteina koji imaju ulogu transkipcijskih faktora. Takvi sada transkripcijski faktori mogu se vezati na određeni slijed DNA i utjecati na aktivnost susjednih gena, ali i drugih transkipcijskih faktora. Rezultat toga je poremećaj u mehanizmu regulacije i abnormalnost u ekspresiji gena, što je u konačnici odgovorno za maligni fenotip. Primjer takvog DNA vezujućeg transkripcijskog faktora je AML1/ETO, koji je odgovoran za nastanak oko 10-15% AML kod odraslih. Onkogeni transkripcijski faktor AML1/ETO nastaje recipročnom translokacijom koja uključuju kromosome 8 i 21 (t[8;21]) čime dolazi do fuzije AML1 (21q22) i ETO (8q22) gena (Slika 13.). AML1 je DNA-vezujući transkripciji faktor potreban za hematopoezu, dok je ETO je ko-repressor molekula, koje se eksprimiraju u različitim tkivima. Premještanjem t (8; 21) (q22, q22) 5'-kraja AML1

gena sa kromosoma 21 na ETO gen sa kromosomu 8, dolazi do zamjene transaktivacijske domene u sredini AML1 sa dijelom ETO gena.



Slika 13. Fuzija AML1 i ETO gena nastala translokacijom
(Preuzeto od http://tipsukhon.files.wordpress.com/2009/08/fig11.jpg)

Spajanjem dvaju proteina AML1/ETO, dolazi do ometanja funkcije divljeg tipa AML1, kao dokaz translokacije. Također, dokaz su i posljedični translokacijski kromosomi (Slika 14.). Dokazano je da je fuzionirani protein u međureakciji s nizom drugih faktora transkripcije, osobito E-proteinima čime dolazi do još većeg nereda i poremećaja regulacije. Fuziniranu mRNA tih dvaju gena se može otkriti pomoću reverzno transkripcijske - lančane reakcije polimerazom (RT-PCR). Osim AML1-ETO fuzijskog transkripta koristi se i unutarnja kontrola (ABL transkript) koja je umnožena iz istog RNA uzoraka. Unutarnja kontrola služi kao kontrola za RT - PCR učinak i kao referenca za relativnu količinu,tj. relativni omjer AML1-ETO. Ako je došlo do AML1-ETO (t[8;21]) translokacije, rezultat je pozitivan (viši omjeri su povezane s višim postotkom leukemijskih stanica). Negativan rezultat (omjer nula) označava izostanak AML1-ETO translokacije (t [8, 21]) (Gardini i sur., 2008).



Slika 14. Izgled kromosona nakon translokacije
(Preuzeto od http://www.hematologienederland.nl/Resources/Images/2004/dia8.jpg)

4.1.2 AKUTNA LIMFOBLASTIČNA LEUKEMIJA (ALL)

(engl. Acute lymphoblastic leukaemia - ALL, acute lymphocytic ili acute lymphatic leukaemia)

Akutna limfoblastična (limfocitna) leukemija je bolest pri kojoj stanice koje se normalno razvijaju u limfocite postaju karcinomske i u koštanoj srži brzo nadomještaju normalne stanice (Miranda i sur. 2002). Akutno znači da je agresivno - progresivan tijek bolesti, te je time i vrlo bitno rano otkrivanje bolesti. Limblastična znači da se radi o bolesti krvnih stanica limfoidne loze koje promijenjene i nedozrele (leukemijske blasti) dospijevaju u perifernu krv. S obzirom na njihove maligne promijene, gube svoju osnovnu funkciju i stječu sposobnost nekontroliranog dijeljenja bez mogućnosti sazrijevanja do stupnja normalnih krvnih stanica, pa dolazi do nesvrsishodog nakupljanja. Prvi se simptomi obično se pojave zbog toga što koštana srž ne uspijeva proizvesti dovoljno normalnih krvnih stanica. Ti simptomi uključuju slabost, što je posljedica anemija (zbog potiskivanja zdravih stanica od strane karcinomskih), infekciju i povišenu temperaturu što nastaju zbog premalog broja leukocita i krvarenje koje nastaje zbog premalog broja trombocita (Premužić, 2003.). U većini slučajeva bolest se otkriva slučajno. Uobičajene krvne pretrage, kao što je KKS (potpuni broj krvnih stanica), može dati prvi dokaz da osoba ima leukemiju. Uz primjenu citokemijske klasifikacije, dokazom prisutnosti određenih enzima i metabolita i načinom bojenja stanica omogućuje se daljnja diferencijacija (Sučić i sur., 2002.). Kod akutne limfatične leukemije prepoznajemo imunofenotip "B"-limfocitne loze i "T"-limfocitne loze. Cilj liječenja kao i kod AML je postići potpunu remisiju uništavanjem leukemičnih stanica tako da u koštanoj srži mogu ponovno rasti normalne stanice. Akutna limfocitna leukemija, najčešći rak u djece, odgovorna je za 25% svih vrsta raka u djece ispod 15 godina života. Najčešće zahvaća djecu u dobi od 3 do 5 godina, ali može zahvatiti i djecu u razvoju i, rjeđe, odrasle osobe. Bolesnici oboljeli od ALL svrstavaju se u skupine standardnog, srednjeg i visokog rizika, a na osnovu čega se određuje intenzitet i trajanje liječenja. Kod djece oboljele od ALL, na liječenje vrlo dobro reagira i do 75% djece, koja s ovom vrstom leukemije postižu potpunu remisiju i kasnije ozdravljenje. Ova vrsta leukemije se može vrlo često djelotvorno liječiti kombinacijama antitumorskih lijekova (tzv. kemoterapije) od kojih su najčešći L-Asparaginase,

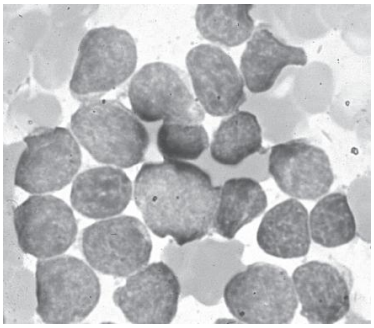
Cyclophosphamide, Cytosine-arabinoside i dr. ALL iziskuje i preventivno liječenje centralnog živčanog sustava (CŽS), radi sprječavanja komplikacije zvane leukemijska meningnoza. Razlog tome su lijekovi koji se koriste za liječenje ALL, a koji ne mogu ući pod moždanu opnu, dok leukemijske stanice mogu. Zbog vrlo visokog postotka izlječenja konvencionalnom citostatskom terapijom, transplantacija matičnih stanica koštane srži se u bolesnika s ALL-om primjenjuje vrlo rijetko (Premužić, 2003.).

ALL se prema FAB-klasifikaciji dijele na temelju citomorfoloških značajki većine blasta na L1 (Slika 15.), L2 (Slika 16.) i L3 (Slika 17.) (Sučić i sur., 2002.). Citomorfološko razlikovanje L1 i L2 ima malenu prognostičku vrijednost za klinički tijek bolesti jer nema jasne povezanosti s imunološkim podtipovima ALL. L1 je češće nalaz u djece, a L2 u odraslih. L3 se citomorfološki jasno razlikuje od L1 i L2 uz izrazitu korelaciju s imunološkim tipom B-ALL.

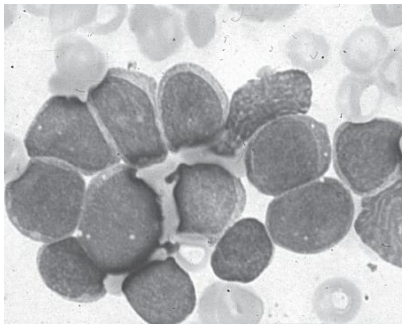
Tablica 3. Podjela ALL prema WHO

1) Prekursorske B-stanične ALL s citogenetskim
a) t(9;22)(q34;q11); BCR/ABL
b) t(v;11q23); preustroj MLL
c) t(1;19)(q23;p13); E2A/PBX1
d) t(12;21)(p12;q22); ETV/CBFa
2) Prekursorske T-stanične ALL
3) Akutna leukemija Burkittovih stanica

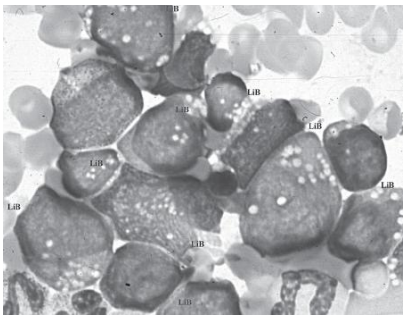
* Preuzeto iz Biochemia medica; Sučić i sur. 2002



Slika 15. ALL-L1 - mali jednoliki limfoblasti u punktatu koštane srži
* Preuzeto iz Biochemia medica; Sučić i sur. 2002



Slika 16. ALL-L2 - limfoblasti nejednake veličine s različito obilnom citoplazmom; punktat koštane srži
* Preuzeto iz Biochemia medica; Sučić i sur. 2002



Slika 17. ALL-L3 - limfoblasti s bazofilnom i vakuoliziranom citoplazmom (LiB); punktat koštane srži
* Preuzeto iz Biochemia medica; Sučić i sur. 2002

4.2 KRONIČNE LEUKEMIJE

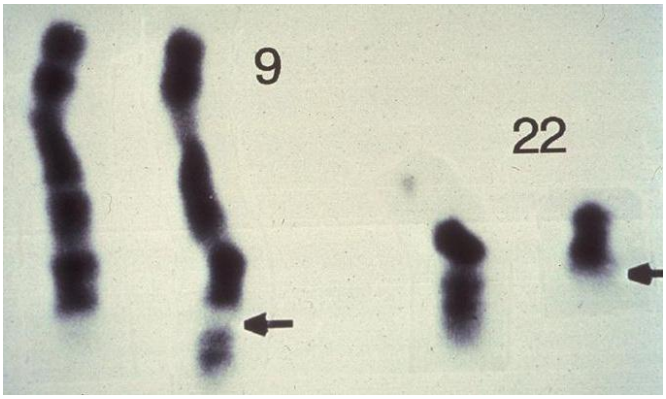
Kronična leukemija (CL) se pojavljuje kada se stanice leukemije zaustave kasnije u svom razvoju. Broj nezrelih stanica, blasta, u kroničnim je leukemijama manji (nego u akutnim) te se zaustavlja razvoj i djelovanje ostalih krvnih stanica pri čemu postoji manja mogućnost da dođe do anemije, krvarenja i infekcije (Lambar, 2008.). Kronične leukemije, kao što sam naziv kaže, sporog su tijeka i ne zahtijevaju tako agresivno liječenje kao u bolesnika s akutnim leukemijama. Kronična mijeloična leukemija danas se uspješno kontrolira primjenom imatiniba tako da se već sada govori o eri prije i nakon imatiniba. U onih bolesnika u kojih se ne uspije kontrolirati bolest liječenje se nastavlja transplantacijom koštane srži od podudarnog srodnika.

4.2.1 KRONIČNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA (CML)

(engl. Chronic myeloid leukaemia – CML, chronic granulocytic ili chronic myelocytic leukaemia)

Kronična mijeloična leukemija je maligni mijeloproliferativni oblik raka koštane srži odnosno bolest koja uzrokuje ubrzani porast broja nezrelih oblika krvnih stanica u koštanoj srži, perifernoj krvi i tkivu (Recher i sur., 2005). Kronična mijeloična leukemija zahvaća matične stanice koje se razvijaju u granulocite. One ne sazrijevaju te se povećava broj tih nezrelih stanica u krvi i koštanoj srži. Kod većine oboljelih od mijeloične kronične leukemije postoji genetički poremećaj kromosoma, tzv. Philadelphia kromosom, koji obično ne nestaje, čak ni nakon terapije (Premužić, 2003.). Poznato je da je izloženost ionizacijskom zračenju i benzenu dovodi do CM. Progresija mijeloične kronične leukemije je spora i najčešće od nje obolijevaju ljudi u srednjim godinama ili starije osobe. Bolest potječe u tri faze koje se međusobno razlikuju. U prvoj, proliferacijskoj fazi nema poteškoća, a bolest se otkriva na temelju rutinskog pregleda krvne slike. Kroničnu mijeloičnu leukemiju karakterizira druga, kronična faza, za kojom slijedi faza maligne preobrazbe matičnih stanica. Kronična faza u kojoj je bolest stabilna može trajati godinama dok ne postane vidljivo maligna. Na ubrzanje bolesti može ukazivati povišena temperatura bez infekcije, bolovi u kostima i povećana slezena. Kod sumnje od oboljenja potrebno je provesti kliničke preglede koji bi ukazivali na povećanu slezenu i povećani broj bijelih krvnih stanica. Dodatna obilježja i pretrage su aspiracija koštane srži,

prisutnost Philadelphia kromosoma (Slika 18.), razina alkalne fosfataze leukocita i dr. Liječenje je usmjereno na supresiju koštane srži i može rezultirati remisijom u kojoj se obilježja i simptomi bolesti mogu dobro kontrolirati. Otprilike 50% pacijenata koji prime transplantaciju koštane srži imaju dugoročnu prognozu preživljenja bez pojavljivanja bolesti. U kroničnoj fazi moguće je primijeniti kemoterapiju (Premužić, 2003.).



Slika 18. Philadelphia kromosom nastao traslokacijom 9 i 22 kromosoma (http://www.nature.com/scitable/content/25070/2326Ph1Chromosome_EBesa_FULL.jpg)

4.2.2 KRONIČNA LIMFOCITNA LEUKEMIJA (CLL)

(engl. Chronic lymphocytic leukaemia - CLL, chronic lymphatic ili chronic lymphoid leukaemia)

Kronične su limfocitne leukemije klonske limfoproliferacijske bolesti nastale leukemijskom preobrazbom usmjerene limfoidne stanice za stanični red B ili T. Takva preobrazba uzrokuje imunosupresiju, odnosno poremećaj funkcije koštane srži i infiltraciju organa zloćudnim stanicama (Lambar, 2008.). Ova je kronična vrsta leukemije sporo napreduje, te normalni limfociti i druge stanice nisu potisnute tako brzo kao što se to događa kod akutne vrste bolesti. To znači da pacijenti sa CLL možda neće osjetiti neobične simptome do kasnijeg stadija bolesti. Kronična limfocitna leukemija se pojavljuje kod starijih osoba, a u 90% slučajeva oboljele osobe starije su od 50 godina. Zaustavljanje diferencijacije i sazrijevanja ne odigrava se uvijek na istom stupnju razvoja, pa se leukemijske stanice morfološki i funkcionalno razlikuju (Slika 19.). Simptomi su povećani limfni čvorovi, jetra i slezena, umor, bolovi u kostima modrice i dr. (Premužić, 2003.). Kada bolest nije aktivna, godinama se s njom može normalno živjeti. Kad je bolest aktivna, liječi se

jednim ili mnogostrukim lijekovima putem kemoterapije i povremeno radioterapijom. Dok CLL općenito nije izlječiv, često se događa da osobe dugo vremena uživaju u dobrom zdravlju. Uzrok nastanka limfocitne kronične leukemije nije poznat. Nije utvrđena povezanost sa zračenjem, karcinogenim kemikalijama ili virusima. Povećana učestalost limfocitne kronične leukemije primijećena je u ljudi s određenim autoimunim bolestima. Podjela kronične limfocitne leukemije (Premužić, 2003.).

1. Kronična limfocitna leukemija (KLL) podrijetla B ili T

1.1. B- kronična limfocitna leukemija (B-KLL)

- najčešća vrsta leukemije u odraslih osoba. Uzrok bolesti nije poznat, ali pretpostavlja se da genetski čimbenici igraju veliku ulogu.

1.2. T – Kronična leukemija diferenciranih limfocita T (T – KLL)

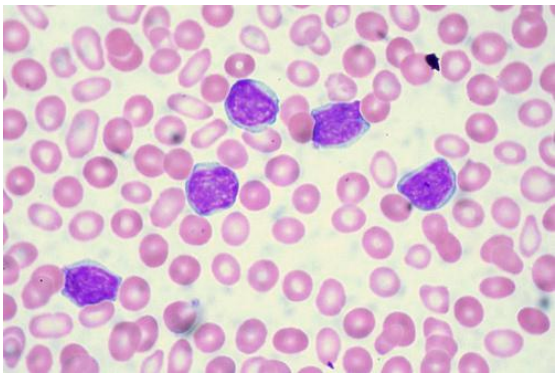
- rijetka podvrsta KLL-a.

2. Prolimfocitna leukemija (PL) podrijetla B ili T

- rijetka podvrsta kronične limfocitne leukemije u kojoj prevladavaju prolimfociti. Postoji povezanost između KLL-a i PLL-a.

3. Triholeukemija (TL) ili leukemija vlasastih stanica podrijetla B

- rijetka podvrsta kronične limfocitne leukemije. Pretpostavlja se da je uzrok nastanaka ove bolesti ozračenje i izloženost kerozenu.



Slika 19. Periferna krv sa brojim zrelim limfocitima koji se stukturno i morfološki razlikuju (Preuzeto od http://www.methodsofhealing.com/files/2009/02/leukemia.jpg)

5 LIMFOMI

Thomas Hodgkin je 1832. g. prvi opisao limfom, točnije jednu vrstu koja danas nosi po njemu ime Hodgkinov limfom (HL) ili Hodgkinova bolest. Ostali limfomi su grupirani pod nazivom ne-Hodgkinov limfom (NHL), a razvojem laboratorijske tehnologije otkrilo se da skupina broji 43 (prema WHO) različitih oblika limfoma. Limfomi su primarne neoplazme limfnih čvorova, rjeđe ostalih limhoidnih organa. Za razliku od leukemije, pripadaju kategoriji solidnih tumora, što znači da su ograničeni na tkivo. Limfom se može razvijati polako ili može biti agresivan. Limfome dijelimo u dvije osnovne, i vrlo različite skupine: Hodgkinova bolest (engl. Hodgkin's disease) i ne-Hodgkinov limfom (engl. non-Hodgkin's lymphoma).

5.1 HODGKINOVA BOLEST (HB)

Hodgkinova bolest ili Hodgkinov limfom je lokalizirana proširena zloćudna proliferacija tumorskih stanica koje potiču iz limforetikularnog sustava i prvenstveno zahvaćaju limfne čvorove i koštanu srž. Uzrok je nepoznat, no pretpostavlja se da bolesnici s Hodgkinovom bolešću imaju genetičku predispoziciju ili povezanost s utjecajem okoliša. Također se pretpostavlja da nastaje kao neuobičajan odgovor na neku infekciju kao što je HIV infekcija, Epstein-Barr virus infekcija itd. (Premužić, 2003.). Odnos učestalosti razbolijevanja između muškaraca i žena je 1,4:1. U kliničkoj slici obično su prisutni uvećani limfni čvorovi (najčešće na vratu). Ostali simptomi ovise o stupnju napredovanja bolesti, pa se tako mogu pojaviti i povišena tjelesna temperatura, gubitak tjelesne težine i dr. Definitivna dijagnoza potvrđuje se biopsijom limfnog čvora u kojem se pronalaze takozvane Reed - Sternbergove stanice (R – S stanice) u specifičnom tkivnom okruženju. Hodgkinova bolest bez zahvaćenosti limfnih čvorova je vrlo rijetka, a u tom se slučaju uzorak tkiva za biopsiju uzima iz koštane srži, jetre itd. Liječenje ovisi o stadiju i staničnom tipu bolesti. Hodgkinova bolest izlječiva je radioterapijom, kombiniranom kemoterapijom ili kombinacijom i jednog i drugog u 50-80% slučajeva. Dva su oblika Hodgkinove bolesti: nodularna limfocitna predominacija i klasična Hodgkinova bolest koja se još dijeli na manje podskupine: limfocitnu prevlast, nodularnu sklerozu, mješovito staničje, osiromašene limfocite i neklasificiranu podskupinu (Premužić, 2003.).

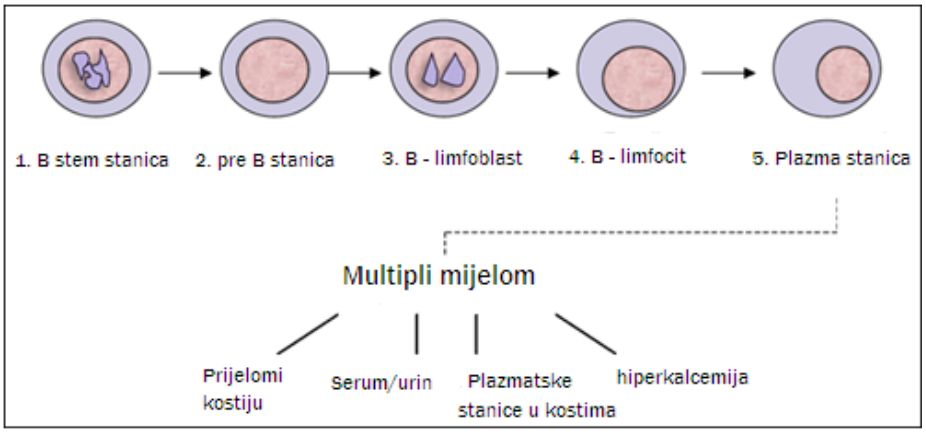
5.2 NE-HODGKINOV LIMFOM

Ne-Hodgkinov limfom je zloćudna proliferacija limfatičnih stanica imunološkog sustava koja uključujući limfne čvorove, koštanu srž, slezenu, jetru i probavni sustav. Učestalost je puno veća od Hodgkinove bolesti i raste s dobi. Uzrok je nepoznat, no mnoga istraživanja ukazuju na virusnu etiologiju. U dvije trećine bolesnika pojavljuje se bezbolna periferna limfadenopatija (klinički pojam za povećan jedan ili više limfnih čvorova), povišena tjelesna temperatura, znojenje, te gubitak tjelesne. Najčešća dva problema, a što ne nalazimo kod HB su opstrukcija (nepotpuno začepljenje) gornje šuplje vene, što rezultira oticanjem glave i vrata, te pritisak na mokraćnu cijev što može dovesti do zatajenja bubrega. Dijagnoza se postavlja samo histološkom analizom uzetog tkiva. Pri tome se utvrđuje i stanično porijeklo, te pojedini podtipovi bolesti, što je bitno za odluku o načinu liječenja i prognozu bolesti. Postoje 4 prognostičke kategorije; limfomi niskog, srednjeg i visokog stupnja maligniteta, te ostali limfomi. Liječenje se provodi radioterapijom ili kemoterapijom ili kombinacijom. Patohistološki nalaz (analiza uzetog uzorka tkiva) i stadij bolesti znatno utječu na prognozu i uspješnost liječenja (Premužić, 2003.). Podjela ne-Hodgkinovih limfoma:

1. Skupina niskozloćudnih limfoma: Ako se taj limfom nije jako proširio, liječenje operacijom ili lokalnim zračenjem. Međutim, često se događa da je taj limfom već široko rasprostranjen kad se primijeti. Koristi se nekoliko novih načina liječenja koji mogu produžiti život, kao što su monoklonalna protutijela, na primjer MabThera i možda presađivanje matičnih stanica.
2. Skupina srednjozloćudnih limfoma: limfom se razvija brže od limfoma niskog stupnja. Ako su lokalizirani, takvi tumori, kao što je i limfom niskog stupnja, mogu se izliječiti zračenjem ili kombinacijom kemoterapije te presađivanjem matičnih stanica.
3. Skupina visokozloćudnih limfoma: limfom se ponaša kao akutna leukemija i liječi se na sličan način, kombinacijom kemoterapije, a koristi se i profilaksa centralnog živčanog sustava (vidjeti liječenje za akutnu limfoblastičnu leukemiju). Gdje bolest nije agresivna, kemoterapijom se može izliječiti. Ako je bolest agresivna kad je primijećena, dodatno presađivanje matičnih stanica (uzetih od pacijenta ili od podudarnog davatelja iz obitelji) može koristiti.

5.3 MULTIPLI MIJELOM (MM)

Multipli mijelom (engl. multiple myeloma) također poznat kao plazmocitom ili Kahlerova bolest je zloćudna promjena plazma stanica kod koje se plazma stanice nekontrolirano stvaraju u koštanoj srži. Posebna vrsta limfoidne zloćudnosti odnosi se na najzreliji oblik B limfocita, stanice koje proizvode protutijela, a zovu se plazma stanice (Premužić, 2003.). Nastanak plazma stanica kroz stadije nastanka B limfocita je prikazan na Slici 20. To je tumor gdje se vrlo zrele B limfoidne stanice, zvane plazma stanice, nakupljaju u tijelu, naročito u šupljinama kostiju. Mijelom je tumor stanica koje normalno stvaraju protutijela i druge tvari potrebne za borbu protiv infekcija. Stanice mijeloma mogu isprati kalcij iz kostiju i omekšati ih. To može prouzrokovati bolove u kostima i prijelome, visoke razine kalcija u krvi, anemiju i prestanak rada bubrega. Etilologija bolesti je nepoznata. Kao i u drugim hematološkim bolestima i u pacijenata sa multiplim mijelomom se registruju citogenetske abnormalnosti kao što su delecije kromosoma 13, hiperploidija, kromosomske translokacije 4;14 i 14;16, 17 i dr. Tipični znakovi bolesti su promjene na kostima skeleta, povišena razina kalcija u serumu, anemija i dr. Dijagnoza ove bolesti se postavlja uzimanjem uzorka koštane srži. Liječenje je moguće uz kemoterapiju, transplantaciju matičnih stanica, terapiju zračenjem, liječenjem interferonom, talidomidom, bortezomibom, lenalidomidom, bifosfonatima i dr.



Slika 20. Nastanak plazma stanica i MM-a
(Preuzeto od http://www.glycoforum.gr.jp/science/hyaluronan/HA27/images/fig_02.gif)

6 ZAKLJUČAK

Na temelju površnog pregleda nekih od bolesti leukocita zaključujem da su te bolesti jedno izrazito kompleksno područje koje je u velikoj mjeri neistraženo. Definitivno nije poznato što uzrokuje leukemiju, limfom, mijelom i srodne krvne poremećaje leukocita, međutim, poznato je da postoje rizični čimbenici koji utječu na njihov razvoj i koji su samo djelomičan razlog uzroka. To se nažalost odnosi samo na vrlo mali broj svih slučajeva, jer većinom razlog ostaje nepoznat. Simptomi leukemije, srodnih poremećaja koštane srži i drugih bolesti leukocita su tipični i za mnoge druge bolesti što otežava istraživanje uzroka nastanka većine bolesti. Problem nastaje kada bolest kao što su neke vrste leukemije ne prouzrokuju nikakve simptome, dok bolest nije već u odmaklom stadiju, nekad čak ni tada. Međutim, to ne znači da bi čak i vrlo rana dijagnoza sprječila bolest da se ne širi. Puno istraživanja je posvećeno tome da se razviju bolje tehnike za otkrivanje manjeg broja preostalih stanica leukemije u srži. Danas istraživači mnogo rade u rasvjetljavanju ovih nepoznanica te su tako na pragu velikih otkrića i „pametnih“ lijekova, a sve to u svrhu produljenja i što lagodnijeg života tijekom i nakon ovih bolesti. Postoje nacionalne organizacije kao što je npr. “Leukaemia foundation” i zaklade kao što je npr.“Ana Rukavina” i dr. koje su se posvetili njezi i liječenju pacijenata s leukemijom, limfomom, mijelomom, aplastičnom anemijom i srodnim poremećajima krvi i matičnih stanica. Osim liječenja, ove organizacije, ali i mnoge druge su mjesto podrške i savjetovanja, obrazovanja o bolestima i praktične pomoći pacijentima i njihovim obiteljima, ali nažalost i veliki podsjetnik da su to izrazito opasne, često podmukle bolesti.

7 LITERATURA

Altman JK, Platanias LC. (2008) Exploiting the mammalian target of rapamycin pathway in hematologic malignancies. *Curr Opin Hematol* 15:88-94.

Drach J, Lopez-Berestein G, McQueen T, Andreeff M, Mehta K. (1993) Induction of differentiation in myeloid leukemia cell lines and acute promyelocytic leukemia cells by liposomal all-trans-retinoic acid. *Cancer Res.* 53: 2100-2104.

Dembitz V. (2010) Rapacin i sve- trans retinska kiselina pojačavaju učinak arsenova trioksida na proliferaciju leukemijskih stanica 1-4

Gardini A., Cesaroni M., Luzi L., Okumura A.J., Biggs J.R.,. Minardi S. P., Venturini E., Zhang Dong-Er, Pelicci P. G., Alcalay M. (2008) AML1/ETO Oncoprotein Is Directed to AML1 Binding Regions and Co-Localizes with AML1 and HEB on Its Targets

Labar B. (2008) Akutne leukemije. U: Vrhovac B i sur. ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 992-1001.

Miranda MB, McGuire TF, Johnson DE. (2002) Importance of MEK-1/-2 signaling in monocytic and granulocytic differentiation of myeloid cell lines. *Leukemia* 16:683-692.

Premužić Lampić M., 2003. Hematologija klinička i laboratorijska, Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 88-97

Ramos AM, Fernández C, Amrán D, Sancho P, de Blas E, Aller P. *(*2005) Pharmacologic inhibitors of PI3K/Akt potentiate the apoptotic action of the antileukemic drug arsenic trioxide via glutathione depletion and increased peroxide accumulation in myeloid leukemia cells. *Blood* 105:4013-4020.

Récher C, Beyne-Rauzy O, Demur CB (2005) Antileukemic activity of rapamycin in acute myeloid leukemia. *Blood* 105:2527-2534.

Sučić M, Boban D, Marković-Glamočak M, Gjadrov-Kuvedižđić K, Ries S, Lambar B (2002) Citomorfološka dijagnoza akutnih leukemija i citomorfološko otkrivanje minimalne ostatne bolesti. *Biochemija medica;* 3(12):87-96

Vivanco I, Sawyers CL. (2002) The phosphatidylinositol-3-kinase-Akt pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2:489-501

Wang ZY, Chen Z. (2008) Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to higly curable. *Blood* 111:2505-2515

http://academic.kellogg.edu/herbrandsonc/bio201_mckinley/table21-3_leukocytes.jpg

http://www.childrensoncologygroup.org

http://croatica.botanic.hr/~ztadic/zaf/studenti/nastava/imunologija/Hematopoieza.jpg

http://www.cybermed.hr/vijesti/akutna_limfoblasticna_leukemija_all_najcesca_zlocudna_bolest_djecje_dobi

http://dccps.nci.nih.gov/ocs

http://www.glycoforum.gr.jp/science/hyaluronan/HA27/images/fig_02.gif

http://www.hematologienederland.nl/Resources/Images/2004/dia8.jpg

http://www.hull.hr/leukemije.

http://www.leukemia-lymphoma.org

http://www.leukaemia.com/leukaemia-foundation/resources/pdf/UL_Croatian.pdf.

http://www.lls.org

http://lh6.ggpht.com/-rcEhNHyszpU/SrpO88j03KI/AAAAAAAAAzk/QpmmYvfcMZU/Acute-myelogenous-leukemia-M4-100x-Auer-rods-website-arrow.jpg

htm limfocitna-leukemija

http://www.methodsofhealing.com/files/2009/02/leukemia.jpg

http://www.meded.virginia.edu/courses/path/innes/images/wcdjpeg/wcd%20alder%20reily%20x100c.jpeg

http://www.nature.com/scitable/content/25070/2326Ph1Chromosome_EBesa_FULL.jpg

http://www.ncrc.ac.rs/strane/limfomi.htm

http://www.ordinacija.ba/images/bolest/138x105/157.jpg

http://www.onkologija.hr/portal/onko-hr-patients/kronicna-limfocitna-leukemija

http://prirucnikbolesti.blogger.ba/arhiva/2009/04/02/2120808

http://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/41/Kronicna-limfocitna-

http://tipsukhon.files.wordpress.com/2009/08/fig11.jpg

http://training.seer.cancer.gov/leukemija.html

http://www.vasdoktor.com/medicina-od-a-do-z/hematologija/172-leukemije-akutna

http://www.vet.uga.edu/VPP/clerk/waikart/fig03.jpg

8 SAŽETAK

Leukociti ili bijele krvne stanice su sve stanice periferne krvi s jezgrom čija je glavna uloga obrana organizma od mikroorganizama u kombinaciji sa sposobnošću razlikovanja stranih stanica od vlastitih. Odjeljak leukocita dijeli se na dvije osnovne skupine: fagocite (granulocite, monocite), te stanice imunološkog sustava: limfocite B i T i prirodne ubilačke stanice (NK, engl. *natural killer*). Cilj ovog rada je pregled kroz najvažnije bolesti leukocita, uzroke, posljedice te mogućnosti liječenja. Bolesti leukocita su izrazito složene bolesti upravo zbog njihove važne funkcije u tijelu. Postoji još jako puno nepoznanica oko uzroka nastanka mnogih bolesti što usporava liječenje i čini ove bolesti jednima od najteže izlječivih.

9 SUMMARY

Leukocytes or white blood cells are peripheral blood cells with core whose main role is defense of the organizm against microorganizms in combination with the ability to distinguish foreign cells from their own. Leukocytes can be divided into two basic groups: phagocytes (granulocytes, monocytes) and immune cells: B and T lymphocytes and natural killer cells. The objective of this thesis is to review the most importatnt disease of leukocytes, causes, consequences and treatment options. Diseases of white blood cells are extremely complex disease because of their important function across the body. There is a lot of unknowns about the cause of establishment od many diseases which slows healing and makes this disease one of the hardest curable.