

ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ХЕМОПОЕТИЧНАТА И ЛИМФОИДНА ТЪКАН: КЛАСИФИКАЦИЯ, ЕТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗА

Д-р Жанина Йорданова Иванова дм,



МАЛИГНЕНИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

- ▶ Според засегнатата клетъчна линия на хемопоезата злокачествените хематологични заболявания могат да бъдат разделени на две големи групи: **миелопролиферативни** и **лимфопрлиферативни**.

Патогенеза

- ▶ Първа фаза. Възникват мутации (най-често транслокации, по-рядко делеции и инверсии), които водят до активиране на определени гени (протоонкогени) или до образуване на нови гени (онкогени), инактивиране на тумор-супресорни гени, нарушена апоптоза (програмирана клетъчна смърт) и производство на патологични цитокини (онкопротеини), инициращи формиране на малигнен клетъчен клон.
- ▶ Втора фаза. Прогресираща неконтролирана пролиферация на малигнения клетъчен клон под стимулиращото влияние на нормални и патологични цитокини.
- ▶ Дотук няма клинична и лабораторна изява на заболяването, не е ясна и продължителността на тези две фази.

Патогенеза

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

► Обща особеност на малигнените хемопатии е склонността към вторична малигнизация (туморна прогресия) на злокачествения клетъчен клон, при което в хода на своята еволюция (при достатъчна преживяемост) малигнената хемопатия се трансформира в още по-малигнена. В хода на редица малигнени хематологични заболявания възникват и солидни неоплазми (карциноми).

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ (МДС)

- ▶ *Определение.* Патологични клонални пролиферации на стволова клетка, характеризиращи се с моно-, би- или панцитопения в периферната кръв (рядко с тромбоцитоза – повишен тромбоцитен брой) и най-често хипер- или нормоцелуларен костен мозък (рядко – хипопластен) с нарушено съзряване на една или повече клетъчни редици и с различен риск от трансформация в бластна левкоза.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ (МДС)

- *Етиология и патогенеза.* Етиологията е неясна. Рискови фактори: напреднала възраст, предшестваща лъчетерапия и/или цитостазно лечение (алкилиращи агенти – Chlorambucil, Cyclophosphamide, пик – 4-10 години след прилагането им; или епиподофилотоксини – Etoposide, Teniposide, пик – след 5 години), продължителна експозиция на бензол и други органични разтворители, петролни продукти и др.
- Богатият на клетки костен мозък се обяснява с нарушена апоптоза на костномозъчните фази на миелопоезата, а периферната цитопения – с неефективната хемопоеза (нарушена матурация) и скъсена преживяемост на съответната клетъчна линия.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ (МДС)

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

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ (МДС)

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

ОСТРА ЛЕВКОЗА (ОЛ) (LEUCOSIS ACUTA)

- ▶ *Определение.* Малигнена моно- (рядко би-) клонална пролиферация на клетки-предшественици на миело- или лимфопоезата. Беше доказано, че заболяването има дълъг латентен и безсимптомен период преди “острата” изява. Затова все повече се предпочита названието **БЛАСТНА ЛЕВКОЗА**, което е по-адекватно на същността на заболяването – хроничен матурационен дефект с пролиферация на бластни (незрели) клетки от съответната клетъчна линия.
- ▶ *Етиология.* Основно значение се отдава на клетъчните онкогени и хромозомните аномалии. Обсъжда се мутагенното влияние на вирусните инфекции, йонизиращата радиация и някои химични съединения, ролята на вродени заболявания, наследственото предразположение. Важно значение се отдава на вродения или придобития имунен дефицит.

ОСТРА ЛЕВКОЗА (ОЛ) (LEUCOSIS ACUTA)

- ▶ *Класификация.* Острите левкози се класифицират според критериите на FAB-класификация (1982 год.). Тя ги разделя на две големи групи: миелоидни (нелимфобластни) и лимфобластни.
- ▶ Клетъчни варианти на **острата миелоидна левкоза (ОМЛ)**: M_0 - недиференцирана, M_1 - миелобластна без матурация, M_2 - миелобластна с матурация, M_3 - промиелоцитна, M_4 - миело-моноцитна, M_5 - монобластна, M_6 - еритробластна, M_7 - мегакариобластна.
- ▶ Клетъчни варианти на **острата лимфобластна левкоза (ОЛЛ)**: L_1 - доминират малки бластни клетки, L_2 - доминират големи бластни клетки, L_3 - бластни клетки с базофилна (синя) вакуолизирана цитоплазма. L_1 е най-честият, а L_3 - най-редкият и най-малигният клетъчен вариант. ОЛЛ е малигнена клонална пролиферация на лимфоидната прекурсорна клетка.

ОСТРА ЛЕВКОЗА (ОЛ) (LEUCOSIS ACUTA)

- ▶ *Лечение и прогноза.* Цел на лечението е постигане на “пълна хематологична ремисия” - под 3% бластни клетки в нормоцелуларен костен мозък при нормална ПКК и диференциално броене (без бласти в периферната кръв). Според вида на бластната левкоза - ОМЛ или ОЛЛ, се прилагат различни цитостазни схеми.
- ▶ Началната полицитостазна химиотерапия се нарича “индукция”. Тя води до тежка медикаментозна костномозъчна аплазия. Особено в този период се налага интензивно лечение с **еритроцитен и тромбоцитен концентрат**, имунни препарати, гранулоцит- и гранулоцит-макрофаг-колонистимулиращи фактори (G-CSF и GM-CSF), антибиотици, антимиотици, кръвоспиращи и др. След преодоляването и, при постигане на пълна ремисия се прави нов полицитостазен курс - т. нар. “консолидация”.
- ▶ Индукцията и консолидацията траят поне няколко месеца. Следва продължителна “поддържаща” терапия и ежемесечни реиндукционни полицитостазни курсове.

МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (МПЗ)

- ▶ Терминът “миелопролиферативни заболявания” включва: *хронична миелолевкоза*, *идиопатична миелофиброза* (малигнена пролиферация на миелопоезата с последващо разрастване на съединителна тъкан в костния мозък, което води до постепенно заличаване на костномозъчната хемопоеза; кръвотворенето се поема от екстрамедуларни огнища, главно в слезката и черния дроб), *polycythaemia vera* (малигнена пролиферация на еритропоезата), *есенциална тромбоцитемия* (малигнена пролиферация на тромбоцитопоезата).

МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (МПЗ)

- ▶ Общи особености:
- ▶ 1) При миелопролиферативните заболявания има неконтролирана малигнена пролиферация на един или два клона на миелопоезата. Много често се установява начална обща хиперплазия на трите клона на миелопоезата (панмиелоза), едва по-късно се очертава доминиращата клетъчна линия и се уточнява видът на МПЗ.
- ▶ 2) МПЗ могат да се трансформират едно в друго, особено често в миелофиброза.
- ▶ 3) С различна вероятност МПЗ еволюират към “бластна трансформация”, по-неподатлива на лечение от първичната бластна левкоза.

ХРОНИЧНА МИЕЛОЛЕВКОЗА (ХМЛ) (MYELOLEUCOSIS CHRONICA)

- ▶ *Определение.* ХМЛ е придобито заболяване на ранна стволова клетка, обща за миело- и лимфопоезата, което се характеризира с неконтролирана пролиферация на гранулопоезата.
- ▶ *Етиология и патогенеза.* Причините за възникването остават неясни. Излагането на йонизираща радиация повишава честотата на ХМЛ след латентен период от 4 до 11 години. Над 90% от пациентите с ХМЛ имат реципрочна транслокация между хромозоми 9 и 22 [t(9, 22)(q34; q11)], която води до видимо скъсяване на дългото рамо на 22 хромозома (22q-).
- ▶ Абнормната 22 хромозома се нарича Филадельфийска хромозома (ФХ). В участъка на съединяването и с фрагмента от хромозома 9 се образува нов патологичен ген. Той кодира синтеза на патологичен ензим (с тирозинкиназна активност), който стимулира пролиферацията на малигнения клетъчен клон.

ХРОНИЧНА МИЕЛОЛЕВКОЗА (ХМЛ) (MYELOLEUCOSIS CHRONICA)

- ▶ *Лечение.* Веднага се започва цитостазно лечение през устата (Hydroxyurea, Busulfan) или с Interferon-alfa подкожно. Нов медикамент за лечение на ХМЛ е Glivec (инхибитор на патологичната тирозинкиназа, кодирана от Филадельфийската хромозома). Терапията цели нормализиране на левкоцитния брой и постигане на пълен цитогенетичен отговор - 0% клетки с ФХ. Максималната цел е молекулярна ремисия (доказана с PCR).
- ▶ Средната продължителност на хроничната фаза е от 3 до 4 години. На фона на поддържащото цитостазно лечение е възможно *обостряне на заболяването (акцелерирала фаза)*: поява на фебрилитет, осалгия, редукция на телесното тегло; увеличаване на левкоцитния брой с нарастване на миелобластите в периферната кръв и костния мозък до 30%; възникване на анемия и тромбоцитопения; понякога клонална цитогенетична еволюция; спленомегалия резистираща на терапията

ХРОНИЧНА МИЕЛОЛЕВКОЗА (ХМЛ) (MYELOLEUCOSIS CHRONICA)

- ▶ При всички болни с ХМЛ неизбежно настъпва следващата фаза на заболяването - *бластна трансформация (бластна криза)*. По същество това е трансформиране на хроничната левкоза в остра левкоза и е типичен пример за вторична малигнизация. Клиничната картина и обективният статус са идентични с тези при острите левкози.
- ▶ *Лечение и прогноза.* Според вида на бластната криза се използват различни полицитостазни схеми, които се прилагат при острите левкози. Тук обаче често има първична терапевтична резистентност, която обуславя близката лоша прогноза.

ИДИОПАТИЧНА МИЕЛОФИБРОЗА (ИМФ) (MYELOFIBROSIS IDIOPATHICA)

- ▶ *Определение.* ИМФ е придобито заболяване на ранна стволова клетка, обща за миело- и лимфопоезата, което се характеризира с костномозъчна фиброза и прогресираща екстрамедуларна хемопоеза.
- ▶ *Етиология и патогенеза.* Етиологията е неясна. Най-голямо етиологично значение се отдава на радиация и хронично токсично въздействие - главно бензол и неговите производни. Цитогенетични аномалии се установяват в 50-75%. Най-чести са: 13q-, 20q- и 1q+. Има фамилност.
- ▶ ИМФ е резултат на клонална малигнена пролиферация на ранна хемопоетична стволова клетка, която води до разрастване на трите клетъчни редици на миелопоезата. Най-изразена е пролиферацията на мегакариоцитите.

ИДИОПАТИЧНА МИЕЛОФИБРОЗА (ИМФ) (MYELOFIBROSIS IDIOPATHICA)

- ▶ *Лечение и прогноза.* При безсимптомните случаи с минимални промени в кръвната картина предпочитан подход е „чакай и наблюдавай”. Терапия се започва едва след значителни промени в хода на заболяването.
- ▶ Лечението включва: трансфузии на Ег-концентрат (честотата им се определя от субективните оплаквания, а не от Нв-ниво), хелатор на желязото, андрогени, кортикостероиди, еритропоетин. Само в краен случай се включва цитолитична терапия. При екстремна спленомегалия, необходимост от чести трансфузии на Ег-концентрат, тежка тромбоцитопения, портална хипертония се обсъжда спленектомия. Тя не удължава преживяемостта, а следоперативният риск при ИМФ е по-висок отколкото при други хематологични заболявания. Облъчване на далака се препоръчва при противопоказания за спленектомия. Единствено алогенната КМТ дава шанс за излекуване.
- ▶ Средна преживяемост 4-5 години. В част от случаите заболяването има бавен ход и продължава без или с лечение над 10 години.

ПОЛИЦИТЕМИЯ ВЕРА (POLYCYTHAEMIA VERA)

- ▶ *Определение.* Полицитемия вера е придобито клонално заболяване на стволова клетка с пролиферация на трите миелопоетични редици, но с доминиращо разрастване на еритропоезата.
- ▶ *Етиология и патогенеза.* Етиологията е неясна. In vitro костномозъчни еритроидни колонии се развиват без наличие на еритропоетин, в норма това не е възможно. Цитогенетични аномалии се установяват в 25-30%. Най-чести са: 20q-, 8+, 9+ и 13q-. Еритроцитозата (повишен брой на Er) увеличава вискозитета на кръвта, води до нарушено кръвоснабдяване на вътрешните органи и до повишен риск от тромбоемболични усложнения.

ПОЛИЦИТЕМИЯ ВЕРА (POLYCYTHAEMIA VERA)

- ▶ *Лечение и прогноза.* При пациенти на възраст под 40 години се предпочита кръвопускане (450 до 500 ml) до 3 пъти седмично и антиагрегант (Aspirin или Dipyridamole). Кръвопускане се прави до понижаване на Ht между 0,40 и 0,45. Евентуално нелевкемогенна цитолитична терапия (главно Interferon-alfa).
- ▶ Лечението главно с кръвопускане повишава риска от тромбоза и тромботични усложнения, лечението с цитостатици значително увеличава опасността от трансформация в бластна левкоза и канцерогенезата.
- ▶ Само алогенната КМТ дава шанс за излекуване.
- ▶ Възникващият желязен дефицит не трябва да се лекува.
- ▶ Системното наблюдение и лечение осигуряват дълга преживяемост, близка до тази на здравата популация. Прогнозата се влошава от възможна трансформация в миелофиброза и бластна левкоза.

ЕСЕНЦИАЛНА ТРОМБОЦИТЕМИЯ (ЕТ) (THROMBOCYTHAEMIA ESSENTIALIS)

- ▶ *Определение.* ЕТ е придобито клонално заболяване на стволова клетка с пролиферация на трите миелопоетични редици, но с доминиращо разрастване на тромбоцитопоезата.
- ▶ *Етиология и патогенеза.* Етиологията е неясна. Цитогенетични абнормности се установяват в 5% от случаите. ЕТ се характеризира с медуларна хиперплазия на МКЦ и с периферна тромбоцитоза. При част от случаите се установява разрастване на колаген III (ретикулинова фиброза) в костния мозък. Допуска се, че тя възниква поради растежни стимули от повишените МКЦ и тромбоцити. В тромбоцитите се установяват морфологични и функционални нарушения. При ЕТ съществува риск едновременно от тромбоемболични и от хеморагични усложнения.

ЕСЕНЦИАЛНА ТРОМБОЦИТЕМИЯ (ЕТ) (THROMBOCYTHAEMIA ESSENTIALIS)

- ▶ *Лечение и прогноза.* Прогностични фактори са: възраст, тромбоцитен брой и тромботични и/или хеморагични усложнения преди диагностицирането.
- ▶ Цел на лечението е постигане и поддържане на тромбоцитен брой между 450 и $600 \times 10^9/l$.
- ▶ Заболяването има бавен ход, сравнително рядко може да трансформира в друго МПЗ, главно миелофиброза (2-5%) или в ОЛ (5-10%). Продължителността на живота е сравнима с тази на здравите от съответната възраст, но се влошава от фатални тромбози или хеморагии, както от страничните действия и левкемичния риск на цитостазното лечение. При част от болните хепаталните венозни тромбози водят до портална хипертония с чернодробна енцефалопатия и венозна колатерална мрежа (варици на хранопровода), влошавайки прогнозата.

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

- ▶ Лимфопролиферативните заболявания възникват, когато лимфоцитите от различни видове и стадии на диференциация и имунна компетентност започват неконтролирана малигнена пролиферация. Повечето злокачествени заболявания на лимфопоезата са включени в групата на т. нар. малигнени лимфоми (*lymphoma malignum*). Те се разделят на две групи: Хочкинов лимфом (болест на Хочкин) и нехочкинови малигнени лимфоми.

БОЛЕСТ НА ХОЧКИН (MORBUS HODGKIN)

- ▶ *Определение.* Малигнен лимфом, който се характеризира с морфологична, имунологична и клинична хетерогенност. Патогномоничен клетъчен субстрат на заболяването са клетките на Hodgkin и на Reed-Sternberg в различно клетъчно обкръжение.
- ▶ *Етиология.* Доминира разбирането за вирусна генеза. Доказано е, че при 18 до 50% от болните в клетките на Reed-Sternberg се открива геномът на вируса на Epstein-Barr (причинител на инфекциозната мононуклеоза). Допуска се, че преболедуването от инфекциозна мононуклеоза увеличава три пъти риска от Хочкинов лимфом. Данните за по-честа заболяемост от Хочкинов лимфом сред близки роднини насочват и към генетично предразположение.

БОЛЕСТ НА ХОЧКИН (MORBUS HODGKIN)

- ▶ *Лечение и прогноза.* Лечението включва: лъчетерапия, химиотерапия с различни полицитостазни схеми, спленектомия. Терапевтичният подход се определя от стадия на заболяването и хистологичния вариант. При I или II стадий - радикална лъчетерапия, химиотерапия или комбинация от двете. При напреднало заболяване в III стадий - над- и поддиафрагмална радикална лъчетерапия и химиотерапия; в IV стадий - главно химиотерапия, евентуално палиативна лъчетерапия или КМТ. Спленектомия се прилага при I, II, III стадий. При ранните стадии е възможно дори излекуване на болните. При напредналите стадии прогнозата е неблагоприятна.

НЕХОЧКИНОВИ МАЛИГНЕНИ ЛИМФОМИ (НХМЛ)

- ▶ *Определение.* НХМЛ са много голяма и разнородна група лимфопролиферативни заболявания. Тяхното изключително многообразие се обяснява с възможността за малигнена моноклонална клетъчна пролиферация на всеки етап от диференцирането на лимфоцитната популация.
- ▶ *Етиология.* Обсъжда се ролята на прекарани инфекции от лимфотропни вируси, които водят до хронична дестабилизация на имунната система (Ebstein-Barr вирус). Етиопатогенетично значение за някои лимфоми (главно стомашни) има инфекцията с *Helicobacter pylori*. Повишен е рискът от възникване на НХМЛ при заболявания, предизвикани от или довели до имунна дисрегулация, като продължителна медикаментозна имunosупресия след органна трансплантация, СПИН и т. нар. “предлимфомни състояния”: синдром на Sjogren, ревматоиден артрит, хронична автоимунна хемолитична анемия и др. При много лимфоми се установяват цитогенетични аномалии, някои от които са патогномонични; наблюдава се фамилност.

НЕХОЧКИНОВИ МАЛИГНЕНИ ЛИМФОМИ (НХМЛ)

- ▶ *Лечение и прогноза.* Видът, обемът и продължителността му се определят от вида на лимфома и стадия на заболяването. Провежда се лечение с кортикостероиди, цитостатици (самостоятелно или в цитостазни схеми) и лъчетерапия. В практиката навлиза лечението с моноклонални антитела - Mabthera (анти-CD20 моноклонално антитяло). НХМЛ с ниска степен на малигненост са с по-меко протичане и бавна еволюция, преживяемост до 10 и повече години, възможно е и излекуване. НХМЛ с висока малигненост са с по-агресивно протичане и бърза еволюция, преживяемост от месеци до няколко години.
- ▶ Към НХМЛ днес се отнасят две отдавна обособени нозологични единици - хронична лимфолевкоза и миеломна болест.

ХРОНИЧНА ЛИМФОЛЕВКОЗА (ХЛЛ) (LYMPHOLEUCOSIS CHRONICA)

- ▶ *Определение.* ХЛЛ е лимфом с ниска степен на малигненост, характеризиращ се с разрастване на патологичен лимфоцитен клон в костния мозък, кръвта и лимфните тъкани. В 98% от случаите се касае за В-лимфоцитна ХЛЛ, в 2% за Т-лимфоцитна ХЛЛ.
- ▶ *Етиология и патогенеза.* Етиологично значение имат инфекциите от лимфотропни вируси (Ebstein-Barr вирус, херпес симплекс вирус, цитомегаловирус, хепатит В вирус) и заболяванията, протичащи с хронична дисрегулация на имунната система. Обсъжда се влиянието на йонизиращата радиация и на наследствените фактори. При половината от случаите се установяват цитогенетични абнормности. Най-честа аномалия е тризомия 12 (при 17% от пациентите). ХЛЛ се отличава от повечето лимфоми, чиято клонална пролиферация възниква в лимфните възли и други лимфни органи по това, че се заражда в костния мозък и протича с първична левкемизация.

ХРОНИЧНА ЛИМФОЛЕВКОЗА (ХЛЛ) (LYMPHOLEUCOSIS CHRONICA)

- ▶ *Лечение и прогноза.* Болните от ХЛЛ най-често се диагностицират в ранните (0, I и II) стадии. При тези пациенти обикновено не се прилага лечение, те подлежат на чест диспансерен контрол. И тук е в сила принципът „чакай и наблюдавай”. Показания за започване на медикаментозно лечение са: начална или в динамика екстремна левкоцитоза - $100-150 \times 10^9/l$ и повече; много увеличен далак; прогресираща лимфаденомегалия, евентуално с притискане на органи; удвояване на лимфоцитния брой в периферната кръв за по-малко от 1 година; автоимунна хемолитична анемия, имунна тромбоцитопения; поява на анемия и на тромбоцитопения (т. е. навлизане в III и IV клиничен стадий) и др. При показания в началните стадии се провежда лечение с цитостатици (най-често монохимиотерапия с Leukeran) и кортикостероиди, а в III и IV клиничен стадий се прилагат полицитостазни схеми.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ (ММ), ПЛАЗМОЦИТЕН МАЛИГНЕН ЛИМФОМ (MYELOMA MULTIPLEX, PLASMOCYTOMA)

- ▶ *Определение.* Неконтролирана пролиферация в костния мозък на клон малигнени плазмоцити, които синтезират моноклонален имуноглобулин и/или имуноглобулинови фрагменти.
- ▶ *Етиология и патогенеза.* Обсъждат се различни етиологични фактори: радиация, химични въздействия, вируси, хронична антигенна стимулация, наследствено предразположение, установени са различни цитогенетични аномалии (в 30 до 50%). Допуска се, че мутацията настъпва на етапа пре-В-лимфоцит от прехода В-лимфоцит → плазмоцит. Възниква моноклонална пролиферация на малигнен клетъчен клон, който произвежда само един вид Ig молекули (съставени от две тежки и две леки вериги) и/или един вид леки вериги.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ (ММ), ПЛАЗМОЦИТЕН МАЛИГНЕН ЛИМФОМ (MYELOMA MULTIPLEX, PLASMOCYTOMA)

- ▶ *Етиология и патогенеза.* Нарушава се равновесието между синтеза на нужните тежки и леки вериги - произвеждат се леки вериги в излишък. Това обяснява наличието на белтъка на Бенсе-Jones в урината при 2/3 от болните с продукция на цели Ig молекули парапротеин. При всички Ig-синтезиращи лимфоми са намалени нормалните Ig, което води до дефицит на хуморален имунитет и подчертана склонност към инфекции. Цитокини, като IL-6, IL-1 и TNF, секретирани от костномозъчното обкръжение стимулират пролиферацията на миеломния клетъчен клон и на остеокластите. Разрастването на миеломни клетки и остеокласти води до остеопороза и остеолиза на плоските, по-късно и на дългите кости.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ (ММ), ПЛАЗМОЦИТЕН МАЛИГНЕН ЛИМФОМ (MYELOMA MULTIPLEX, PLASMOCYTOMA)

- ▶ *Лечение и прогноза.* Включва химиотерапия с цитостатици и кортикостероиди, приложение на Interferon-alfa, локална лъчетерапия.
- ▶ Към терапията се добавят лекарства, подобряващи костния метаболизъм: бифосфонати (Bondronat, Zometa и др.), анаболни хормони, Vit. D. При пациенти под 55 годишна възраст се прилага и костномозъчна трансплантация. Преживяемостта варира в широки граници - между 1,5 и над 10 години. Средна продължителност на живота - около 3-4 години.

**БЛАГОДАРЯ
ЗА ВНИМАНИЕТО**

