

УПАТСТВА ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ



МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО НА
РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА

ХЕМАТОЛОГИЈА

СОДРЖИНА - ЛИНКОВИ

ХЕМАТОЛОГИЈА	749
ОПШТА ХЕМАТОЛОГИЈА	753
ЛИМФЕН ЈАЗОЛ НА ВРАТ	755
ПЕРИФЕРНА РАЗМАСКА	756
ПРЕГЛЕД НА КОСКЕНАТА СРЦЕВИНА	758
ЕРИТРОЦИТОЗА	760
МАКРОЦИТОЗА (ПОКАЧЕН MCV)	763
ЛЕУКОЦИТОЗА	764
ТРОМБОЦИТОЗА	767
ЛЕУКОЦИТОПЕНИЈА	770
ЕОЗИНОФИЛИЈА	773
ТУМОРИ ОД ХЕМАТОПОЕТСКИ И ЛИМФОИДНИ ТКИВА: ОПШТИ УПАТСТВА	776
АНЕМИИ	781
ПРОЦЕНА НА АНЕМИЈА	КАЈ ВОЗРАСНИ 782
ЖЕЛЕЗО ДЕФИЦИТНА АНЕМИЈА	784
ХЕМОЛИТИЧКА АНЕМИЈА	786
МЕГАЛОБЛАСТНА АНЕМИЈА	789
СЕКУНДАРНА АНЕМИЈА	792
ИДИОПАТСКА СТЕКНАТА АПЛАСТИЧНА АНЕМИЈА (АА)	794
АНЕМИЈА КАЈ СПОРТИСТИ	806
АНЕМИЈА ПРИ БРЕМЕНОСТ	807
ИНДИКАЦИИ И ТЕХНИКИ НА ЕРИТРОЦИТНИ ТРАНСФУЗИИ	809
ТРАНСФУЗИОНИ РЕАКЦИИ	812
НАРУШУВАЊЕ НА ХЕМОСТАЗА	815
ПРИСТАП И ТРЕТМАН НА ПАЦИЕНТ СО ХЕМОРАГИЧНА ДИЈАТЕЗА	817
ХЕМОФИЛИЈА И VON WILLEBRAND-ОВА БОЛЕСТ	820
ТРОМБОФИЛИЈА (ВРОДЕНА)	823
ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА	826
ЛЕСНА ПОЈАВА НА МОДРИНКИ, ПЕТЕХИИ И ЕКХИМОЗИ	830
ТРОМБОТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА	
(SYNDROMA MOSCHOWITZ)	835
НЕНОСН-СХӨНЛЕИН ПУРПУРА	847
СУПЕРФИЦИЈАЛНА ВЕНСКА ТРОМБОЗА	848
ДЛАБОКА ВЕНСКА ТРОМБОЗА (ДВТ)	850
МАЛИГНИ ХЕМАТОЛОШКИ ЗАБОЛУВАЊА	859
ИНФЕКЦИИ КАЈ ИМУНОКОМПРОМИТИРАНИ ПАЦИЕНТИ И	
ПАЦИЕНТИ СО МАЛИГНИ БОЛЕСТИ	861
ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕКУВАЊЕ НА ИНФЕКЦИИ КАЈ СПЛЕНЕКТОМИРАНИ БОЛНИ	867
АКУТНИ ЛЕУКЕМИИ КАЈ ВОЗРАСНИ	869
ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕУКЕМИЈА (ХЛЛ)	898
ХРОНИЧНА МИЕЛОИЧНА ЛЕУКЕМИЈА (ХМЛ)	905
ЛЕУКЕМИЈА НА ВЛАКНЕСТИ КЛЕТКИ (HAIRY CELL)	912
МИЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ (МДС)	919

ЛИМФОМИ	922
МУЛТИПЕН МИЕЛОМ (ММ)	933
МИЕЛОФИБРОЗА (МФ)	939
ЕСЕНЦИЈАЛНА ТРОМБОЦИТЕМИЈА (ЕТ)	942
ПОЛИЦИТЕМИЈА ВЕРА (ПВ)	946
WALDENSTRÖM'S МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЈА (WM)	950
ПРИМЕНА НА ХЕМАТОПОЕТСКИ ФАКТОРИ НА РАСТ	953
ПРИМЕНА НА ХЕМАТОПОЕТСКИ ФАКТОРИ НА РАСТ	955
	955
АЛГОРИТМИ ХЕМАТОЛОГИЈА	961

ОПШТА
ХЕМАТОЛОГИЈА

ЛИМФЕН ЈАЗОЛ НА ВРАТ

- Ризик од малигнизирање на лимфен јазол на вратот
- Иследувања
- Понатамошни иследувања
- Референци

РИЗИК ОД МАЛИГНИЗИРАЊЕ НА ВРАТЕН ЛИМФЕН ЈАЗОЛ

Деца

- Околу еден од десет зголемени вратни лимфни јазли што се разликуваат од нормалните лимфни јазли е малиген
- Најчеста причина за малигнизирање на вратните лимфни јазли се Хочкиновата болест и лимфомите. Други причини вклучуваат рабдомиосарком, фибросарком, тумори на тироидејата, невробластом и епидермални карциноми
- Солитарниот лимфен јазол во тироидната жлезда е малиген кај 70 проценти од случаите; бенигните формации, цисти, лимфангиоми и хемангиоми, се забележуваат уште во првите месеци од раѓањето

Возрасни над 40 години

- Голем број израстоци локализирани во тироидната жлезда се малигни
- Повеќето малигни творби се метастази на тумори на глава и на врат

ИСЛЕДУВАЊА

- Солитарен лимфен јазол над 2 см претставува индикација за понатамошни иследувања
- Билатерално зголемување на субмандибуларните жлезди може да се следи во период од еден месец без понатамошни иследувања ако тие се јасно асоцирани со фарингеална инфекција
- Жлезди со големина под 2 см се следат додека нивната големина не се намали или додека не се изгубат напивно

ПРАШАЊА ЗА ПАЦИЕНТОТ

- Болка во уво
- Дисфагија
- Болка при голтање
- Занесеност
- Поранешни тумори на кожа или на усни (отстранети)
- Општи симптоми (треска, слабост, намалување на телесната тежина, губење на апетитот, гадење)
- Патувачка историја (туберкулоза, некои габични заболувања)
- Контакти со животни (туларемија, атипични микобактериуми)
- Инфекција со убод од заразен комарец (туларемија)

ФИЗИКАЛЕН ПРЕГЛЕД

- Палпација на врат и на лице (уста, со ракавици)
- Индиректна ларингоскопија
- Пренда и задна риноскопија
- Преглед на уво

ПОНАТАМОШНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Ултрасонографија и тенкоишлена биопсија

РЕФЕРЕНЦИ

1. Editors, Article ID: ebm00877 (038.008) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. **EBM-Guidelines, 24.3.2003, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира на една година**
3. **Предвидено следно ажурирање до март 2006 година**

ПЕРИФЕРНА РАЗМАСКА

- ▶ Основни правила
- ▶ Индикации
- ▶ Референци

Нормалните референтни вредности за крвните клетки кај возрасен се дадени во посебна табела во делот за леукоцитози

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Концептот за периферна размаска не е конечен ниту еднозначен. Содржината и користењето на оваа анализа се одредува според локалната практика
 - **Диференцијална крвна слика** обично се добива со автоматски бројач, додека лабораториски техничар врши рачна проверка единствено на абнормалните наоди. Понекогаш во диференцијалната крвна слика се вклучени и описот на морфологијата на еритроцитите и бројот на тромбоцитите
 - **Морфолошки преглед на крвните елементи** е комплетен преглед на периферна размаска од страна на специјалист. За оваа анализа обично е потребно упатување со опис на клиничкиот проблем

ИНДИКАЦИИ

- Морфолошкиот преглед на крвните елементи секогаш е индициран во процена на следниве состојби, освен доколку причината не е јасна:
 - Леукопенија
 - Леукоцитоза
 - Полицитемија

- Тромбоцитоза
- Тромбоцитопенија
- Анемија со исклучок на железо дефицитна анемија
- Во следењето на пациентот ретко се користат диференцијална крвна слика и морфолошки преглед на крвните елементи; се преферираат друг тип анализи, како што е бројот на леукоцитите или друг специфичен параметар (на пример, број на ретикулоцити при хемолиза)
- На следнава табела се наведени заболувања кај кои вредностите на хемоглобинот, бројот на леукоцитите и тромбоцитите можат да бидат нормални, а морфологијата на крвните клетки може да укаже на точната дијагноза

Табела 1. Заболувања кај кои прегледот на периферна размаска може да биде корисен или да има дијагностичка вредност, иако нумеричките вредности на крвните параметри (хемоглобин, леукоцити, тромбоцити и понекогаш диференцијалната крвна слика) можат да бидат нормални

Состојби	Наоди
Компензирана хемолиза	Сфероцитоза, полихромазија, аглутинација на еритроцитите
Херeditарна сфероцитоза	Сфероцитоза, полихромазија
Херeditарна елиптоцитоза	Елиптоцити (овалоцити)
Таласемија	Хипохромија, таргет-клетки
Српесто-клеточна анемија	Српести еритроцити
Миелофиброза, инфилтрати во коскената срцевина	Еритроцити во вид на солза, леукоеритробластична слика
Аспленија (по спленектомија, инфилтрати во слезината, атрофија)	Howell-Jolly-еви телца, акантоцити, таргет-клетки
Труење со олово	Точкести базофилни инклузии во еритроцитите
Рана фаза на дефицит од витамин Б12 или фолна киселина	Хиперсегментирани неутрофили
Миелом, макроглобулинемија	Руло (rouleaux) формации
ДИК или механичка хемолиза	Фрагментирани еритроцити (шистоцити)
Тешки инфекции	Неутрофилија, нагласена („токсична“) грануларност на неутрофилите
Инфективна мононуклеоза	Трансформирани (реактивни) лимфоцити
Некои тезауризми	Вакуолирани лимфоцити
Наследни заболувања на леукоцитите и на тромбоцитите	Специфични морфолошки промени кај зафатените клетки (на пример, циновски тромбоцити кај синдромот на Bernard-Soulier)
Агранулоцитоза	Неутропенија
Алергиски состојби	Еозинофилија
Хронична лимфоцитна леукемија	Релативна лимфоцитоза, размачкани еритроцити
Леукемија на влакнести клетки	Влакнести клетки (hairy cells)
Акутни леукемии (во рана фаза)	Бласти

РЕФЕРЕНЦИ

1. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00304 (015.002) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 14.6.2004, www.ebm-guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година

ПРЕГЛЕД НА КОСКЕНАТА СРЦЕВИНА

- ▶ Основни правила
- ▶ Цел на иследувањето
- ▶ Специфични состојби (потребна аспирација)
- ▶ Специфични состојби (потребна биопсија)
- ▶ Пунктирање
- ▶ Интерпретација
- ▶ Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Прегледот на коскената срцевина е лесно изводливо и евтино иследување кое може да се изведува амбулантски. Анализата е неопходна за потврда или за исклучување хематолошко малигно заболување
- Се препорачува едновремено да се направи и преглед на периферна размаска. Боењето на коскената срцевина за присуство на железо беше златен стандард во дијагнозата на железо дефицитна анемија. Биопсија на коскена срцевина е неопходна во ситуација кога не се добива материјал со аспирација, а е од помош при неколку други состојби

ЦЕЛ НА ИСЛЕДУВАЊЕТО

- Аспиратот од коскена срцевина има централна улога во иследувањето на хематолошките болести. Тоа може да биде единствен начин на кој се поставува точната дијагноза. Покрај тоа, нормалниот наод во коскената срцевина исклучува повеќе хематолошки заболувања. Понекогаш има прогностичко значење. Може да се користи за следење одговор на лекувањето, на пример по хемотерапија кај леукемија
- Дијагнозата на неколку хематолошки заболувања се поставува единствено или главно врз основа на преглед на коскената срцевина. Во оваа група спаѓаат мегалобластни анемии, леукемии, миелодиспластични синдроми, мултипен миелом, макроглобулинемија Waldenström, метастази во коскената срцевина и некои тезауризми
- Прегледот на аспират од коскена срцевина ја дополнува сликата кај неколку други болести, како што се апластична анемија, агранулоцитоза, идиопатска тромбоцитопенична пурпура и хиперспленизам

СПЕЦИФИЧНИ СОСТОЈБИ (ПОТРЕБНА АСПИРАЦИЈА)

- Недефинирана анемија
- Недефинирана тромбоцитопенија
- Леукопенија, леукоцитоза
- Недефинирана лимфаденопатија, спленомегалија, хепатомегалија
- Фебрилна состојба со непозната етиологија
- Сомнение за зафаќање на коскената срцевина со:
 - Хематолошки малигнитет
 - Метастатски малигном
- Следење одговор на хемотерапија
- Одредување стадиум кај малигни лимфоми
- Постојење локални болки во коските
- Метаболни заболувања на коските

СПЕЦИФИЧНИ СОСТОЈБИ (ПОТРЕБНА БИОПСИЈА)

Неопходна

- Не е добиен материјал со аспирација
- Сув аспират
- Коагулум
- Миелофиброза
- Некроза на коскената срцевина
- Метаболни заболувања на коските

Корисна

- пластична анемија
- Докажување на метастази во коскената срцевина
- Одредување клинички стадиум кај малигни лимфоми
- Грануломатозни заболувања
- Туберкулоза
- Саркоидоза

ПУНКТИРАЊЕ

- Кај возрасни вообичаени места за пункција се стернум и криста на илијачната коска
- Биопсија обично се прави на задната криста на илијачната коска
- Кај мали деца, од раѓање до возраст од 1-2 години, добро место за пунктирање е внатрешната страна на границата помеѓу средната и горната третина на тибијата. Кај постари деца место на избор е задната криста на илијачната коска. Оваа локација може да се користи и кај деца помали од 2 години

ИНТЕРПРЕТАЦИЈА

- За успешен преглед на коскената срцевина е неопходна добра соработка помеѓу клиничкиот доктор и специјалистот што врши преглед на материјалот¹

¹ Недостапно во Р. Македонија на ниво на ПЗЗ (прегледот на коскената срцевина и интерпретацијата на резултатите ги прави исклучиво специјалист-хематолог)

- На специјалистот што врши интерпретација треба да му се достават информации за
 - Клиничката состојба (и за дадените лекови)
 - Големината на слезината, на црниот дроб, постоењето на иктерус
 - Состојбата на лимфните јазли
 - Тековните параметри на крвната слика: хемоглобин, хематокрит, MCV, средна концентрација на хемоглобинот (MCH), број на леукоцити и диференцијална крвна слика, број на тромбоцити. Доколку станува збор за анемија, корисна е информацијата за бројот на ретикулоцитите
- За успешна соработка е потребно специјалистот што врши интерпретација да дејствува активно и да биде јасен при соопштувањето на наодите и заклучоците од анализата. Доколку наодите бараат ургентна акција, понекогаш е потребен директен контакт. Затоа на специјалистот што врши интерпретација треба да му бидат достапни името и контакт-деталите на лекарот одговорен за пациентот

РЕФЕРЕНЦИ

1. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00305 (015.001) @ 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 9.6.2004, www.ebm-guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година

ЕРИТРОЦИТОЗА

- ▶ Цели
- ▶ Основни правила
- ▶ Причини
- ▶ Клинички пристап
- ▶ Третман
- ▶ Референци

ЦЕЛИ

- Да се разликува примарна полицитемија (полицитемија вера - PV) од секундарна и релативна еритроцитоза (повисоко ниво на хемоглобин, нормален број еритроцити)

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- За еритроцитоза се смета зголемување на вкупниот број еритроцити во крвта. Во практика, оваа состојба се дефинира преку мерење на еден од следниве параметри:
 - Концентрација на крвен хемоглобин
 - Еритроцитен волумен или хематокрит
 - Концентрација на еритроцити

- Еритроцитоза значи:
 - Кај жени, хемоглобин > 155 г/л, хематокрит > 0.46, или еритроцити > 5.2 x 10¹²/л
 - Кај мажи, хемоглобин > 167 г/л, хематокрит > 0.50, или еритроцити > 5.7 x 10¹²/л
- Еритроцитозата може да биде **релативна** (нормална еритроцитна маса) или **апсолутна** (зголемена еритроцитна маса). Апсолутната еритроцитоза може да биде **примарна (PV)** или **секундарна**
- PV (1) е хронично миелопролиферативно заболување. Претставува вистинска полицитемија, бидејќи вообичаено се зголемени и концентрациите на леукоцитите и на тромбоцитите

ПРИЧИНИ

Вистински полицитемии

- Полицитемија вера (PV)
- Секундарни полицитемии
 - Предизвикани со хипоксија
 - Еритроцитоза од големи височини
 - Вродени срцеви заболувања
 - Хронични белодробни заболувања
 - Други (стекнати срцеви заболувања, ригиден граден кош, назначена прекумерна тежина, интензивно пушење)
 - Други причини (кои предизвикуваат нарушувања во еритропоезата)
 - Бубрежни заболувања
 - Некои неопластични заболувања
- Семејна еритроцитоза
- Патолошки хемоглобини
- Медикаменти (допинг), еритропоетин, андрогени

Релативни еритроцитози

- Дехидратација
- Намален волумен на плазмата
- Псевдополицитемија или стрес-полицитемија (вообичаена кај „тешки“ пушачи и лица со прекумерна телесна тежина)

КЛИНИЧКИ ПРИСТАП

- Лекарот од општа практика ја проценува потребата од посебни испитувања²
 - Тешките срцеви и белодробни заболувања се често придружени со полицитемија, така што не се неопходни никакви посебни испитувања
 - Пациентите со PV често имаат спленомегалија (> 10-12 см), тромбоцитоза и леукоцитоза, како и општа симптоматологија (замор, исцрпеност, чешање, гадење). Крвавења и тромботични компликации се вообичаени
- Диференцијалната дијагноза може да биде отежната доколку пациентот со PV

² Недостапно во Р. Македонија (освен на ниво на терцијарна здравствена заштита - супспецијалист-хематолог ја прави процената за понатамошни иследувања)

нема панцитоза или спленомегалија. Дефинирањето на секундарната полицитемија може да биде отежнато доколку основното заболување остане неоткриено. Вистинска полицитемија може да биде потврдена само со определување на еритроцитната маса, испитување кое е изводливо само во клиниките или во поголеми-те болници

- Табелата 1 ги прикажува најважните диференцијално-дијагностички испитувања

Табела 1. Диференцијално-дијагностички испитувања кај еритроцитоза

Параметар	Вистинска полицитемија	Секундарна полицитемија	Релативна еритроцитоза
Еритроцитна маса	Покачена	Покачена	Нормална
Леукоцитоза	Вообичаено	Не	Не
Тромбоцитоза	Вообичаено	Не	Не
Спленомегалија	Често	Не	Не
Артериски рО ₂	Нормален	Низок или нормален	Нормален
ЛАП-боење	Покачено	Нормално	Нормално
Серумски Епо	Намален	Покачен или нормален	Нормален
Спонтан раст во култура од стем-клетки	Вообичаено	Не	Не

ТЕРАПИЈА

- Третман за PV (види за полицитемија вера)
- При секундарна полицитемија терапијата е насочена кон основното заболување. Венепункции (венесекции, флеботомии), по 400-500 мл во еден наврат се потребни многу ретко. Тие се прават за превенирање компликации од страна на централниот нервен систем, кои се последица на хипервискозноста на крвта
- При релативна еритроцитоза се оди на елиминирање на причината. Се коригира дехидратацијата. Дебелината и верижното пушење („швајсување“) се третираат во советувањата итн. (1)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Blacklock H.A., Royle G.A.: Idiopathic erythrocytosis - a declining entity. Br J Haematol 2001; 115: 774-781
2. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00309 (015.007) @ 2005 Duodecim medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 9.6.2004, www.ebm-guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година

МАКРОЦИТОЗА (ПОКАЧЕН MCV)

- ▶ Цели
- ▶ Причини за покачен MCV (макроцитоза)
- ▶ Клинички пристап
- ▶ Референци

ЦЕЛИ

- Среден корпускуларен волумен или MCV означува среден волумен на еритроцити во femtolitri. Традиционално тој се пресметувал врз основа на хематокритот и бројот на еритроцитите; $MCV = \text{хематокрит} / \text{број на Ер}$, при што бројот на еритроцитите се одредувал со броење на комора. Поради релативно малиот број изброени клетки, репродукцибилноста на овој параметар била мала. Значи, MCV не би требало да се базира на бројот на Ер изброени во комора
- Денеска MCV се одредува директно во апарати што го анализираат хемоглобинот, користејќи светлосни зраци или импеданса (Coulter-ов метод). Иако е многу прецизен, резултатот не е секогаш сигурен. Поради тоа, референтните граници во различни лаборатории може малку да се разликуваат
- Во повеќето лаборатории вредноста на MCV се одредува автоматски, заедно со вредноста на хемоглобинот, и кога клиничарот не го бара тој наод. Често пати се добиваат вредности повисоки од горната граница на референтната вредност (98 fl)

ПРИЧИНИ ЗА ПОКАЧЕН MCV (МАКРОЦИТОЗА)

- Причините за макроцитоза ($MCV > 100 \text{ fl}$) може да се поделат во 2 групи:
 - Нормобластна еритропоеза
 - Ретикулоцитоза (крвавење, хемолиза)
 - Заболувања на црниот дроб
 - Тежок хипотиреозидизам
 - Тежок хипопитуитаризам
 - Обилно консумирање алкохол
 - Мегалобластна еритропоеза или дисеритропоеза
 - Хиповитаминоза (фолат или витамин B_{12})
 - Миелодиспластичен синдром
 - Малигно заболување на крвта
 - Дефектна синтеза на ДНК (најчесто индуцирана од лекови, ретко наследна)

АРТЕФАКТИ ВО ОДРЕДУВАЊЕТО

- Појава на „rouleaux“-формации на Ер или аглутинација
- Тешка хипергликемија
- Значајна леукоцитоза

КЛИНИЧКИ ПРИСТАП

- Ако пациентот има анемија, хематолошките иследувања се изведуваат вообичаено (види за мегалобластна анемија и процена на анемија кај возрасни)
- Ако вредноста на хемоглобинот е нормална, состојбата практично може да се евалуира на следниов начин:
 - Алкохолизмот или злоупотребата на алкохол се најчестите причини за макроцитоза. Ако минатото и клиничката импресија укажуваат на алкохолот како можна причина, не се потребни понатамошни иследувања. Ситуацијата му се објаснува на пациентот и се почнува со советување. Ако има надеж за подобрување, MCV може да се следи. За негово нормализирање се потребни неколку месеци. Ако апстиненцијата е успешна:
 - Прво, гама-глутамил трансферазата (GGT) порано се враќа на нормално ниво
 - Ако нема знаци на алкохолизам, се прават додатни иследувања:
 - Ретикулоцити, серумски GGT, серумски витамин Б12 и еритроцитарен фолат. Со тиреоидни функционални тестови треба да се исклучи хипотиреоидизам. Испитувањата на периферна размаска и коскен мозок обично не се користат како прволиниски иследувања. Макроцитозата често останува необјаснета (идиопатска). Оваа појава се јавува кај околу 10 проценти мажи, а кај 40 отсто жени

РЕФЕРЕНЦИ

1. Juhani Vilpo, Artica ID: emb 00310 (015.008) @2005 Duodecim Medical Publications Ltd.
1. EBM-Guidelines, 9.6.2004, www.ebm.guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година

ЛЕУКОЦИТОЗА

- ▶ Основни правила
- ▶ Цели
- ▶ Референтни интервали
- ▶ Пристап
- ▶ Иследувања
- ▶ Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Леукоцитозата е состојба на покачен вкупен број леукоцити (бели крвни клетки) во крвта. Таа може да биде предизвикана од порастот на еден или на повеќе типа бели крвни клетки:

- неутрофилија
- лимфоцитоза
- моноцитоза
- еозинофилија
- базофилија
- Поделбата на леукоцитозата (особено неутрофилијата), според етиологијата, особено е корисна во клиничката дијагностика
 - Инфекции и инфламација
 - Индуцирана од лекови (кортикостероиди, гранулоцитни фактори на раст, друго)
 - Стрес-индуцирана (физички, емоционален)
 - Леукемии (ретко се причина во споредба со другите)

ЦЕЛИ

- Веднаш треба да се дијагностицира и да почне третманот на тешката инфекција ако таа е причина за леукоцитозата
- Леукопенијата или нормалниот број леукоцити не исклучува тешка инфекција
- Леукоцитоза од непознато потекло може да биде асоцирана со ревматско заболување, хроничен инфаламорен процес или хематолошко малигно заболување. Причината за леукоцитоза обично може да се открие со релативно мал број испитувања

РЕФЕРЕНТНИ ИНТЕРВАЛИ

Види Табела 1.

Табела 1. Референтни вредности (средна вредност +/- 2СТ (стандардни девијации) или 95%) за леукоцитните параметри

Пациенти	Леукоцити (x 10 ⁹ /л)	Диференцијално (%)	Апсолутен број (x 10 ⁹ /л)
Возрасни	3.4-8.2		
Неутрофили		40-75	(1.5)-2.0-7.5
Лимфоцити		20-50	1.5-4.0
Б-лимфоцити		10-20	0.2-0.6
Т-хелпери (ЦД-4)		30-45	0.4-1.5
Т-супресори (ЦД-8)		15-30	0.2-1.0
ЦД-4/ЦД-8 = 1.2-2.8 (средно 1.6)			
Моноцити		2-10	0.2-0.8
Еозинофили		1-6	0.04-0.4
Базофили		< 1	0.01-0.1
Деца			
Новородени	9.0-38.0		
1-2 недели	5.0-21.0		
3-4 недели	5.0-19.5		
1 месец-1 година	6.0-17.5		
2-6 години	5.0-14.0		
7-12 години	4.5-13.0		
> 12 години	4.5-13.0		

Бројот на леукоцитите може да се покачи во текот на бременоста (до $15\text{-}20 \times 10^9/l$), некоја физичка активност, физиолошки стрес или по оброк. Бројот на леукоцитите е помал наутро отколку попладне. Горната граница на референтните вредности на леукоцитите за возрастни дозволува 2.5% од здравите индивидуи да имаат лесно повисоки вредности од $8.2 \times 10^9/l$.

ПРИСТАП

- Ако клиничката слика ја разјаснува причината за леукоцитоза, не се потребни специфични иследувања
- Ако не е позната причината за леукоцитоза, диференцијалната крвна слика може да помогне во диференцирање на состојбата

Неутрофилијата ($> 7.5 \times 10^9/l$) е најчеста форма на леукоцитоза

- Неутрофилијата најчесто се јавува при инфекции; бројот на леукоцитите е поврзан со тежината на инфекцијата и со микробиолошкиот причинител. Пиогените коки (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Gonococcus*, *Meningococcus*) и бацилите (*E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*) се најчестите причинители на неутрофилијата. Бројот на леукоцитите се движи помеѓу $15\text{-}30 \times 10^9/l$, но некогаш може да биде и $50\text{-}80 \times 10^9/l$. Помладите форми на неутрофили (стапчести, метамиелоцити) и токсичните гранулации во неутрофилите се карактеристики на акутната фаза на инфекцијата
- Неутрофилијата е релативно честа и кај непирогени инфекции. Тука се вбројуваат ревматската треска, скарлатината, дифтеријата, полиото, тифусот, колерата. Бројот на леукоцитите се движи помеѓу $12\text{-}18 \times 10^9/l$. Леукопенијата или нормалниот број леукоцити не исклучува тешка инфекција
- Понекогаш неутрофилијата проследена со присуство на понезрели форми е толку изразена што се нарекува леукемоидна реакција
- Други причини за неутрофилија се:
 - крвавење
 - траума
 - срцеви болни (инфаркт, атријална фибрилација)
 - лекови (кортикостероиди), труења
 - метаболни заболувања (бубрежна инсуфициенција, дијабетична кома, гихт, екламсија)
 - хематолошки заболувања: миелоидна леукемија, полицитемија, миелофиброза
 - ревматоиден артритис, васкулити
 - трансфузија на крв

Еозинофилијата е релативно честа

- Види го текстот за еозинофилија

Лимфоцитозата ($> 4.0 \times 10^9/l$), исто така, е релативно честа

- Изразена лимфоцитоза се среќава кај хронична лимфоцитна леукемија, инфективна моноклеоза и кај пертусис
- Помалку изразена лимфоцитоза се среќава кај различни инфекции

Моноцитозата ($> 0.8 \times 10^9/l$) е релативно ретка

- Може да биде асоцирана со различни инфекции (тифус, бруцелоза, туберкулоза, субакутен ендокардит, маларија), ревматоиден артритис и други заболувања на сврзливото ткиво, Хочкинова болест и моноцитна леукемија

Базофилијата е ретка

- Некогаш се среќава во акцелерираната фаза од хроничната миелоидна леукемија (ХМЛ)

ИСЛЕДУВАЊА

- Неопходно е испитување на коскената срцевина ако е непозната причината за леукоцитоза, особено ако диференцијалната крвна слика и клиничката слика укажуваат на хематолошко малигно заболување
- Хроничната бенигна леукоцитоза со присуство на понезрели форми мора да се диференцира од CML со правење специфични генетички анализи
- Ако симптомите не се значајни, следењето на болниот и контролата на леукоцитниот број по 1-2 недели може да биде метод на избор, бидејќи голем број од причините за леукоцитоза се безопасни и привремени. Третманот е секогаш насочен кон причината за леукоцитоза

РЕФЕРЕНЦИ

1. Juhani Vilpo, Articl ID: ebm 00306 (015.004) 2005 Dudedim Medical Publications Ltd.
1. EBM-Guidelines, 1.5.2005, www.ebm-guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до мај 2006 година

ТРОМБОЦИТОЗА

- ▶ Цели
- ▶ Основни правила
- ▶ Причини за тромбоцитоза
- ▶ Клинички пристап
- ▶ Терапија
- ▶ Референци

ЦЕЛИ

- Диференцијална дијагноза помеѓу:
 - Секундарна (реактивна) тромбоцитоза и
 - Тромбоцитоза кај хроничните миелопрлиферативни заболувања (посебно есенцијална тромбоцитопенија, но, исто така, полицитемија вера, хронична миелоидна леукемија и миелофиброза), т.е. клонална тромбоцитоза

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Референтните вредности за бројот на тромбоцитите се движат од 150–360 x 10⁹/l. Од друга страна, постои мала интраиндивидуална варијација во различни денови
- Тромбоцитозата (број на тромбоцити > 360 x 10⁹/l) може да се класифицира во три категории:
 - Физиолошка
 - Реактивна или секундарна
 - Примарна, т.е. клонална (есенцијална тромбоцитемија и тромбоцитози кај другите хронични миелопролиферативни заболувања)
- Од овие само клоналната тромбоцитоза предизвикува симптоми и компликации. Тие не се среќаваат кај реактивните тромбоцитози дури и ако бројот на тромбоцитите е многу зголемен. Примарната форма сама по себе може да претставува ризик за тромбоза или крвање

ПРИЧИНИ ЗА ТРОМБОЦИТОЗА

- Клонални тромбоцитози, т.е. оние кај малигни хематолошки заболувања (потребно е следење и третман)
 - Миелопролиферативни заболувања (есенцијална тромбоцитемија, полицитемија вера, хронична миелоидна леукемија, миелофиброза со миелоидна метаплазија)
- Секундарни, т.е. реактивни (да се обрне внимание на откривање и лекување на основното заболување)
 - Транзиторни
 - Акутно крвање
 - Хиперкомпензација (фаза на закрепнување од тромбоцитопенија, посебно кај миелосупресија)
 - Акутна инфекција или воспаление
 - Значителен физички напор, породување, адреналин
 - Хронични
 - Анемија од недостиг на железо
 - Хемолитичка анемија
 - Аспленија (на пример, по спленектомија)
 - Малигни заболувања
 - Хронична инфекција или воспаление
 - Реакции на лекови (винкристин, ретиноидна киселина, цитокини, фактори на раст)

КЛИНИЧКИ ПРИСТАП

- Најважно е да се направи разлика меѓу различните форми на секундарна тромбоцитоза и хроничните миелопролиферативни заболувања (посебно есенцијална тромбоцитемија, но, исто така, и полицитемија вера, хронична миелоидна леукемија и миелофиброза. Меѓутоа, понекогаш диференцијалната дијагноза може да биде тешка. Корисните дијагностички иследувања се наведени во табела 1

ТЕРАПИЈА

- Лекувањето кај секундарната тромбоцитоза е ориентирано кон основното заболување

- Кај миелопролиферативните заболувања тромбоцитозата е поврзана со зголемен ризик од појава на тромбози и криваење. Ризикот се зголемува сигнификантно со возраста и со преостанатите симултани ризик-фактори. Консултација со специјалист (специјалист по интерна медицина, хематолог) е неопходна во нејасни случаи и кога се одлучува за текот на лекувањето

Табела 1. Диференцијална дијагноза на тромбоцитоза: клиничка слика и лабораториски иследувања

Наоди	Клонална тромбоцитоза*	Реактивна тромбоцитоза
Основно заболување	Нема	Често очигледна или лесно се дијагностицира
Исхемија (церебрална, во прстите на рацете или стапалата)	Честа (кај нелекувана болест)	Нема
Артериска или венска тромбоза	Зголемен ризик	Нема
Криваење	Зголемен ризик	Нема
Спленомегалија	Околу 40% од пациентите	Нема
Крвна размаска	Гигантски тромбоцити	Нормална морфологија на тромбоцитите
Коскена срцевина	Абнормални мегакариоцити	Нормални мегакариоцити

*Клоналната тромбоцитоза вклучува есенцијална тромбоцитоза и други миелопролиферативни заболувања

РЕФЕРЕНЦИ

1. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00311 (015.009) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.
1. EBM-Guideline, 9.6.2004, www.ebm-guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година

ЛЕУКОЦИТОПЕНИЈА

- ▶ Цели
- ▶ Основни правила
- ▶ Кинетика
- ▶ Етиологија
- ▶ Клинички манифестации на неутропенијата
- ▶ Испитувања
- ▶ Третман
- ▶ Референци

ЦЕЛИ

- Сомнението за неутропенија се базира на појава на акутна или хронична слабост и гадење асоцирано со инфекции на кожата или мукози
- Хоспитализацијата е пожелна ако пациентот е фебрилен или ако бројот на леукоцитите е помал од $0.5 \times 10^9/l$

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Леукопенијата е состојба при која бројот на леукоцитите е под референтните вредности, на пример $3.4 \times 10^9/l$ (кога референтниот ранг е $3.4-4.0 \times 10^9/l$). Меѓутоа, бројот на леукоцитите кај здрави луѓе може перманентно да се движи помеѓу $3.0-4.0 \times 10^9/l$ или да биде и понизок од тоа. Причина за тоа може да биде дефицит на циркулирачки неутрофили и покрај нормален резервен пул (пример, „периферна неутропенија“). Референтните вредности за деца варираат со возраста
- Леукопенијата може да значи:
 - Неутропенија (број на неутрофили под $1.5-2.0 \times 10^9/l$)
 - Лимфопенија (број на лимфоцити под $1.5 \times 10^9/l$)
 - Комбинација на двата
- Ако се исклучи AIDS, леукопенијата е речиси секогаш последица на лесна неутропенија
- Кај тешките леукопени е намален бројот на неутрофилите и на лимфоцитите
- Лимфопенијата ретко е асоцирана со специфични состојби со исклучок на ретки вродени и стекнати имунодефицитни синдроми. Дефицитот на хелперните Т-лимфоцити (CD 4) е индикатор за стадиум на болест кај инфекцијата ХИВ 1 (види за ХИВ-инфекција)
- Неутропенијата е асоцирана со зголемен ризик од бактериска инфекција. Особено внимание е потребно при континуирано намалување на бројот на неутрофилите
 - Благодарение на богатиот резервен пул на неутрофили во коскената срцевина, зголемен ризик од инфекции нема дури и при број на неутрофили од $1.5-2.0 \times 10^9/l$
 - Умерен ризик од инфекција постои при број на неутрофили $0.5-1.0 \times 10^9/l$
 - Тешки бактериски инфекции се чести ако бројот на неутрофили е под $0.5 \times 10^9/l$

- Септични инфекции се чести кога бројот на неутрофили е под $0.5 \times 10^9/l$

КИНЕТИКА

- Постојат две кинетички групи леукопенија, главно, предизвикани од неутропенија
 - Зголемена консумација
 - Пример, во фокус на пиогена инфекција
 - Намалена продукција во коскената срцевина
 - Пример, кај апластична анемија кога е намалена продукцијата на сите клетки или при голема инфилтрација на коскената срцевина со метастатски тумори
- Двете состојби може да се јават истовремено. Кинетиката на леукопенијата не е позната кај сите случаи

ЕТИОЛОГИЈА

- Инфекции
 - Бактериски (тифус, паратифус, бруцелоза)
 - Вирусни (инфлуенција, морбили, рубела, инфективен хепатитис, вирусна пневмонија)
 - Рикетиози
 - Протозои (маларија)
 - Тешки инфекции, како што се милијарната туберкулоза и инфекциите кај постари болни и пациенти со намален имунитет
- Леукемија (како и алеукемичните форми)
- Лекови
 - Што предизвикуваат изолирана неутропенија
 - Што предизвикуваат апластична анемија
- Апластична анемија
- Хиперспленизам
- Идиопатска неутропенија
 - Акутна или хронична
- Инфилтрација на коскената срцевина
 - Канцер-метастази
 - Лимфоми
 - Миелофиброза
 - Мултипен миелом
- Мегалобластна анемија
- Системски болести на сврзливото ткиво
 - СЛЕ
 - Sjogren синдром
- Тешка феродефицитна анемија
- Други причини
 - Токсични хемикалии
 - Јонизирачко зрачење
 - Друго

КЛИНИЧКИ МАНИФЕСТАЦИИ НА НЕУТРОПЕНИЈА

- Локалните и општите клинички манифестации потекнуваат од инфекцијата
- Лесната и асимптоматската неутропенија може да се асоцирани со повеќе заболувања
- Клиничката слика може да се класифицира како акутна или хронична

Симптоматска неутропенија

- Може да е асоцирана со:
 - Акутна леукемија
 - Различни медикаменти
 - Апластична анемија
 - Хиперспленизам
 - Тешка идиопатска неутропенија (ретко)

Акутна неутропенија

- Клинички манифестации:
 - Треска, потење, покачена температура
 - Главоболка
 - Мускулни болки
 - Замор
- Некогаш може да се јави продромална фаза која трае 1-2 дена и се карактеризира со исцрпеност
- Најчеста локализација на инфекциите се кожата и мукозата, особено усната шуплина
 - Прв знак може да биде црвено и едематозно грло
 - По 1-2 дена настанува демаркација на некротичните зони. Гангренозните улцерации се покриени со жолто-сиво-зелена мембрана

Хронична неутропенија

- Клиничката слика е помалку изразена при полесна симптоматологија (слабост, исцрпеност)
- Инфекциите се најчесто локализирани на кожата и мукозите. Инфекциите се обично хронични и не реагираат добро на антибиотици. Некрозите и улцерациите се чести. Поради недостиг од гранулоцити, не е изразено создавањето гној
- Заздравувањето на раните е забавено

ИСЛЕДУВАЊА

- Неутропенијата се докажува со тотална и диференцијална крвна слика
- Неопходни се клинички иследувања и детална анамнеза за конзумирање лекови, хемикалии, претходни инфекции и фамилијарна анамнеза
- Испитувањето на коскената срцевина (види преглед на коскена срцевина) е корисно за разјаснување на етиологијата и на кинетиката на неутропенијата (намалена продукција или зголемена консумација)
- Од помош може да биде одредувањето на **големината на слезината** (со палпација, ултрасонографија). Спленомегалијата (> 10-12 cm) може да е асоцирана со хиперспленизам или да укажува на етиологијата на леукопенијата
- **Апцесите** може да се визуелизираат со гама-камера или со **радиоактивно обележани гранулоцити**

- Одредувањето антинеутрофилни антитела е многу сложено испитување за да се користи во примарната заштита

ТРЕТМАН

- **Хоспитализацијата се советува поради потребата од брза дијагноза и третман во случај кога пациентот има неутропенија проследена со покачена температура или ако бројот на неутрофилите е под $0.5 \times 10^9/l$.** Ова е оправдано поради тоа што неутропенијата е често асоцирана со фатални бактериски инфекции. Затоа е потребна брза и точна микробиолошка анализа и ефикасен антибиотски третман комбиниран со супортивна терапија
- Кај тешката неутропенија **хематопоетските фактори** (G-CSF и GM-CSF) се ефикасни и го покачуваат бројот на неутрофилите ако има прогенитори во коскената срцевина. Овие медикаменти најчесто се користат кај неутропенија предизвикана од хемотерапија А и кај тешка хронична неутропенија
 - Ефектите се очекуваат уште во првите 24 часа, а сигурно по неколку дена
- Кај **тешката хронична неутропенија** дозите на одржување се одредуваат индивидуално. По прекинување на терапијата, бројот на неутрофилите се намалува за 50 проценти за 1-2 дена и се враќаат на основните за 1-7 дена
- **Во текот на хемотерапијата** привременото покачување на бројот на неутрофилите се очекува за 1-2 дена. За да се постигне долготраен тераписки одговор, со терапија се продолжува сè додека не се постигне нормален број на леукоцитите. Во некои случаи терапијата мора да трае и до 14 дена
- Третманот е скап; секако, внимателно спроведена и селектирана терапија е индицирана кај одредени случаи. Стратегијата за третманот ја донесува искусен специјалист (хематолог, онколог, интернист или педијатар)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Juhani Vilpo, Article ID: ebm 00307 (015.005) @ 2005 Dudecim Medical Publications Ltd.
1. EBM-Guidelines, 14.6.2004, www.ebm-guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година

ЕОЗИНОФИЛИЈА

- Основни правила
- Заболувања кои се во основа на состојбата
- Клинички пристап
- Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Нормално застапеноста на еозинофилите изнесува 16% од леукоцитите во периферната крв (нормално ниво: $3.4-8.2 \times 10^9/l$). Застапеноста во апсолутен број изнесува $0.04-0.4 \times 10^9/l$

- Во практиката, бројот на еозинофилите $> 0.4 \times 10^9/\text{л}$ може да се смета за еозинофилија. Кај доенчиња (под 1 година) горната граница е повисока и доколку е $> 1.0 \times 10^9/\text{л}$ се смета за еозинофилија
- Треба да се размисли за следново:
 - Дали еозинофилијата може да биде знак на некое друго основно заболување кое бара медицинска консултација и згрижување (засновано врз анамнеза и статус)?
 - Дали еозинофилијата, сама по себе, претставува опасност за пациентот (еозинофилите можат да предизвикаат оштетување на ткивата преку секреција на проинфламаторни цитокини)?
- Постојат дневни варијации во бројот на еозинофилите во крвта. Постои нивни обратнопропорционален однос со нивото на гликокортикоиди во крвта. Бројот на еозинофилите во крвта е највисок навечер, а најнизок наутро. Нивото на еозинофилите е лесно зголемено во период на менструален циклус. Физички напор привремено го зголемува бројот на еозинофилите во крвта, меѓутоа психолошкиот стрес и бета-блокаторите можат да го намалат

ЗАБОЛУВАЊА КОИ СЕ ВО ОСНОВА НА СОСТОЈБАТА

- Списокот на фактори што предизвикуваат еозинофилија е речиси бесконечен. Прашањето дополнително се комплицира со фактот дека еозинофилијата изгледа дека се појавува без правило, односно нејзиното отсуство не го исклучува и постојењето на причината поради која би се очекувала еозинофилија

НАЈВАЖНИ ПРИЧИНИ ЗА ЕОЗИНОФИЛИЈА ($> 0.4 \times 10^9/\text{л}$)

- Алергија
 - Астма, алергичен ринитис, кожни исипувања, уртикарија итн.
- Паразитарни инфекции
 - Инфекција со аскарија, трихиноза, ехинококоза, хумана токсоплазмоза и со тропски паразити, на пример, шистосомијаза
- Медикаменти
 - Пеницилин, стрептомицин и хлорпромазин, кога се придружени само со иктерус
 - Препарати на злато
 - Антибиотици, на пример, офлоксацин и нитрофурантоин
 - Употребата на триптофан е придружена со синдромот на еозинофилија-мијалгија (најверојатно предизвикано со некомплетната пречистеност на триптофанот, кој се користи како природен лек)
- Кожни заболувања
 - Екцем, пемфигус, псориаза, херпетиформен дерматитис, прурито итн.
- Зафаќање на белите дробови - инфилтрати на радиографија и еозинофилија во крвта (види за еозинофилна пневмонија)
 - Löffler-ов синдром (лесен, најчесто се разрешува во период од 4 недели)
 - Пролонгирана форма на заболувањето (без симптоми на астма, променлив тек, траење од 2 до 6 месеци)
 - Белодробна еозинофилија + астма
 - Тропска еозинофилија
 - Churg-Strauss синдром

- Нитрофурантоински бели дробови
- Инфекции
 - Кај многу бактериски инфекции во акутната фаза е вообичаено да се појави еозинопенија, меѓутоа кога неутрофилијата ќе почне да опаѓа, може да настане еозинофилија
- Малигни хематолошки заболувања
 - Хронична миелоична леукемија, полицитемија вера, Хочкинова болест (дури и до 10 проценти од пациентите), некогаш и кај мултипен миелом. Еозинофилната леукемија е исклучително ретка
- Карциноми
 - Особено кај метастатски или некротични карциноми и по радиотерапија (кај околу 30 отсто)
- Еозинофилен фасциит
 - Ретко заболување на сврзливото ткиво што личи на склеродерма
 - Често започнува по интензивен физички напор
 - Кожата и на горните и на долните екстремитети отекува и се стврднува како кај склеродерма. Заболувањето често рапидно прогредира
 - Лабораториските испитувања покажуваат покачена ЕСР и еозинофилија
 - Биопсија на зафатената кожа или фасција е дијагностичка метода
 - Се третира со високи дози кортикостероиди
- Семејна еозинофилија
 - Многу ретка

КЛИНИЧКИ ПРИСТАП

- Дефинирањето на еозинофилијата бара проценка од повеќе аспекти. Бројот на еозинофилите добиен од автоматизирани диференцијални бројачи на леукоцити се употребува за следење на состојбата
 - Кога бројот на еозинофилите е $0.4-0.5 \times 10^9/l$, а пациентот е без симптоми, клиничката состојба и бројот (утрински) на еозинофилите се проверуваат во интервали од 1 до 2 месеца
 - Кога еозинофилијата е поизразена, неопходни се детални анализи (освен ако е позната веројатната причина и веќе се лекува основното заболување). Состојбата на пациентот ја определува потребата за натамошни испитувања
- Се смета дека некои пациенти страдаат од хипереозинофилен синдром (HES)
- Следниве критериуми се предложени:
 - **Број на еозинофили $> 1.5 \times 10^9/l$ подолго од 6 месеци**
 - Постојат знаци на зафатеност на терминални органи
 - Отсуство на причина која може да се дефинира
- Колку е повисок бројот на еозинофилите толку е поверојатна зафатеноста на терминалните органи. Појавата се интензивира кога бројот го надминува нивото од $5-10 \times 10^9/l$. Испитувањето на пациентите со симптоматологија (респираторни и срцеви симптоми и зафатеност) е надлежност на специјалист. На некои пациенти може да им требаат антихистаминици за да ги олеснат симптомите, глукокортикостероиди или дури и цитотоксични препарати за да се превенираат манифестации од терминалните органи
-

ДИЈАГНОСТИЧКА СТРАТЕГИЈА

- Процената се прави врз основа на степенот на еозинофилија
- При испитувањето на атопија, индицирани се кожни убудни тестови
- Фекални паразити
 - Не заборавај да направиш испитување за фекални паразити. Земи епидемиолошка анамнеза

РЕФЕРЕНЦИ

1. Epstein F.H. Eosinophilia. N Engl J Med 1998; 338: 1592-1600
 2. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00308 (015.006) @ 2005 Duodecim medical Publications Ltd.
1. EBM-Guidelines, 15.4.2005, www.ebm-guidelines.com
 2. Упатството треба да се ажурира на една година
 3. Предвидено следно ажурирање до април 2006 година

ТУМОРИ ОД ХЕМАТОПОЕТСКИ И ЛИМФОИДНИ ТКИВА: ОПШТИ УПАТСТВА

- ▶ Цели
- ▶ Дефиниција
- ▶ Знаци и симптоми
- ▶ Дијагностичка постапка, одредување на поттипот и стадиумот
- ▶ Упатства за одредување на ургентноста на дијагностичката постапка и терапија (прв преглед на пациент или промена на состојбата кај пациент со веќе потврдена дијагноза)
- ▶ Терапија
- ▶ Референци

ЦЕЛИ

- Препознавање на знаците и симптомите
- Запознавање со основните поими од дијагностичката постапка и терапијата
- Преглед на коскената срцевина за да се исклучат малигни заболувања на крвта (не се однесува на лимфоми)
- Добра информираност за локалните можности на здравствената заштита и соодветно упатување на пациентот за понатамошни иследувања и третман

ДЕФИНИЦИЈА

- Тумори од хематопоеетски и лимфни ткива
- Ги вклучува следниве: леукемии, лимфоми (non-Hodgkin-ови лимфоми), Hodgkin-ови лимфоми, миеломи и миелодиспластичен синдром
- Вклучува вкупно околу 100 вида заболувања, види WHO-класификација на туморите на хематопоеетски и лимфоидни ткива во табела 1

ЗНАЦИ И СИМПТОМИ

- Леукемиите го попречуваат нормалното создавање на крвните клетки во коскената срцевина. Тоа доведува до цитопенија со соодветни знаци и симптоми: леукопенија и неутропенија (инфекција), тромбоцитопенија (склоност кон крвавење), анемија (недоволен дотур на кислород до ткивата)
- Знаците и симптомите кај лимфомите се неспецифични и варираат во зависност од органот што е инфилтриран со туморот, притисокот што го врши туморот и од степенот на нарушување во функционирањето на оштетениот орган. Пациентот, исто така, може да се јави со општи симптоми (тоа се среќава кај леукемиите), на пример, треска, потење, намалување на телесната тежина и слично
- Лимфаденопатија, хепатомегалија, спленомегалија и локализирани тумори можат да се видат кај лимфомите и, исто така, кај леукемиите (во зависност од поттипот)

ДИЈАГНОСТИЧКА ПОСТАПКА, ОДРЕДУВАЊЕ НА ПОТТИПОТ И НА СТАДИУМОТ

- Основна дијагностичка постапка:
 - Конвенционална морфологија на препарати од коскена срцевина и периферна крв боени по May-Grünwald-Gimza (малигни крвни заболувања)
 - Кај лимфомите хистолошки преглед на туморот
- Одредување на поттипот:
 - Имунолошка и ензимска фенотипизација на малигните клетки (специјални боења)
 - Кариотипизација и молекуларна генетика за потврдување на хромозомските и на генските промени
- Одредување на стадиумот:
 - Теоретски, малигните крвни заболувања се веќе широко распространети при поставување на дијагнозата
 - Кај Hodgkin's-овите и non-Hodgkin's-овите лимфоми прогнозата и изборот на терапијата зависат од поширеноста на туморската маса. Одредувањето на стадиумот се спроведува со компјутеризирана томографија и биопсија на коскената срцевина

УПАТСТВА ЗА ОДРЕДУВАЊЕ НА ИТНОСТА НА ДИЈАГНОСТИЧКАТА ПОСТАПКА И ТЕРАПИЈА (ПРВ ПРЕГЛЕД НА ПАЦИЕНТ ИЛИ ПРОМЕНА НА СОСТОЈБАТА КАЈ ПАЦИЕНТ СО ВЕЌЕ ПОТВРДЕНА ДИЈАГНОЗА)

- Непосредна хоспитализација (во болница со соодветни капацитети, согласно со локалните прописи):
 - Одржувањето на виталните функции бара итни мерки (терапија на инфекциите, сопирање на крвавењето, трансфузија на крв за да се овозможи дотур на

кислород на ткивата). Во овие случаи, дијагностицирањето на специфичниот поттип е ирелевантно

- Хоспитализација во рок од 24 часа:
 - Компликации на органите (на пример, тешка бубрежна инсуфициенција кај миелом)
 - Патолошки фрактури
 - Тромбози, крвавења
 - Случаи кај деца суспектни за акутна леукемија (клиничка слика, бласти во крвта, цитопенија)
- Хоспитализација во рок од неколку дена:
 - Возрасни пациенти суспектни за акутна леукемија (клиничка слика, бласти во крвта, цитопенија)
 - „Претходни состојби“ (изразена цитопенија, инфекции, крвавења, анемија што се влошува и друго)
 - Комплицирани случаи
- Специјалистички преглед во рок од неколку недели (можно е пациентот претходно да бил лекуван од лекар во примарна здравствена заштита):
 - Проверка на крвната слика кај релативно асимптоматски пациент (хронична леукемија, права полицитемија, есенцијална тромбоцитемија)
 - Проследувања на пациент со моноклонална гамопатија (моноклонална гамопатија од неодредено значење, т.е. МГУС, миелом)
 - Проследување на зголемен лимфен јазол (поголем од 2 см)

ТЕРАПИЈА

- Тераписките модалитети се многу различни, тие брзо се менуваат и бараат специјалистичка експертиза (деструкција на малигни клетки, потпорна терапија). Терапијата е сè посспецифична за поттипот и целите на терапијата се одредуваат според возраста на пациентот
 - Деструкција на малигни клетки: хемотерапија, радиотерапија, биолошка терапија (трансплантација на матични клетки во некои случаи)
 - Потпорна терапија: антибиотици за имunosупресирани пациенти, трансфузии на крв (клеточна терапија), фактори на раст, општа нега на пациентите со канцер
- Терапијата ја спроведуваат хематолози, онколози, лекари-консултанти или педијатриски онколози, согласно со локалните прописи
- Се зголемува тенденцијата понатамошните прегледи на пациентот да се спроведуваат од лекарите во примарната здравствена заштита во соработка со специјалистичкиот центар каде што е изведено лекувањето

Табела 1. Збирен приказ на WHO-класификацијата на туморите од хематопоетските и лимфоидните ткива

Категорија	Број на туморски типови
Хронични миелопролиферативни заболувања	7
Миелодиспластични/миелопролиферативни заболувања	4
Миелодиспластични синдроми	6
Акутни миелоидни леукемии (АМЛ):	
• АМЛ со рекурентни цитогенетски абнормалности	4
• АМЛ со мултилиниска миелодисплазија	2
• АМЛ миелодиспластични синдроми предизвикани со терапија	3
• АМЛ некатегоризирана	12
Акутна леукемија - бифенотипска	1
Б-клеточни неоплазми	
• Лимфобластен лимфом/леукемија од Б-прекурсорни клетки	2
• Неоплазми од зрели Б-клетки	17
• Б-клеточни пролиферации со неизвесно малигно потекло	2
Т-клеточни и НК-клеточни неоплазми	
• Лимфобластен лимфом/леукемија од Т-прекурсорни клетки	3
• Неоплазми од зрели Т-клетки и НК-клетки	14
• Т-клеточни пролиферации со неизвесно малигно потекло	1
Категорија	Број на туморски типови
Hodgkin-ов лимфом	6
Хистиоцитни и неоплазми од дендритични клетки	
• Макрофагни хистиоцитни неоплазми	1
• Неоплазми од дендритични клетки	7
• Мастоцитоза	6

РЕФЕРЕНЦИ

1. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00954 (015.039) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 22.6.2004, www.ebm-guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година

АНЕМИИ

ПРОЦЕНА НА АНЕМИЈА КАЈ ВОЗРАСНИ

- ▶ Принципи
- ▶ Основни правила
- ▶ Механизми на анемија
- ▶ Дијагностички процедури
- ▶ Референци

ПРИНЦИПИ

- Лекарот треба да одговори на три прашања:
 1. Кој е типот на анемија (според автоматизираните вредности на средниот корпускуларен волумен - MCV)
 - Микроцитна (MCV < 80 fl)
 - Нормоцитна (MCV < 80-100 fl)
 - Макроцитна (MCV > 100 fl)
 2. Кој е механизмот (намалена продукција или зголемена деструкција на еритроцитите)
 3. Која е дијагнозата: патофизиологијата и основната причина за анемијата?

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Критериуми, според WHO, за анемија се:
 - Деца: хемоглобин < 110 г/л
 - Жени: хемоглобин < 120 г/л, а во тек на бременост хемоглобин < 110 г/л
 - Мажи: хемоглобин < 130 г/л
 - Сепак, дури и пониските вредности на хемоглобинот може да се нормални, на пример, 2.5-97.5 референтни интервали од 117-155 г/л за жени
 - Преваленцијата на анемија **варира значително во зависност од практичниот пристап кон неа**. Почеста е кај жени и често е случајна дијагноза. Одредувањето на хемоглобинот често пати е рутинска анализа
 - Кај голем број пациенти дефицитот на железо е најден како најчеста причина за настанување на анемијата (околу 50 проценти од пациентите во амбуланта)
 - Анемијата не е конечна дијагноза, туку симптом. Причината за овој симптом, односно основната болест, мора да се детерминира
 - Намалувањето на хемоглобинот кај пациент за повеќе од 20 г/л од неговото нормално ниво, исто така, може да се смета за симптом, дури и ако вредностите на хемоглобинот сè уште се во референтни вредности

МЕХАНИЗМИ НА АНЕМИЈА

- Анемијата може да резултира од зголемена деструкција на еритроцитите (хеморагии или хемолизи), намалена продукција на еритроцити во коскената срцевина или и од двете

ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРОЦЕДУРИ

- Кога е одреден хемоглобинот, најчесто се одредува и MCV
- Кога хемоглобинот е одреден поради суспектна анемија, треба да се одреди и еритроцитната седиментација (ЕС), С-реактивниот протеин (CRP), леукоцитите, MCV и вредностите на ретикулоцитите во исто време

Класификација според вредностите на MCV

- Микроцитна (MCV < 80 fl)
 - Железен дефицит
 - Секундарни анемии (кај мал број случаи)
 - Таласемии
- Нормоцитна (MCV < 80-100 fl)
 - Секундарна анемија (најчесто)
 - Хемолитична анемија (најчесто)
 - Акутна хеморагија
 - Апластична анемија или инфилтрација на коскена срцевина
- Макроцитна (MCV > 100 fl)
 - Витамин Б12 дефицит
 - Дефицит на фолати
 - Губење крв (> 2 дена претходно дијагностицирано како хемолиза или крвавење; назначена ретикулоцитоза)
 - Хепатални болести
 - Алкохолизам
 - Други (миелодисплазија, хематолошки малигни болести, хипотиреоидизам)
 - Макроцитоза без анемија (види за макроцитози)

ДИЈАГНОЗА

- Доколку анемијата е микроцитна, без основна болест и нормална ЕС, дефицитот од железо (види за железо-дефицитна анемија) е најверојатен. Преваленцијата на таласемичните синдроми, сепак, треба да се земе предвид
- Ретикулоцитозата е силен индикатор за крвавење или хемолиза (види за хемолитичка анемија), а ретикулопенијата индицира ослабена еритроидна продукција
- Макроцитозата асоцирана со анемија е најчесто асоцирана со мегалобластна анемија (види за мегалобластна анемија)
- Нормоцитната анемија е најчесто асоцирана со хронични болести, т.е. е секундарна по природа (види за секундарни анемии)
- Иследувањето на коскената срцевина е есенцијален дел од процената на анемијата и треба да се направи кај најголем број од неразјаснетите случаи, чија причина не е недостиг од железо, а **секундарната анемија нема типични карактеристики на основната болест**
- Детерминирањето на нивото на серумскиот солубилан трансферински рецептор (TfR) е корисно при дијагноза на железо дефицитна анемија (кај железо дефицит концентрацијата е над 2.3 мг/л)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. Mayo Clin Proc

2003;78:1274-1280

2. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00314 (015.020) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 11.6.2004, www.ebm.guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година

ЖЕЛЕЗО ДЕФИЦИТНА АНЕМИЈА

- ▶ Цели
- ▶ Основни правила
- ▶ Причини
- ▶ Дијагноза
- ▶ Одредување на причината за дефицит на железо
- ▶ Третман
- ▶ Референци

ЦЕЛИ

- Исклучување на секундарни анемии
- Да се докаже веројатниот механизам за дефицит на железо пред да се почне со лекување

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Повеќето случаи на микроцитна анемија ($MCV < 80$ fl) се предизвикани од недостиг на железо. Десет проценти од овие пациенти имаат секундарна анемија, додека 30 одсто од пациентите со железо дефицитна анемија имаат $MCV > 80$ fl (во зависност од анализираната популација)
- Ако пациентот има микроцитна анемија ($MCV < 80$ fl) и секундарна анемија, најверојатно, станува збор за дефицит на железо. Секундарните анемии се малку веројатни ако не постои хронично заболување. Клиничкиот статус, еритроцитната седиментација (EC), CRP и леукоцитозата не се сигурни знаци за придружно заболување. Ако причината за дефицит на железо е евидентна и сигурна, може да се почне со терапија со железо. Во одредени етнички групи и во фамилии со таласемија, тоа може да биде примарната причина за микроцитната анемија
- Ако состојбата не е доволно јасна, типот на анемијата и причината за дефицитот на железо мора да се разјаснат со одредени лабораториски испитувања. Причината за дефицитот на железо мора да се открие
- Во практика, некогаш не е можно да се докаже причината за дефицитот на железо. Кај такви случаи се почнува со адекватна терапија со железо, а добриот и траен одговор е потврда за дијагнозата
- Некогаш може да се почне терапија со железо во дијагностички цели. Одговорот на терапијата е потврда за феродефицитот

ПРИЧИНИ

- Хронично крвање
- Нарушена исхрана
- Малапсорпција (најчесто предизвикана од целијакија)

ДИЈАГНОЗА

- Феродефицит без јасна причина (интензивен раст во детската возраст и во пу-бертетот, бременост, гинеколошко или интестинално крвање) се детектира со серумски феритин: S/P-Ferritin < 30 mg/l е знак за феродефицит
- Феродефицит во комбинација со хронично заболување се докажува со тест за се-румски солубилен трансферински рецептор (TfR). TfR > 2.3 mg/l е силен индикатор за дефицит на железо. Овој тест не е сигурен при бременост, акутно крвање, хемолиза, српеста анемија, таласемија и полицитемија. Во овие случаи е подобро да се одреди серумскиот феритин и трансферинската сатурација со железо fP-Tsat % (базирана на вредностите на серумско железо и трансферин: fP-Tsat < 15% ука-жува на феродефицит)
- Со развојот на биохемиските анализи, испитувањето на коскената срцевина ја нема својата некогашна важност. Но, во нејасни случаи и при сомневање за хема-толошка болест, сè уште е индицирано испитување на коскената срцевина

ОДРЕДУВАЊЕ НА ПРИЧИНАТА ЗА ДЕФИЦИТ НА ЖЕЛЕЗО

- Феродефицитната анемија е само симптом и мора да се открие патогенетскиот механизам кој е причина за неа
- Кај жени во репродуктивен период најчеста причина за феродефицитна анемија се обилните менструални крваења. Ако нема податок за обилни менструални крваења, треба да се иследи гастроинтестиналниот тракт со два или три теста едноподруго за крв во изметот
- Крваењата, особено од гастроинтестиналниот тракт (гастричен улкус, интести-нални тумори, хемороиди) се чести. Ако обилните менструални крваења не се причина за феродефицитна анемија, мора внимателно да се иследи гастроинтес-тиналниот тракт. Возраста на пациентот и минатите заболувања, заедно со актуел-ните симптоми, го одредуваат текот на иследувањата
 - Присуството на крв во изметот порано се одредувало со хуманиот фекален хемоглобин тест (Hemolex R) и со гвајак-базиран тест (Fecatwin SensitiveR). Овие тестови сега се заменети со еден тест (ActimR) со кој се детектира хе-моглобинот во фецесот
 - Се советува иследување на колонот кај сите пациенти над 50-годишна воз-раст (сигмоидоскопија, колоноскопија или снимање со двоен контраст со ба-риум). Гастроскопијата е индицирана кога постои податок за мелена или има симптоматологија за улкусна болест. Фекалниот хемоглобински тест не е пот-ребен за да се спроведат иследувања на ГИТ, бидејќи негативниот фекален хемоглобински тест не исклучува гастроинтестинален тумор како причина за феродефицитот
 - Кај помладите пациенти иследувањето започнува со гастроскопија, особено ако има улкусна симптоматологија. Ако симптомите укажуваат на заболување на долниот дел од гастроинтестиналниот тракт или ако со гастроскопија не се

открие причината за анемијата, треба да се иследи дебелото црево (барем со сигмоидоскопија)

- Нутриционите причини и малапсорпцијата поретко се причини за феродефицит-на анемија
- Целијакија се дијагностицира при дуоденоскопија

ТРЕТМАН

- Најважно во третманот е да се спречи понатамошна загуба на крв и да се обезбеди внесување доволно количество железо
- Супституцијата со железо е најчесто орална. Препорачливи дневни дози се 100-200 мг поделени во 2-4 дози
 - Кај средно тешка или тешка анемија ретикулоцитен одговор се очекува за 5-10 дена по започнувањето на терапијата
 - Нормализација на вредностите на хемоглобинот и на MCV се очекува по 2-4 месеци
- Супституцијата со железо треба да продолжи 2-3 месеци по постигнатиот одговор за да се надолполнат резервите на железо
- Пациентите кај кои нема одговор на терапијата со железо се упатуваат на специјалист

РЕФЕРЕНЦИ

1. Suominen P., Punnonen K., Rajamaki A., Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. Blood 92, 2934-9, 1998
2. Juhani Vilpo, Article: ebm00315 (015.021) @ 2005 Duedecim Medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 11.6.2004, www.ebm.guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година

ХЕМОЛИТИЧКА АНЕМИЈА

- ▶ Цели
- ▶ Епидемиологија
- ▶ Основни правила
- ▶ Причини за хемолитичка анемија
- ▶ Дијагностички пристап
- ▶ Третман
- ▶ Референци

ЦЕЛИ

- Запомни дека вредностите на ретикулоцитите во крвта се индикатор за хемолита
- Постојат околу 200 поттипа на хемолитичка анемија. Етиопатогенезата, сепак, треба да се одреди

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Хемолитичките анемии се ретки во нордиските земји (помалку од 5 проценти од сите анемии), но имаат висока инциденца во Медитеранската област

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- При хемолиза животот на еритроцитите е скратен; се движи од нормалните 120 дена до неколку минути
- Еритроцитите се деструираат или екстравакуларно (во ретикулоендотелниот систем, особено во слезината), интраваскуларно (во крвотокот) или уште на ниво на прекурзори, во коскената срцевина
- Последици на хемолизата се:
 - Компензаторно зголемување на еритропоезата во коскената срцевина што резултира со периферна ретикулоцитоза
 - Зголемување на вредностите на продуктите од катаболизмот на хемоглобинот (Hb)
 - При интраваскуларна хемолиза се зголемува концентрацијата на слободен Hb во плазмата, а понекогаш се појавува хемоглобинурија и хемосидеринурија

ПРИЧИНИ ЗА ХЕМОЛИТИЧКА АНЕМИЈА

- Зголемената деструкција на еритроцитите може да биде предизвикана од:
 - Оштетувања и дефекти во самите еритроцити (вродена хемолитичка анемија и пароксизмална ноќна хемоглобинурија - ПНХ)
 - Надворешни причини (стекнати хемолитички состојби)
- Специфичните хемолитички анемии се наведени на табела 1

ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРИСТАП

- Целите се:
 - да се потврди/докаже хемолизата
 - да се открие специфичната дијагноза, односно етиопатогенезата на хемолитичката состојба
- Од базичните анемиски лабораториски тестови (хемоглобин, хематокрит, CRP, MCV, ретикулоцити, седиментација на еритроцити и на леукоцити), хемолизата се гледа само преку ретикулоцитозата. Назначена хемолиза може да го зголеми и MCV. Нормалните ретикулоцитни вредности, практично, ја исклучуваат можноста за значајна хемолиза
- Кај нејасните случаи се одредува
 - Лактатна дехидрогеназа (LDH)
 - Сензитивен, но неспецифичен индикатор за хемолиза
 - Хаптоглобин
 - Намален е при хемолиза, но и кај заболувања на црниот дроб. Покачен е при воспаленија и ова понекогаш го маскира намалувањето предизвикано од хемолизата
 - Билирубин
 - Концентрацијата на неконјугиран билирубин расте при хемолиза
- Веднаш се пристапува и кон специфична дијагностика. Фамилијарната анамнеза е основна кај наследните форми на хемолитичка анемија. Постојат и други инфор-

- мативни лабораториски испитувања кои се корисни за матичниот лекар¹
- Директен антиглобулински тест (Coombs тест; позитивниот тест сугерира автоимуна хемолитичка анемија - АХА)
 - Периферна размаска и, ако е неопходно, испитување на коскената срцевина
 - Детекција на хемосидерин во урината (позитивен при интраваскуларна хемолита кога е надминат прагот на излучување на бубрезите)
 - Поспецифични испитувања се можни во специјализираните клиници. Сепак, матичниот лекар може многу лесно да диференцира дали хемолитата е причина за анемијата. **Вредностите на ретикулоцитите секогаш се базично испитување кај анемиите**

Табела 1: Причини за хемолитичка анемија

Патолошки еритроцити	Надворешни причини
Мембрански дефекти <ul style="list-style-type: none"> • Херeditарна сфероцитоза • Херeditарна елипсоцитоза 	Имунохемолитички анемии Автоимуна хемолитичка анемија Ладна хемаглутинација Трансфузиона реакција Мајка-дете имунизација Хемолита индуцирана со лекови
Ензимопатии	Фрагментациони хемолити
Хемоглобинопатии	Артефицијални површини (валвуларни и други протези, хемоперфузија)
Таласемии	Васкулит Марш-хемоглобинурија
ПНХ	ДИК (дисеминирана интраваскуларна коагулација)
	ТПП (тромботична тромбоцитопенична пурпура)
	ХУС (хемолитично-уремичен синдром)
	Други надворешни причини Инфекции, токсини, изгореници, хиперспленизам

ТРЕТМАН

- Третманот зависи од специфичната состојба и најчесто се изведува во соработка со специјалист по интерна медицина или хематолог
- Запомни дека лековите можат да бидат причина или да ја засилат хемолитата

РЕФЕРЕНЦИ

1. Juhani Vilpo, Article ID: ebm 00319 (015.025) @2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 11.6.2004, www.ebm.guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година

¹ Недостапно на ниво на ПЗЗ во Р. Македонија - пациентите со суспектна хемолитичка анемија веднаш се упатуваат кај супспецијалист-хематолог

МЕГАЛОБЛАСТНА АНЕМИЈА

- ▶ Цели
- ▶ Симптоми
- ▶ Причини за мегалобластна анемија
- ▶ Дијагностичка процена
- ▶ Дополнителни иследувања
- ▶ Терапија
- ▶ Референци

ЦЕЛИ

- Детекцијата на мегалобластна анемија се базира на покачен MCV во крвната слика
- Во многу земји (на пример, нордиските земји) пернициозната анемија е главна причина за мегалобластна анемија. Кај некои народи може да доминира недостигот од фолати
- Пернициозната анемија се карактеризира со:
 - Дефицит на витамин B12
 - Атрофичен гастритис
 - Добар одговор на терапија со витамин B12
- Треба да се разграничи пернициозната анемија од други состојби што бараат друг вид терапија

СИМПТОМИ

- Во поблагите случаи симптомите зависат од степенот на анемијата
- Кај понапреднатите случаи на пернициозна анемија се јавува и:
 - Намалување на тежината
 - Глоситис
 - Умерен иктерус
 - Невролошки симптоми асоцирани со дефицит на витамин B12 (парестезии, мускулна слабост и психолошки симптоми, како што се деменција и нарушено паметење)

ПРИЧИНИ ЗА МЕГАЛОБЛАСТНА АНЕМИЈА

Недостиг од витамин B₁₂

- Етиологија на околу 90 проценти од мегалобластните анемии
- Често е резултат на заболување на желудникот, на пример, дефицит на intrinsic фактор + атрофичен гастритис (пернициозна анемија), гастроектомија, ретко карцином на желудник
- Поретко на заболување на терминален илеум (Crohn-ова болест, ресекција, вродена малапсорпција на витамин B12)
- Инфекција со *Diphyllobothrium latum* или со други паразити
- Диетален дефицит

Недостиг од фолати

- Диетарен дефицит (чест кај алкохоличари)
- Зголемени потреби (бременост, недоносеност, хемолiza, канцер)
- Малапсорпција (целијакија)
- Зголемено губење (некои болести на кожа и на црн дроб, дијализа)

Лекови

- Антагонисти на фолна киселина: methotrexat, trimethoprim
- Пурински аналози (antineoplastични и антивирусни лекови и имunosупресиви): acyclovir, azathioprine, mercaptopurine, thioguanine
- Пиримидински аналози (antineoplastични и антивирусни лекови): azacytidine, fluouracil, cytarabine, stavudine, zidovudine
- Инхибитори на рибонуклеотид редуктаза (antineoplastични лекови): hydroxyurea
- Антиепилептици: phenytion, phenobarbiton, primidone
- Други лекови што интерферираат со метаболизмот на фолати: орални контрацептиви, glutethimide, cycloserine
- Лекови што интерферираат со метаболизмот на витамин Б12: para-aminosalicilna kiselina, methformin, phenformin, colchicine, neomycin
- Други: isoniazid, mefenamic acid, nitrofurantoin, pentamidine, pyrimethamine, triamterene

ДИЈАГНОСТИЧКА ПОСТАПКА

- Главно, може да се направи во примарната дејност²
 - Важна е историјата за исхраната и болестите на гастроинтестиналниот тракт
 - Да се испита нивото на серумскиот витамин Б12 и количината фолати во серумот по гладување и количината фолати во еритроцитите. Иследувањето на коскениот мозок може да биде од корист, но не е апсолутно корисно во оваа фаза
 - Кај хиповитаминози, испитај ја причината. Ако количината витамин Б12 и фолат е нормална, да се направи иследување на коскениот мозок

ДОДАТНИ ИСЛЕДУВАЊА

Изолиран дефицит на витамин Б₁₂

- Витамин Б₁₂ < 170 pmol/l, серумски фолат по гладување > 4.5 pmol/l, еритроцитниот фолат може да биде на долна граница на нормала
- Запомни, овие референтни вредности се различни во секоја поединечна лабораторија
 - Ако нема други очигледни причини за дефицит на витамин Б12, да се направи гастроскопија и биопсија за да се докаже атрофичен гастритис
 - Двапати треба да се испитаат и фекални паразити
 - Ако патогенезата на дефицитот на витамин Б12 остане непозната, треба да се направат испитувања за малапсорпција. Тие вклучуваат:
 - Серумски гастрин (висок кај атрофичен гастритис)

² Недостапно во Р. Македонија на ниво на ПЗЗ (пациенти со суспектна мегалобластна анемија веднаш се упатуваат кај супспецијалист-хематолог)

- Ендоскопија со биопсија
- Холотранскобаламински есеј во крвта³ е нов тест кој е поспецифичен од S/P- B₁₂-тестот за одредување на расположливоста на витаминот за клетките. Овој тест се очекува да го замени Schilling–овиот тест

Изолиран дефицит на фолати

- Серумски витамин B₁₂ > 170 pmol/l, серумски/плазма фолат по гладување < 4.5 pmol/l и еритроцитен фолат < 280 pmol/l. Користи ги сопствените референтни вредности!
- Ако е диетата дефицитна со фолати, да се даде совет за исхрана. Во почетокот се советува супституција со таблети
- Ако диетата е адекватна, обратете се на специјалист (гастроентеролог)

Ако се нормални сите вредности

- Серумски/плазма витамин B₁₂, серумски фолат по гладување и еритроцитна концентрација на фолат
 - Провери употреба на лекови и, ако е возможно, исклучи ги лековите за кои е познато дека предизвикуваат мегалобластна анемија
 - Провери ги вредностите на хемоглобинот и на MCV по 1-2 месеци

Комбиниран дефицит на фолати и витамин B₁₂

- Следи ги инструкциите дадени погоре. Тие се изнесени поодделно

ТЕРАПИЈА

- Кај мегалобластните анемии пациентите се добро приспособени на многу ниски вредности на хемоглобинот (дури 40-60 g/l)
- **Да се избегнуваат трансфузии на Ер и крв**
- Ако е витално загрошена оксигенацијата, пополека да се даде трансфузија за да се минимализира можноста од преоптоварување или создавање хиперкинетичка состојба (на пример, една единица за 2-4 часа). Примероците за одредување на нивото на витамини се земаат пред трансфузијата
- **Супституцијата на витамин B₁₂** кај пернициозната анемија се почнува со и.м. инјекции на 1 mg hydroxocobalamin на 1-2 дневни интервали за 1-2 недели. Потоа, дозирањето е 1 mg (најмалку 100 µg) месечно, но, исто така, доволно е и 1 mg на секои 3 месеци. Може да се користи hydroxyl или cyanocobalamin
 - **При невропатија** иницијалниот третман е поинтензивен: 1 mg hydroxocobalamin се дава и.м. секоја втора недела во период од 6 месеци. **Супституцијата со фолати** е контраиндицирана (ја подобрува крвната слика, но може да ја влоши невропатијата)
 - Осигурај се за ефикасноста на лекот. Сигнификантно покачување на бројот на ретикулоцитите треба да се покаже од 5 до 7 дена по започнувањето со терапијата. Дobar одговор е знак за поволен исход. MCV и концентрацијата на хемоглобинот се проверуваат по еден и четири месеци. Потоа, кај пернициозната анемија не се потребни рутински контроли на крвната слика
 - Ако терапијата со витамин B₁₂ не ја коригира концентрацијата на хемоглобин, причина може да биде симултан дефицит на железо (MCV станува помал, но

анемијата перзистира). Да се одреди феритинот и концентрацијата на трансферинскиот рецептор. Да се започне терапија со железо, ако е потребна

- Ако сè уште не одговара, да се упати кај специјалист по интерна медицина или хематолог
- Оралната терапија (2 mg/ден) изгледа дека, исто така, е ефикасна како и парентералната терапија (ннд-В)⁴
- Дефицитот на фолати најчесто е резултат на дефицитарна диета. Треба да се даде совет за исхрана. Оралната супституција најчесто е непотребна (1mg/ден), дури и при малапсорпција, кога дозите се повисоки (5-10 mg/ден)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. N Engl J Med 1997;337:1441-8
2. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. Blood 1998;92(4):1191-8
3. Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. Lancet 1998;352(9142):1721-2
4. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00318 (015.024) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 11.6.2004, www.ebm.guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година

СЕКУНДАРНА АНЕМИЈА

- ▶ Цели
- ▶ Основни принципи
- ▶ Асоцирани заболувања
- ▶ Дијагностички пристап
- ▶ Третман
- ▶ Референци

ЦЕЛИ

- Исклучување на „специфичните“ анемии (железо дефицитна, хемолитичка, акутни кржавења, миелодиспластичен синдром и малигни хематолошки заболувања). Ова може да се изведе со основните иследувања за анемија (види процена на анемија кај возрасни)
- Да се процени дали тежината на анемијата може да се објасни со тежината на основното заболување
- Да се избегнува давањето препарати на железо при секоја секундарна анемија

ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ

- Хетерогена група која се дели на:

⁴ Ннд = ниво на доказ

- а) анемија асоцирана со хронични заболувања и
- б) анемии асоцирани со одредени „органски заболувања“ (хронични бубрежни, црнодробни заболувања и ендокринолошки заболувања)
- Оваа поделба е примарно клиничка, бидејќи досега кај најголем број од овие анемии етиопатогенезата е неразјаснета
- Патогенеза: инхибиција на еритропоезата со цитокини и други медијатори на воспаление. Обично се манифестира 1-2 месеци по појавата на основното заболување
- Често се јавува кај одредена група пациенти (при тежок облик на ревматоиден артритис и бубрежна инсуфициенција)
- Не е предизвикана од дефицит на витамини и минерали
- Тешко се диференцира од другите анемии

АСОЦИРАНИ ЗАБОЛУВАЊА

- Анемија асоцирана со хронични заболувања
 - Хронични инфекции
 - Други хронични воспалителни заболувања (автоимуни заболувања, тешки трауми и изгореници)
 - Малигни заболувања (без инфилтрација во коскена срцевина)
 - Други состојби (алкохолни црнодробни заболувања, конгестивна срцева слабост, тромбофлебети, исхемична срцева болест, идиопатска)
- Органско-специфични причини
 - Хронична бубрежна инсуфициенција
 - Цироза и други заболувања на црниот дроб
 - Ендокринопатии (хипотироидизам, адренална инсуфициенција, андроген дефицит, хипопитуитаризам, хиперпаратироидизам, anorexia nervosa)

ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРИСТАП

- Дијагноза на основното заболување. Направи, покрај рутинските иследувања за анемија и ериторцитна седиментација (ЕС), CRP и диференцијална крвна слика (рутински иследувања се: хемоглобин, MCV и ретикулоцити)
- Тежината на примарното заболување може да ја одреди и тежината на анемијата, кај полесни облици на заболувањето нивото на Hb е 100-110 g/L , а кај потешките облици на болест може да варира од 80 до 90 g/L или помалку
- Ако нивото на хемоглобин е непропорционално намалено, треба да се бара друга специфична причина за анемијата
- Исклучување на состојби со губење еритроцити (крваења, хемолиза, зголемен број ретикулоцити)
- Исклучување на железо дефицитна (P-TfR > 2.4 mg/L) и мегалобластна анемија (MCV > 100 fL)
- Испитувањето на коскената срцевина е полезно во сите горенаведени случаи
- Терапијата со препарати на железо е практичен пристап ако железниот дефицит е комбиниран со секундарна анемија. Резервите на железо се обновуваат за 2-3 месеци и потоа може да се процени вистинската состојба на секундарната анемија
- Односот на серумскиот трансферински рецептор и феритинот е важен параметар за докажување на функционалниот дефицит на железо

ТРЕТМАН

- Лекување на основното заболување
- Одредена група пациенти со бубрежни заболувања и малигноми се лекуваат со рекомбинантен хуман еритропоетин (секогаш во консултација со специјалист). Еритропоетинот се користи како терапија и за другите видови секундарна анемија
- Трансфузиите на еритроцити се даваат само во случаи кај болни каде што се неопходни
- Важно е да се објасни природата на секундарната анемија на пациентот

РЕФЕРЕНЦИ

1. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00317 (015.023) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 11.6.2004, www.ebm-guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година

ИДИОПАТСКА СТЕКНАТА АПЛАСТИЧНА АНЕМИЈА (АА)

- ▶ Основни правила
- ▶ Дефиниција
- ▶ Епидемиологија
- ▶ Етиологија
- ▶ Дијагностички критериуми
- ▶ Диференцијална дијагноза
- ▶ Клиничка слика и лабораториски наоди
- ▶ Примарни иследувања
- ▶ Поделба на АА
- ▶ Третман
- ▶ Референци
- ▶ Алгоритми 1, 2

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Апластичната анемија е ретко заболување. Може да биде конгенитална и стекната. Стекнатите се делат на идиопатски (примарни), кога не може да се открие причината, и секундарни (на пример, по хемотерапија и/или радиотерапија), поврзани со одреден предиспонирачки фактор. Нашето внимание во овие упатства е фокусирано на идиопатската стекната апластична анемија

ДЕФИНИЦИЈА

- Панцитопенија со хипопластична „празна“ и масна коскена срцевина во која нема абнормална инфилтрација и нема зголемено количество ретикулин (фиброзно ткиво)

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Инциденцата на стекната апластична анемија во Европа и во Северна Америка е околу 2/1.00.000 популација/годишно
- Инциденцата е два-три пати повисока во Источна Азија
- Возрасната дистрибуција има два пика, од 10 до 25 години и над 60 години
- Нема разлика во половата дистрибуција

ЕТИОЛОГИЈА

- Непозната кај поединечните случаи
- Ризикот за појава се зголемува со експозиција на јонизирачко зрачење, при работа со бензени
- Постојат и медикаментозно условени апластични анемии, кога се јавува идиосинкразија
- Постинфективни апластични анемии, кои се имунолошки условени

ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИУМИ

- Панцитопенија во периферната крв, односно два од следниве три критериуми треба да бидат присутни:
 - Хемоглобин < 10 г/дл
 - Тромбоцити < $50 \times 10^9/\text{л}$
 - Неутрофили < $1.5 \times 10^9/\text{л}$
- Хипоцелуларен коскен мозок со назначени простори со масно ткиво, варијабилна количина резидуално хематопоеетско ткиво, отсутна абнормална инфилтрација и без зголемено количество ретикулин (фиброзно ткиво)
- Отсуство на хепатоспленомегалија и лимфаденопатија

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- Треба да се исклучат сите други случаи на хипоцелуларна коскена срцевина со панцитопенија. Тука спаѓаат:
 - Конгенитални апластични анемии (најчесто кај деца)
 - Пароксизмална ноќна хемоглобинурија (ПНХ)
 - Хипоцелуларен MDS/акутна монолобластна леукемија (АМЛ)
 - Хипоцелуларна акутна лимфобластна леукемија (АЛЛ)
 - Леукемија на влакнести клетки (Hairy cell)
 - Лимфоми, Hodgkin или non-Hodgkin, миелофиброза со панцитопенична презентација
 - Инфекции со Mycobacterium tuberculosis
 - Anorexia nervosa или продолжено гладување

КЛИНИЧКА СЛИКА И ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Симптоми предизвикани од цитопении, имунодефициенција
 - Слабост (анемија)
 - Крвавења по кожата и мукозите (тромбоцитопенија)
 - Ретинални крвавења (тромбоцитопенија)
 - Инфекции (поретко се јавуваат)
 - Нема лимфаденопатија
 - Нема хепатоспленомегалија (во отсуство на инфекции), ако се присутни, сигурно станува збор за друга дијагноза
- Лабораториски наоди
 - Леукоцитопенија, со неутропенија, но нормални лимфоцитни вредности
 - Анемија со макроцитоза и ретикулопенија
 - Моноцитите се намалени, но не комплетно отсутни
 - Тромбоцитопенија и микротромбоцити
 - Во периферната размаска крвните клетки немаат диспластични карактеристики, нема бласти или други абнормални клетки (на пример, влакнести клетки), а честа е анизопоикилоцитозата и токсичните гранули во неутрофилите

ПРИМАРНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Крвна слика со ретикулоцити
- Периферна размаска
- Биопсија на коскена срцевина со аспирација (најчесто се добива „dry tabs“)
- Цитогенетски иследувања на коскената срцевина и периферната крв
- Нам-тест
- Хемосидерин во урина ако е позитивен Нам-тестот
- Имунофенотипизација со проточен цитометар
- Витамин Б12 и фолна киселина
- Хепатални проби
- Вирусолошки испитувања: хепатитис А, В, С, EBV, CMV
- Антинуклеарни антитела и анти-ДНК антитела
- Rtg-пулмо
- Ултрасонографија на абдоменот

ПОДЕЛБА НА АПЛАСТИЧНИТЕ АНЕМИИ

- Според тежината, АА се делат на:
 - **Тешка АА**
 - Целуларноста на коскената срцевина < 25%, или 25-50% со 30% резидуални хематопоетски клетки
 - Присуство на два од следниве три критериуми:
 1. Неутрофили < $0.5 \times 10^9/l$
 2. Тромбоцити < $20 \times 10^9/l$
 3. Ретикулоцити < $20 \times 10^9/l$
 - **Многу тешка АА:** исто како за тешка, само неутрофилите се < $0.2 \times 10^9/l$
 - **Лесна АА:** пациентите не ги задоволуваат критериумите за претходните два типа на АА

ТРЕТМАН

Стандарден третман

Супортивна нега

1. Трансфузии

- Поткрепата со трансфузии на еритроцити и на тромбоцити е суштинска за пациентите со АА за да одржат безбеден број крвни елементи
 - **Препорака:** повеќе се препорачува (**ннд-D**) да се дадат профилактички трансфузии на тромбоцити кога бројот на тромбоцитите е $< 10 \times 10^9/l$ (или $< 20 \times 10^9/l$ во присуство на треска) отколку давање тромбоцити само како одговор на крвање

2. Хемопоеитични фактори на раст

- **Препорака:** рутинската употреба на гHuЕpo кај АА не се препорачува (**ннд-D**)
- Другите хемопоеитични фактори на раст биле користени кај АА за да се одреди дали можат да ја стимулираат тромбопоезата: interleukin-6 (IL-6, факторот од матичните клетки, рекомбинант хуман тромбопоетин (гHu-TPO) не се покажале како успешни

3. Превенција на инфекции

- Ризикот од инфекција е одреден од бројот на неутрофилите и моноците кај пациентот. Пациентите со АА се под ризик од бактериска и фунгална инфекција. Инфекциите со *Aspergillus* имаат многу висока рата на mortalitet кај пациенти со тешка апластична анемија (ТАА) поради чести пролонгирани периоди на тешка неутропенија (и моноцитопенија)
- Пациентите со висок ризик од инфекција треба да се згрижат во изолација кога се хоспитализирани и треба да примаат:
 - Профилактички антибиотици и антифунгални лекови
 - Редовна нега на устата, која вклучува антисептички средства за плакнење на устата, како што е chlorhexidene
 - Храна со мала содржина на бактерии
- Профилактички антибиотици се даваат за превенција на грам-негативна сепса или како комбинација на два неапсорбилни антибиотици, како што се neomycin и colistin, или кинолони, како што е ciprofloxacin. Ciprofloxacin не може да се користи за третман на фебрилни неутропенични епизоди ако се користи профилактички. Изборот е или со неапсорбилни антибиотици или ciprofloxacin треба да биде оставен на индивидуалните центри
- Може да се земе предвид користење орален itraconazole наместо nystatin и орален amphotericin, особено ако има мината историја за инфекција со *Aspergillus*, бидејќи fluconazole е неефикасен против *Aspergillus* (и кон некои видови на *Candida*). Апсорпцијата на капсулите itraconazole е слаба и ерратич, а суспензија на itraconazole дава посигурно серумско ниво. Хепатотоксичноста, исто така, е проблем со азолните лекови
- Нема индикации за рутински профилактички мерки против *Pneumocystis carinii* pneumonia (ПЦП) или антивирусна профилакса кај нетретирани пациенти со АА
- Антивирусна профилакса со ацикловир е есенцијална за сите трансплантирани пациенти и за оние што се на имunosupресивна терапија со АТГ. Профилаксата

против ПЦП е есенцијална по трансплантација на коскена срцевина⁵ (ТКС), но не е индицирана по третман со АТГ (Ljungman, 2000)

- За пациенти со тешка неутропенија (неутрофили $< 0.2 \times 10^9/\text{л}$) треба да се користат профилатички антибиотици и антимиотици и треба да се избегнува храната која постои можност да е контаминирана со бактерии или габи
- Не е јасно дали профилаксата со антибиотици и антимиотици треба да продолжи кај оние со умерен ризик од инфекција (неутрофили $0.2\text{--}0.5 \times 10^9/\text{л}$). Одлуката најдобро се одредува на индивидуална основа според честотата и тежината на претходните инфекции

4. Третман на инфекциите

- За сите пациенти со неутропенија појавата на треска може да бара итна хоспитализација и третман пред да се добијат резултатите од бактериолошките испитувања. Тоа најчесто значи иницијална примена на синергистичка комбинација на антибиотици, како што се аминогликозид и б-лактамски пеницилин, а точниот избор зависи од локалните состојби во болницата во однос на микробиолошката сензитивност/резистенција. Траењето на неутропенијата, историјата на пациентот во однос на инфекциите и антибиотиците користени неодамна ќе влијаат на изборот, вклучувајќи го раното воведување амфотерицин во терапијата
- Се препорачува рано давање интравенски амфотерицин во режимот на фебрилна неутропенија ако перзистира треската. Ако пациентот претходно имал габична инфекција или ако се докаже или има сомневање за габична инфекција, треба да се користи интравенски амфотерицин со антибиотикот од прв избор. Рана (или иницијална) употреба на соодветна липидна формулација на амфотерицин или еден од поновите одобрени антимиотични лекови, како што се вориконазол или каспифунгин, треба да се земат предвид кај пациенти со АА кои може да имаат потреба од пролонгиран третман, со цел да се избегне сериозна нефротоксичност
- **Препорака:** краток курс на супкутан G-CSF во доза од 5 lg/kg/ден може да се земе предвид кај тешки системски инфекции кои не одговараат на интравенски антибиотици и антимиотици
 - Може да предизвика привремен неутрофилен одговор само кај пациентите што имаат резидуална гранулоцитна активност во коскената срцевина (односно, оние со не тешка болест) (Marsh, 2000)
 - Ако нема одговор по една недела, разумно е да се прекине давањето на лекот
 - GM-CSF треба да се користи со екстремна претпазливост и, веројатно, само во намалена доза за третман на тешки инфекции кај пациенти со АА, бидејќи може да предизвика тешка хеморагија и друга сериозна токсичност. Затоа употребата на G-CSF има предност во однос на GM-CSF кај пациенти со ТАА дури и во присуство на габична инфекција (Marsh, 2000)

5. ерапија со хелати на железо

- Преоптовареноста со железо може да предизвика значителни проблеми кај многу трансфундирани пациенти
- Идеално треба да се започне со супкутан десфериоксамин кога серумскиот феритин е $> 2.000 \text{ Ig/l}$, но ова мора да се оцени на индивидуална база во однос на ризикот од локална хеморагија и инфекција од супкутаните инјекции (Gordon-Smith, 1991; Porter, 2001)
 - Треба да се направи ЕКГ пред започнувањето на терапијата со десфериоксамин

⁵ ТКС = Трансплантација на коскена срцевина

- Ако супкутаниот десфериоксамин не се толерира и пациентот има постојана централна линија, тогаш може да се даде интравенски десфериоксамин
 - Ризикот од инфекција со *Yersinia* треба да се запамети кај пациенти кои се на терапија со десфериоксамин
 - Со оглед на високата инциденца на агранулоцитоза која е поврзана со оралниот хелатор на железо Л1 (Porter, 2001), тој не се препорачува рутински кај пациенти со АА
 - За пациенти со оптоварување со железо по одговор на АТГ или по успешна ТКС, обично е полесно да се воспостави програма за регуларна венесекција еднаш на 14 дена или еднаш месечно
- 6. Вакцинации**
- Вакцинации треба да се дадат само ако е апсолутно потребно. Жива полио вакцина треба да се избегнува по ТКС или по третман со АТГ
- 7. Психолошка и општа нега**
- Психолошката нега за пациентот, фамилијата и блиските пријатели е од голема важност
 - АА е ретка болест и бара внимателно објаснување на нејзината природа, прогноза, како и дискусија за важните прашања, како што е бременоста
 - На пациенти треба да им се даде можност да бидат упатени во центри кои се специјализирани за третман на АА

Специфичен третман на апластична анемија

- Стандарден специфичен третман за новодијагностициран пациент со АА е:
 1. Алогена трансплантација на матични клетки (АТМК) од ХЛА-идентичен сиблин-донор или
 2. Имуносупресивна терапија со комбинација на АТГ и циклоспорин
- Основно е пред да се даде специфичниот третман пациентот да биде клинички стабилизан во однос на контролата на крвавењата и третманот на инфекцијата
- **Препорака:** опасно е да се даде имуносупресивна терапија во присуство на инфекција или неконтролирано крвавење (**ннд-D**)
 - Присуството на инфекција е неповолен фактор за исходот на трансплантацијата на матични клетки (ТМК) (**ннд-C**)
- **Препорака:** бидејќи АА е ретка болест, хематологот кој е одговорен за пациентот треба да контактира со центар, односно со специјалист кој е експерт за АА веднаш по откривањето за да дискутира за терапевскиот план за пациентот (**ннд-D**)
- Кортикостероидите не се ефикасни, тие ја засилуваат бактериската и габичната колонизација и може да преципитираат сериозни гастроинтестинални крвавења во присуство на тешка тромбоцитопенија
 - **Препорака:** преднизолон не треба да се користи за третман на пациенти со АА (Grade C recommendation; level IV evidence)
 - **Препорака:** слично, хемопоетичните фактори на раст, како G-CSF и rHuEpo, не треба да се користат кај новодијагностицирани пациенти со грешно верување дека можат да ја излекуваат болеста (**ннд-D**)

Види алгоритам 1. Тераписка шема кај тешка стекната апластична анемија

Индикации за трансплантација на коскена срцевина од ХЛА-идентичен сиблинг-донор

- **Препорака:** трансплантација на коскена срцевина (ТКС) од ХЛА-идентичен сиблинг-донор е иницијалниот третман од изборот за новодијагностицирани пациенти со АА, ако:
 - Имаат тешка или многу тешка АА (види дефиниција на тежината на болеста врз основа на анализата на крвната слика и наодот од коскената срцевина)
 - Се помлади од 40 години (постои контроверзија во однос на горната граница на возраста за ТКС. Резултатите од ТКС со користење на ХЛА-идентичен сиблинг-донор се положи кај пациенти > 30 години во споредба со пациенти < 30 години (Vasigalupo et al, 2000a)
- Одлуката дали да се третираат пациентите на возраст на 30–40 години со АТГ и циклоспорин или да се трансплантираат веднаш треба да ја земе предвид општата здравствена состојба на пациентот. Овие пациенти треба да се земат предвид за вклучување во скорешно предложената рандомизирана EBMT SAA студија за стандардна висока доза cyclophosphamide и АТГ верзус fludarabine/ниска доза на cyclophosphamide/АТГ препорачани неодамна за алтернативна донорска трансплантација (Storb et al, 1997)
- ТКС може да се препорача (**ннд-С**) за пациенти на возраст меѓу 40 и 45 години кои:
 - Имале неуспешна имunosупресивна терапија со АТГ и циклоспорин
 - Имаат ХЛА-компатибилен донор
 - Се во добра здравствена кондиција

Види алгоритам 2. Тераписка шема за не тешка стекната апластична анемија

Имunosупресивна терапија: антитимоцитен глобулин и циклоспорин

- Индикации
 - **Препорака:** имunosупресивната терапија е индицирана за пациенти кои не се погодни за сиблинг-донор ТКС. Тоа вклучува (**ннд-С**):
 - Пациенти со не тешка АА кои се зависни од трансфузии со еритроцити и/или тромбоцити
 - Пациенти со тешка АА или многу тешка АА кои имаат > 30–45 години
 - Пациенти со тешка или многу тешка болест кои немаат ХЛА-компатибилен сиблинг-донор
 - Деца со не тешка АА со ХЛА-идентичен сиблинг-донор и кои се зависни од трансфузија, особено ако има пад на крвните елементи, може да се земат предвид за ТКС
 - За пациентите со не тешка АА кои не се зависни од еритроцитни и тромбоцитни трансфузии и кои одржуваат безбеден број крвни клетки е разумно да се опсервира бројот на крвните клетки и да се мониторира регуларно пациентот без иницијално да се поттикнува имunosупресивната терапија. Одлуката дали и кога да се започне со третманот обично е одредена од наодот за бројот на крвните клетки и индивидуалниот избор на пациентот и неговиот начин на живеење
- Администрација
 - **Препорака:** АТГ е моќен имunosупресивен лек и неговата употреба кај пациенти со тешка неутропенија бара многу внимателно мониторирање, профилакса и третман на инфекции, исто како и адекватна (и понекогаш

интензивна) поткрепа со трансфузии на тромбоцити (**ннд-А**)

- АТГ се дава 5 дена како дневна и.в. инфузија во тек на 12–18 часа преку централен венски катетер
- Дневната доза е 1.5 вијали/10 кг телесна тежина (еден вијал на коњски АТГ, Lymphoglobuline, содржи 100 мг протеини, така што дневната доза е 15 мг/кг; еден вијал од зајачки АТГ, thymoglobuline, содржи 25 мг протеин, така што дневната доза е 3.75 мг/кг)
- Тест-доза (1/10-ина од вијал (10 мг коњски АТГ или 2.5 мг за зајачки АТГ) дилуирано во 100 мл физиолошки раствор како интравенска инфузија во тек на 1 час) мора да се даде претходно и ако се јави тешка системска реакција или анафилакса, понатамошните дози на тој препарат не смеат да се даваат
- Непосредните несакани ефекти се алергиски и се јавуваат често, вклучувајќи треска, ригор, исипување, хипертензија и ретенција на течности
- На секоја дневна доза треба да се претходи интравенски hydrocortisone и piriton
- Трансфузии на тромбоцити треба да се дадат за да се одржи безбеден број тромбоцити (идеално $> 30 \times 10^9/\text{л}$), но не треба да се дадат заедно со давањето на АТГ поради антитромбоцитната активност на АТГ
- Пациентот треба да биде згрижен во изолација со реверзна бариера и секоја треска, дури и ако постои сомневање дека се должи на АТГ, треба да се третира со антибиотици од широк спектар
- На петтиот ден од терапијата со АТГ се започнува со преднизолон со доза од 1 мг/кг/д за да се помогне да се превенира серумската болест и се продолжува во тек на 9 дена, а потоа се прекинува постепено во текот на следните 5 дена. Серумската болест типично се јавува меѓу 7. и 14. ден од почетокот на третманот со АТГ
- Ако се јави серумската болест, интравенски се започнува со hydrocortisone 100 мг на секои 6 часа. Најчестите симптоми на серумската болест се: артралгија, мијалгија, исипување, треска, блага протеинурија и консумација на тромбоцитите, која често пати бара засилени трансфузии на тромбоцити
- **Препорака:** пациентот треба да остане хоспитализиран од почетокот на терапијата со АТГ и во периодот кога може да се јави серумската болест. Пациентот не треба да се испишува од болница само по петдневниот курс со АТГ-терапија (**ннд-Д**)
- Орален циклоспорин треба да се започне на последниот ден од курсот со преднизолон (ден + 14) при 5 мг/кг/ден, со цел да се одржи врвното циклоспоринско крвно ниво меѓу 150 и 250 Ig/l кај возрасни и меѓу 100 и 150 Ig/l кај деца
- Крвниот притисок, реналните и хепаталните функционални тестови треба да се мониторираат регуларно сè дури е на терапија со циклоспорин
- Бидејќи одговорот на АТГ е одложен до 3 месеци, пациентите ќе имаат потреба да продолжат со регуларна супортивна нега со крвни продукти во текот на тој период
- Вториот курс со АТГ се препорачува ако нема одговор или релапс по првиот. Тој не треба да се даде порано од 3 месеци по првиот, бидејќи се потребни околу 3 месеци за да се јави одговорот. Постои шанса од околу 60 проценти за одговор на вториот курс (Tichelli et al, 1998)
- Треба да се земе предвид давање и трет курс на АТГ ако нема одговор на првите два и ако ТКС не е опција или ако пациентот има релапс по претходниот курс. Исто како и за вториот курс, треба да се направи прво тест и ако нема тешка реакција, да се даде полна доза

3. Дефиниција на одговорот

- Прифатени се нови критериуми за одговор од страна на експертски комитет за апластична анемија, сумирани во табела 1
- Одговорот треба да биде потврден од 2 или повеќе анализи на крвната слика во интервал од најмалку 4 недели и идеално треба да се мерат кај пациенти кои не примаат хемопоетски фактори на раст (Camitta, 2000)

4. Следење на пациентите по АТГ

- По третманот со АТГ и со циклоспорин, пациентите треба да бидат мониторирали внимателно со регуларна за докажување релапс и за подоцнежни клонални нарушувања, како што се ПНХ, МДС и АМЛ
- На 3–4 месеци по АТГ, треба да се направи скрининг за ПНХ и океан на коскената срцевина со цитогенетски испитувања
- Кога пациентот ќе постигне одговор и бројот на крвните клетки ќе постигне плато од најмалку 6 месеци, може да се размислува за бавно намалување на циклоспоринот (обично во тек на повеќе месеци или дури и подолго, во зависност од бројот на крвните клетки)
- Се советува да се повтори испитувањето на косекната срцевина со цитогенетска анализа и да се направи, во исто време, скрининг за ПНХ. Понатамошно испитување на коскената срцевина со цитогенетика е индицирано ако има доказ за релапс или за други промени во бројот на крвните клетки или крвната размаска
- Внимателниот преглед на крвната размаска е важен за мониторирање на доказот за МДС
- Се сугерира скринингот за ПНХ да се изведува еднаш годишно за сите пациенти

Табела 1. Критериуми за одговор на имunosупресивната терапија кај АА.

Одговор	Критериуми за одговор кај тешка АА	Критериуми за одговор кај не тешка АА
Без одговор	Сè уште тешка	Влошена или не одговара на критериумите изнесени подолгу
Делумен	Независна од трансфузии	Независност од трансфузии (ако била зависна пред тоа)
	Повеќе не ги задоволува критериумите за тешка болест	Или зголемување во однос на почетниот хемоглобин > 3 g/dl или удвојување или нормализација најмалку во една клеточна линија (ако иницијално бил < 6 g/dl) Неутрофили од > 0.5 x 10 ⁹ /l (ако иницијално биле < 0.5 x 10 ⁹ /l) Тромбоцити од > 20 x 10 ⁹ /l (ако иницијално биле < 20 x 10 ⁹ /l)
Комплетен	Хемоглобин нормален според возраста Неутрофили > 1.5 x 10 ⁹ /л Тромбоцити > 150 x 10 ⁹ /л	Исти критериуми како за тешката болест

Трансплантација на коскена срцевина од несроден дарител⁶

1. Индикации

- МУД ТКС може да се земе предвид кога пациентите ги исполнуваат следниве критериуми (ннд-С):

⁶ Во Македонија не се изведува трансплантација на коскена срцевина од несроден дарител

1. Имаат донор со наполно совпаѓање (на ниво на ДНА за класа I и за класа II антигени)
 2. Да има < 40 години
 3. За возрастни, да има најмалку два неуспешни третман со АТГ и циклоспорин и за деца најмалку еден третман
 4. Имаат тешка АА и
 5. Немаат доказ за активна инфекција и/или крвавење за време на изведувањето на ТКС
- Бидејќи АА е ретка и бидејќи постои посебно голем ризик кај МУД ТКС кај оваа состојба, оваа процедура треба само да се направи во центри со искуство во трансплантацијата кај АА и кои се акредитирани за трансплантација од несроден дарител

Други имunosупресивни лекови

Високи дози циклофосфамид без супортивно давање матични клетки

- **Препорака:** употребата на високи дози на циклофосфамид без супорт од матични клетки не се препорачува ниту кај новодијагностицирани пациенти ниту кај оние со неуспешен третман со АТГ и циклоспорин поради неговата сериозна токсичност и високиот морталитет (**ннд-В**)

Микофенолат мофетил

- Micofenolat mofetil ја инхибира пролиферацијата на Б-лимфоцитите и на Т-лимфоцитите и се користи во третманот и превенцијата на отфрлањето кај трансплантација на органи, како и за третман на автоимуну нарушувања, како што се улцеративен колитис, ревматоиден артритис и мултипла склероза
- **Препорака:** Пациентите треба да го примаат овој лек само како дел од студија

Оxymetholone⁷

- Оксиметолонот многу декади е користен екстензивно во терапијата на АА пред да бидат на располагање АТГ и циклоспоринот
 - Кај некои пациенти, оксиметолонот може да ја стимулира особено еритропоезата, но понекогаш може да даде и трилинеарен одговор
 - Во комбинација со АТГ, го зголемува одговорот во компарација со давањето само на АТГ (Vasigalupo et al, 1993)
 - Оксиметолонот е хепатотоксичен и затоа мора да се користи со претпазливост, со регуларно мониторирање на тестовите за хепатална функција и преку ултразвук на хепарот
 - Поради вирилизирачкиот ефект, понекогаш не е прифатлив за жени
 - Лекот сè уште се користи како опција за пациентите кои имаат неуспех од повеќе третмани со АТГ и циклоспорин или кај некои пациенти кај кои стандардната имunosупресивна терапија не е можно да се примени

Употреба на G-CSF со АТГ и циклоспорин

- Оправданоста за користење G-CSF по АТГ и циклоспорин е обидот да се редуцира ризикот од инфекција во тек на 3 месеци кога се очекува хематолошкиот, особено неутрофилниот одговор и да се подобри одговорот (трилинеарен) на имunosупресивната терапија, бидејќи G-CSF може да работи во комбинација со други ендегени хемопоетски фактори кои ги стимулираат хемопоетските матични клетки

⁷ Недостапен во Р. Македонија

- Рутинската долготрајна употреба на G-CSF по АТГ и циклоспорин не се препорачува надвор од клинички студии

Третман на пациенти со апластична анемија кои имаат ПНХ-клон⁸

- Пациентите со АА може подоцна да развијат хемолитична ПНХ и обратно, пациенти со хемолитична ПНХ можат подоцна да прогредираат до АА (Socie et al, 2000)
- Може да бидат потребни регуларни или интермитентни крвни трансфузии и стандардни претходно презервирани од леукоцити-осиромашени еритроцитни пакувања се безбедни за употреба. Ретко има потреба да се користат испрани еритроцити за превенција на акутна хемолиза, која може понекогаш да се јави по трансфузија на крв кај пациенти со ПНХ
- Сите пациенти треба да примаат регуларен недомест на фолна киселина (5 мг/д)
- Ако се јави дефицит на железо поради интраваскуларна хемолиза, орално се надоместува железо, но внимателно, бидејќи може да направи акутна хемолиза. Се препорачува да се започне со ниска доза, на пример 200 мг секој втор ден, и потоа да се зголемува за 200 мг/д ако не се јави акутна хемолиза (Packman, 1998)
- За пациенти со тешки и/или чести епизоди на акутна интраваскуларна хемолиза преднизолонот обично помага да се редуцира степенот хемолиза, но континуираната употреба на високи дози обично е ограничена поради несаканите ефекти, поради што се применува режим секој втор ден со ниски дози меѓу 10 и 15 мг
- Алтернативна опција е да се земе предвид орално циклоспорин, со одржување на нивото во крвта од 150 до 250 лг/л, што може да го подобри нивото на хемоглобинот и бројот на неутрофилите и на тромбоцитите (Van Kamp et al, 1995)
- **Препорака:** АТГ не се препорачува во присуство на значителен ПНХ-клон со лабораториски или клинички докази за хемолиза, бидејќи постои ризик од акутна интраваскуларна хемолиза која може биде провоцирана во текот на серумската болест (Ebenbichler et al, 1996) (**ннд-D**)
- ХЛА-идентичната сиблинг ТКС за хемолитична ПНХ е самоиндицирана за пациенти кои подоцна развиваат тешка АА или за пациенти со мултипли и виталнозагрозувачки венски тромбози (Saso et al, 1999)

Третман на апластична анемија во гравидитет

- Апластичната анемија може да се јави во бременоста, иако секогаш треба да се мисли дека тоа може да се должи на случај или на други можни причини. Болеста може да се повлече спонтано по завршување на бременоста, спонтано или терапевтски и по породувањето, но не во сите случаи
- Во текот на бременоста крвната слика се менува значајно – се намалува нивото на хемоглобинот и бројот на тромбоцитите, а се зголемува бројот на неутрофилите. Но, постои тенденција да се вратат на нивото пред гравидитетот во тек на 1–6 месеци по породувањето. Нормалниот број крвни клетки пред концепцијата не гарантира дека нема да се јави релапс на АА во текот на бременоста. Можно е пациентка со АА да ја мине бременоста безбедно
- Финалната одлука дали да се продолжи со бременоста или да се направи терапевтски абортус ја донесува пациентката по нејзиното комплетно информирање за ризиците
- **Препорака:** супортивната нега е главниот столб на третманот на АА во бременост и бројот на тромбоцитите треба, ако е можно, да се одржува над $20 \times 10^9/\text{л}$ со

⁸ Во Македонија не е воведена методата за детекција на клонот на PNH

трансфузии на тромбоцити

- Ако пациентката има потреба од трансфузии или ако бројот на крвните клетки се намалува кон ниво кое брзо ќе бара трансфузија, се препорачува да се започне со орален циклоспорин 5 мг/кг/ден за да се одржи ниво меѓу 150 и 250 л/л. Одговорот на циклоспоринот е одложен и може да бара период од 6 до 12 недели
- Важно е пациентката и бројот на крвните клетки да се мониторираат често во текот на бременоста и да се соработува со тим составен од акушер и лекар по општа медицина

РЕФЕРЕНЦИ

1. Bacigalupo A., Chaple M., Hows J., et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without androgens: a randomised trial of the EBMT SAA Working Party. *BJH*, 1993; 83:145-151
 2. Bacigalupo A., Brand R., Oneto R., et al. Treatment of acquired aplastic anaemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy-The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Seminars in Hematology*, 2000a; 37:69-80
 3. Bacigalupo A., Bruno B., Saracco P., et al. for the The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working party on the Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone and granulocyte colony stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EMBT study on 100 patients. *Blood*, 2000b; 95:1931-1934
 4. Passweg JR, Socie G., Hinterberg W., et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved? *Blood* 1997 ;90:858-864
 5. Storb R., Leisenning W., Anasetti C., et al. Long term follow up of allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia conditioned with cyclophosphamide with antithymocyte globulin. *Blood*, 1997; 89:3890-3901
1. **EBM Guidelines, 12.8.2004, www.ebm-guidelines.com**
 2. **Working party of the British Committee for Standards in Hematology. Clinical Hematology TASK Force. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anemia. *BMJ*, 2003; 123:782-801 (123 референци) (www.bshguidelines.com)**
 3. **Упатството треба да се ажурира на една година**
 4. **Предвидено следно ажурирање до април 2006 година**

АНЕМИЈА КАЈ СПОРТИСТИ

- ▶ **Причини**
- ▶ **Дали анемијата кај спортистите треба да се третира?**
- ▶ **Референци**

ПРИЧИНИ

- Низок хемоглобин е типичен за „топ“ издржливи - врвни спортисти
- **Недостигот од железо** е најчестата причина за анемија. Процентот на железниот баланс не е лесна кај спортистите. Вообичаените тестови вклучуваат крвна слика и серумски феритин. Активното физичко вежбање го зголемува серумскиот феритин. Од друга страна, врвните спортисти често имаат многу ниска концентрација на феритин (20-30 мг/л) без знаци за железо дефицитна анемија
- Откако ќе се исклучи недостигот од железо како причина за анемијата кај спортистите, најчесто се смета дека **псевдоанемијата е предизвикана од хемодилуција**. Може да биде предизвикана и од преголема компензација поради хемоконцентрацијата која се јавува при активно вежбање
- **Хемолизата** обично не ја објаснува анемијата, но може да биде објаснување за макроцитозата (малите и стари еритроцити најлесно се уништуваат со хемолиза)

ДАЛИ АНЕМИЈАТА КАЈ СПОРТИСТИТЕ ТРЕБА ДА СЕ ТРЕТИРА

- Несаканиот ефект на анемијата врз физичката подготвеност кај врвните спортисти е очигледен. Железниот дефицит се третира како железо дефицитна анемија
- Превентивата е најдобар третман. Запомни ги ризичните групи (адолесценти и жени во репродуктивниот период). Процени го прифаќањето на железото од храната и факторите што влијаат на неговата апсорпција
- Рутинска профилакса со железо не е индицирана, особено ако железниот баланс редовно се контролира кај спортистите. Фолна киселина и витамин Б12 не треба да им се даваат на спортисти, бидејќи спортските активности не предизвикуваат нивни недостиг
- Вештачкото зголемување на концентрацијата на хемоглобинот и на хематокритот ја подобрува аеробната активност кај пациентите, кај здравите луѓе и кај спортистите - колку што е поголема концентрацијата на хемоглобин толку е поголема користа
- Вообичаената форма на анемија кај спортистите, дилуционата анемија, не е оптимална состојба во поглед на максималното прифаќање на кислород и максималната пролонгирана физичка активност. Сепак, нема третман: забранети и опасни се еритроцитните трансфузии и еритропоетинот
 - Примената на еритропоетинот може да предизвика состојба слична на полицитемија. Зголемувањето на хематокритот може да ја наруши циркулацијата во церебралните и коронарните артерии и да предизвика оклузии, особено при дехидратации

РЕФЕРЕНЦИ

1. Celsing F., Svedenhag J., Pihlstedt P., Ekblom B.: Effects of anaemia and stepwise-induced polycythaemia on maximal aerobic power in individuals with high and low

haemoglobin concentrations. Acta Physiol Scand 1987;129:47–54

2. Kari Remes, Article ID: ebm00388 (019.012) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 8.3.2004, www.ebm-guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до март 2006 година

АНЕМИЈА ПРИ БРЕМЕНОСТ

- Цели
- Основни правила
- Појдовна точка
- Причини за анемија
- Дијагноза
- Поврзани докази
- Референци

ЦЕЛИ

Да се разграничи физиолошката хемодилуција од вистинската анемија

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Нормално намалување на нивото на хемоглобинот (Hb) до 110 г/л (првиот триместар од бременоста) или > 100 г/л (подоцна за време на бременоста): нема потреба од интервенција
- Пониски вредности на хемоглобинот < 95-100 г/л и MCV < 84 fl; најверојатно недостиг од железо: пробај со третман со железо
- Континуирано намалување на хемоглобинот (Hb < 100 г/л) или Hb 90-95 г/л: потребни се понатамошни иследувања

ПОЈДОВНА ТОЧКА

- Според WHO, критериум за анемија при бременост е нивото на хемоглобинот < 110 г/л
- Физиолошката хемодилуција започнува помеѓу осмата и дванаесеттата недела од бременоста и обично се движи правопрпорционално со бременоста. Физиолошкото објаснување е дека релативното зголемување на волуменот на плазмата (до 50%) е поголемо од зголемувањето на вкупната еритроцитна маса (до 25%)

ПРИЧИНИ ЗА АНЕМИЈА

- Покрај физиолошкото намалување на вредностите на хемоглобинот, **недостигот на железо** е чест при бременост. За време на вториот триместар, потребна е поголема количина железо за експандирање на еритроцитната маса на мајката, а

за време на последниот триместар за растење на фетусот. Улогата на рутинската терапија со железо не е јасна. Профилакса по 20. недела од бременоста е препорачана барем во некои нордиски земји (60-100 мг/дневно)

- Потребата од фолати, исто така, се зголемува за време на бременоста и **фолатниот недостиг** е можна причина за анемија. Некои специјалисти препорачуваат фолатна супституција (0.3-0.4 мг/дневно) за време на бременоста (ннд-А)
- Другите причини за анемија се поретки

ДИЈАГНОЗА

- Терапија со железни препарати (најмалку 4-6 недели) ако нивото на хемоглобин < 95 г/л и средниот корпускуларен волумен – MCV < 84 fl: 60-100 мг/дневно. Таргет претставува нивото на хемоглобинот 100-120 г/л
- Нормоцитна анемија (без основна болест) ако нивото на хемоглобинот < 95-100 г/л: ЕС, CRP, хемоглобин, MCV, ретикулоцити и феритин. При воспалителни состојби нивото на феритин не е адекватен податок. Нивото на солубилни трансферински рецептори може да биде корисно (нормалната вредност е индикација за секундарна анемија), но самата бременост може да ја зголеми оваа вредност
- Макроцитна анемија (MCV > 100 fl): еритроцитни фолати при гладување и серумски витамин Б12
- Нејасни случаи: иследување и на коскената срцевина

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Рутинската суплементација со железо е превентива за низок хемоглобин при раѓањето и/или првите шест постпартални недели (**ннд-А**). Има многу малку информации за други влијанија врз мајката или врз плодот

РЕФЕРЕНЦИ

1. Cuervo LG, Mahomed K. Treatments for iron deficiency anaemia in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 2. Mahomed K. Iron supplementation in pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD000117. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
 3. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00316 (015.022), © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.
1. **EBM-Guidelines, 14.6.2004, www.ebm.guidelines.com**
 2. **Упатството треба да се ажурира на една година**
 3. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година**

ИНДИКАЦИИ И ТЕХНИКИ НА ЕРИТРОЦИТНИ ТРАНСФУЗИИ

- ▶ Основни правила
- ▶ Индикации за еритроцитна трансфузија
- ▶ Селекција на еритроцитен концентрат кај посебните случаи
- ▶ Техники на еритроцитна трансфузија
- ▶ Поврзани докази
- ▶ Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Клинички значајна (симптоматска) акутна или хронична анемија треба да се коригира со трансфузија доколку не е предизвикана од специфична состојба за која има адекватен третман и/или ако клиничката состојба бара брза корекција на анемијата

ИНДИКАЦИИ ЗА ЕРИТРОЦИТНА ТРАНСФУЗИЈА

Еритроцитната трансфузија може да се администрира во рамките на примарната здравствена заштита при следните случаи

По акутно крвање

- Пример, епистакса или прострелна рана, кога загубата на крв се движи помеѓу 20% и 40% од вкупниот крвен волумен
 - Физиолошкиот раствор секогаш може да се користи како прва помош при акутна анемија
 - Општата состојба на пациентот и основното заболување секогаш се земаат во обзир кога се одлучува дали има потреба од еритроцитна трансфузија. Концентрацијата на хемоглобинот е само еден од критериумите. Кај пациенти со исхемична срцева болест само мал пад на хемоглобинот го зголемува ризикот од миокарден инфаркт
 - Кога пациентот ќе изгуби повеќе од 50% од неговиот крвен волумен, му се администрира еритроцитна трансфузија заедно со плазма-замесители за да се коригира крвниот волумен. Пациентот се препраќа во специјализирана болница
 - Ако крвањеето продолжува (во гастроинтестиналниот тракт), пациентот се препраќа во болница каде што му се дава трансфузија и крвањеето се стопира ендоскопски 1
 - Со per os супституција со железни препарати (100 mg Fe⁺⁺ x 2) се започнува веднаш и се продолжува најмалку уште два месеца

Хронична анемија, резистентна на терапија (нормоволемична)

- Главна цел е да се зачува вообичаената физичка кондиција на пациентот

- За пациентите со малигни болести или со тешки системски болести не се препорачуваат рутински трансфузии, освен ако не се очекува дека трансфузијата ќе ја подобри општата состојбата на пациентот или ќе придонесе за негова физичка независност
- Прагот за трансфузии се одредува индивидуално за секој пациент. Најголем број од пациентите страдаат од општите симптоми на анемија ако нивото на хемоглобинот им е под 70 g/l. Најчесто се даваат трансфузии 2-4 единици на еритроцити. Доколку пациентот има кардиогени или пулмонални симптоми, прагот на вредноста на хемоглобинот (одреден според симптомите) е повисок. Кај некои пациенти нивото на хемоглобинот мора да се одржува над 120 gr/l и притоа да се има предвид дека спонтаното создавање еритроцити кај нив опаѓа и интервалот помеѓу трансфузиите мора да се скратува

СЕЛЕКЦИЈА НА ЕРИТРОЦИТЕН КОНЦЕНТРАТ КАЈ ПОСЕБНИТЕ СЛУЧАИ

- Еритроцитни концентрати без леукоцити: корекција на анемијата кај пациенти кои мора да избегнат ХЛА-имунизација или инфекција со cytomegalovirus
 - Апластични анемии или леукемија
 - Пред трансплантација на органи и по неа
 - Пациенти со суспектни хематолошки заболувања
 - Пароксизмална нокна хемоглобинурија (ПНХ)
 - Бременост
 - Пациенти кои имаат фебрилни реакции од леукоцитите во еритроцитен концентрат (**ннд-Б**)
- ПНХ; миени еритроцити (отстранет е комплементот)
- IgA-дефицит; миени еритроцити (IgA е отстранет)
- IgA-дефицит и анти-IgA антитела; еритроцити од донор со IgA-дефицит или петпати миени еритроцити
- Имунодефициенција асоцирана, на пример, со цитостатици или имunosупресија; зрачени еритроцити (за да се спречи донор против домаќин-реакцијата)
- Типизирани еритроцити ако пациентот има клинички значајни антитела
- Еритроцитните единици треба да се загреат (+37°C) пред трансфузија кај пациент со ладни аглутинини

ТЕХНИКИ НА ЕРИТРОЦИТНА ТРАНСФУЗИЈА

1. **Земи примерок од крвта на пациентот за одредување на крвната група и за тестот на компатибилност**
 - Провери го идентитетот на пациентот
 - Освен кај ургентните случаи, примероците од крвта за одредување на крвната група и за тестот за компатибилност треба да се земат во различно време и од различни лица
 - Овие примероци како полна крв се чуваат во фрижидер. Вијабилни се и по 5 дена за тестот за компатибилност
2. **Провери ги единиците на крв**
 - Крвната група на етикетата од кесата со крв треба да биде иста со крвната група на пациентот што е заведена во неговото досие (види подолу)
 - Еритроцитите од донори кои имаат компатибилни, а не идентични крвни групи

можат да се користат послободно отколку полна крв. Правилата за прифаќање на инкомпатибилноста мора да се одредени однапред

- Провери го тестот на компатибилност; бројот на кесата со крв и епруветата треба да се совпаѓаат (тестот на компатибилност да биде направен со соодветната крв) и да биде заведено дека е направен тестот на компатибилност
 1. Провери го идентитетот на пациентот
 2. Провери ги виталните функции (крвниот притисок, пулсот, температурата) пред трансфузијата
 3. Инфузија
- Иглата за инфузија треба да биде доволно тенка (пример, зелена Viggo игла)
- Една единица еритроцити (околу 320 мл) треба да се инфундира 1-2 часа кај нормоволемичен пациент. Две единици се инфундираат една по една; потоа се препорачува пауза од неколку часа, барем кај постарите пациенти
- Ако пациентот страда од срцева слабост или од белодробна стаза или едем, се администрира интравенски 20 mg furosemide за време на трансфундирањето на секоја единица еритроцити
- Пациентот се следи внимателно, особено за време на првите 15 минути од трансфузијата. За постапката во случај на појава на трансфузиона реакција (види за трансфузиони реакции)

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Нема доказ дека администрацијата на албумин може да им ја подобри состојбата на критично тешките пациенти (хиповолемија, изгореници, хипоалбуминемија), а може да го зголеми ризикот од летален исход (**ннд-В**)
- Ризикот од постоперативни инфекции може да се зголеми двапати ако, место автологна, се дава алогена трансфузија на крв (**ннд-С**)
- Искуствата укажуваат дека процедурата на зачувување (спасување) клетки при адолтните електрични хируршки интервенции е ефективна процедура која ја намалува потребата од алогена еритроцитна трансфузија (**ннд-В**)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Gibis B., Baladi JF. Leukoreduction: the techniques used, their effectiveness and costs. Canadian Coordinating Office of Health Technology assessment 1998; 6E:1-79
2. The database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), database no.: DARE-988596. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
3. The Albumin Reviewers (Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, Roberst I, Schierhout G). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. The Cochrane database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD001208. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
4. Duffy G., Neal KR. Differences in post-operative infection rates between patients receiving autologous and allogeneic blood transfusion; a meta-analysis of published randomized and nonrandomized studies. Transfusion Medicine 1996; 6:325-328
5. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.:DARE-973195. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
6. Carless PA, Henry Da, Moxey AJ, O'Connell DL, Fergusson DA. Cell salvage for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev

2003(4): CD001888 frequently

7. Editors, Article ID: ebm 00332 (015.060) @2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 18.3.2004, www.ebm.guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до март 2006 година

ТРАНСФУЗИОНИ РЕАКЦИИ

- ▶ Мерки што се преземаат при сомнение за трансфузиона реакција
- ▶ Најчести трансфузиони реакции
- ▶ Поврзани докази
- ▶ Референци

МЕРКИ ШТО СЕ ПРЕЗЕМААТ ПРИ СОМНЕНИЕ ЗА ТРАНСФУЗИОНА РЕАКЦИЈА

- Веднаш прекинете ја трансфузијата на крвни деривати
- Лекувајте ја реакцијата со супуративни мерки
- Консултирајте специјалист во национален/регионален трансфузиски центар
- Како мерка на претпазливост, за процена на трансфузиските реакции треба околу пет дена по трансфузијата, примерок на крв од пациентот за одредување на компатибилноста на крвта и парче од цевчестиот дел од секоја трансфузиона кеса да се чуваат на одделението

НАЈЧЕСТИ ТРАНСФУЗИОНИ РЕАКЦИИ

Види табела 1

Табела 1. Најчести трансфузиони реакции

Реакции	Инциденца/1 милион од популацијата годишно	Етиологија
Треска	Околу 100	Леукоцитни антитела
Уртикарија	Околу 100	Непозната
Задоцнета хемолитичка реакција	5-10	Еритроцитни антитела
Непосредна хемолитичка реакција	0.4-1	Еритроцитни антитела

- **Треската** се третира симптоматски. Треската предизвикана од трансфузија вообичаено брзо се повлекува (најдоцна за 8-10 часа)
- **Уртикарија** се јавува кај 1-2% од пациентите кои примаат трансфузија. Предизвикувач, веројатно, е супстанција во трансфундираната крв на која пациентот е алергичен. Антихистаминици може да се употребат за симптоматски третман. Серолошки испитувања не се индицирани
- Треска, вознемиреност, чувство на притисок во градите и особено болки во долниот дел од грбот се знаци за **непосредна хемолитичка реакција**. Бојата на урината

се менува во црвенкаво-кафена. Пациентот често е хипотензивен. Терапијата се состои во давање течности (одржување соодветна диуреза) и интравенски кортикостероиди

- Брзо развивање на анемија, а понекогаш треска, гадење и иктерус се знаци на **задоцнета хемолитичка реакција**. Лабораториските резултати вклучуваат високи концентрации на неконјугиран билирубин во серумот, позитивен директен Coomb's-ов тест и зголемени концентрации на лактат дехидрогеназа во серумот. Состојбата ретко е сериозна
- **Анафилакса** предизвикана со IgA-антитела е ретка, но многу опасна трансфузиона реакција

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Леукофилтрацијата изгледа дека спречува најголем број од фебрилните реакции (**ннд-Б**)
- Автологната трансфузија на крв ја намалува експозицијата кон алогена крв, но ја зголемува експозицијата за која било трансфузија (**ннд-А**)
- Периоперативната автологна трансфузија на крв не влијае негативно на преживувањето и повторувањето на малигната болест (**ннд-А**)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Gibis B., Baladi JF. Leukoreduction: the techniques used, their effectiveness and costs. Canadian Coordinating Office of Health Technology Assessment 1998;6E:1-79
 2. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-988596. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
 3. Forgie MA, Wells PS, Laupacis A., Fergusson D. Preoperative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red cell transfusion. Arch Intern Med 1998;158:610-616
 4. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-988463. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
 5. McAlister FA, Clark HD, Wells PS, Laupacis A. Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: a meta-analysis of unconfounded studies. Br J Surg 1998;85:171-178
 6. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980480. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
 7. Editors, Article ID: ebm00333 (015.061) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.
1. **EBM-Guidelines, 14.10.2000, www.ebm.guidelines.com**
 2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години**
 3. **Предвидено следно ажурирање до октомври 2006 година**

НАРУШУВАЊЕ НА ХЕМОСТАЗА

ПРИСТАП И ТРЕТМАН НА ПАЦИЕНТ СО ХЕМОРАГИЧНА ДИЈАТЕЗА

- ▶ Основни правила
- ▶ Причини за хеморагична дијатеза
- ▶ Дијагноза
- ▶ Иследувања
- ▶ Понатамошни иследувања
- ▶ Третман
- ▶ Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Земи ја предвид можноста дека можеби станува збор за нарушување на коагулацијата доколку пациентот има:
 - Назначено профузно крвавење по хируршка интервенција или траума
 - Спонтанa пурпура, големи ехимози, хематоми, хемартроси или менорагија. На пример, континуирано крвавење по екстракција на заб во тек на цела ноќ се смета за абнормално
- Најди ја причината за крвавењето колку што е можно побрзо и организирај понатамошен третман
 - Дисеминирана интраваскуларна коагулација (ДИК)
 - Акутна леукемија
 - Предозирање со варфарин (може да се третира во примарна заштита доколку крвавењето е под контрола)

ПРИЧИНИ ЗА ХЕМОРАГИЧНА ДИЈАТЕЗА

- Вродени коагулопатии
 - Хемофилија А (дефицит на фактор VIII)
 - Хемофилија Б (дефицит на фактор IX)
 - Von Willebrand-ова болест
- **Стектати коагулопатии асоцирани со основна болест**
 - Хепатални болести: намалување на плазма-концентрацијата на хепатичните фактори (протромбин; F-VII, F-IX; F-X)
 - Ренални нарушувања, уремија: дисфункција на тромбоцити, тромбоцитопенија, коагулациони нарушувања и фибринолиза
 - Хеморагични нарушувања асоцирани со инфекции
 - Хематолошки болести: леукемија, тромбоцитопенија, полицитемија
 - ДИК
 - Малигноми
 - Автоимуни болести
 - Васкуларни хеморагични нарушувања: Osler-ова болест (херидитарна хеморагична телеангиектазија)

- **Крвавечки нарушување асоцирани со лекови**
 - Терапевтски: варфарин; хепарин
 - Несакани ефекти: аспирин, нестероидни антиревматици, лекови кои предизвикуваат тромбоцитопенија
- **Примери за крвавечки нарушувања кои можат да бидат резултат на крвавечка дијатеза, но најчесто се со локална генеза**
 - Епистакса
 - Менорагија
 - Гастроинтестинално крвање
 - Супконјунктивално крвање

ДИЈАГНОЗА

- Погледај ги знаците за крвање на кожата и мукозните мембрани
- Иследи го изгледот и движењата во зглобовите
- Жолтица, зголемени лимфни јазли, болки во коските, хепатомегалија или спленомегалија можат да ја индицираат основната болест која е причина за тенденцијата за крвање
- Типични симптоми на крвање предизвикано поради васкуларни нарушувања, тромбоцитопенија или тромбоцитопатија вклучуваат:
 - Крвање на кожата (петехии; пурпура, модринки)
 - Мукозни мембрани (гингиворагија, епистакса, менорагија)
 - Крвање почнува одеднаш по траума и може да се запре со компресија, а не се повторува откако ќе запре
- Типични знаци за коагулопатија вклучуваат:
 - Длабоки хематоми
 - Крвање во зглобовите
 - Хематурија
 - Ретроперитонеално крвање
- Трауматското крвање често почнува одложено и запира, но се појавува повторно по 2-3 дена. Крвање од рана не може трајно да се запре со компресија

ИСЛЕДУВАЊА

- Доколку има сомнение за генерализирано крвање, се прекинува со аспирин и слични лекови и се прават следниве тестови:
 - Број на тромбоцити
 - Време на крвање, користејќи сензитивен метод (не според методот на Duke)
 - Тромбопластинско време
 - Одредување на екстринзинг-фактори на коагулација (фактор VII и X и протромбин)
 - Нотирај дека прецизниот мерен ранг на тестовите што се користат при следење на антикоагулантна терапија (пример, тромботест (TT-TT)) се во терапевтски ранг. Доколку нивото на коагулационите фактори е блиску до нормалните вредности, треба да се направат други тестови (како што се TT-SPA; TT-NT)
 - Активирано парцијално тромбопластинско време (APTT)
 - Генерална проверка на интринзинг-фактори на коагулација (фибриноген,

- протромбин; фактори VI, VIII, IX, X, XI, XII), но не и на факторите VII; XIII
- Доколку состојбата на пациентот дозволува одложување, може да се одреди од примерокот кој е оставен и транспортиран на +4 °C
- Доколку пациентот има тромбоцитопенија, продолжено време на крвавење и абнормално тромбопластинско време, се упатува на натамошни иследување без одредување на АРТТ

ПОНАТАМОШНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Види дел за изолирани тромбоцитопении
- Доколку вредностите на тромбоцитите се нормални, АРТТ и тромбопластинското време се нормални, но времето на крвавење е продолжено, се сомневаме на Von Willebrand или дисфункција на тромбоцитите. Натомшни иследувања се одредување на фактор VIII или тромбоцитна дисфункција
- Доколку вредностите на тромбоцитите се нормални, причина за крвавење е најчесто дефицитот на фактори на коагулација
 - Нормално АРТТ и тромбопластинско време: пациентот најверојатно нема изразита коагулопатија. Нормалните резултати не исклучуваат блага форма на дефицит на некои фактори или фактор XIII. Натомшни иследувања се потребни доколку продолжува крвавењето. Доколку дијатезата е блага, доволно е само следење
 - Продолжено АРТТ и нормално тромбопластинско време: пациентот има хемофилија А или Б, дефицит на фактор XII (кој не е асоциран со хеморагичната дијатеза) или тешка форма на Von Willebrand-ова болест. Види го делот за хередиетарни тромбофилии
 - Нормално АРТТ и намалено тромбопластинско време: пациентот има нарушувања во екстринзинг-факторите на коагулација (протромбин, ф-VII, X). Пролонгирано тромбопластинско време (висок инр) е често кај хепатални болести и витамин К дефицит (и, нормално, кај пациенти на варфарин)
 - Продолжено АРТТ и скратено тромбопластинско време: мултипли дефекти, циркулаторни антикоагуланти или нарушувања при крајот на коагулациониот процес (фактори X, V, протромбин, фибриноген)

ТРЕТМАН

- Профузните крвавења што не можат да се контролираат секогаш се индикација за прием во референтна болница. Интравенска инфузија, контрола на крвниот притисок и подготовки за трансфузија се основни работи кои треба да се направат веднаш
- Хоспитализација во референтен центар, исто така, индицирана е и при леукемија, тешка инфекција или ДИК
- Доколку крвавењето е поради хепатална или ренална дисфункција, третманот може да се спроведе во локалниот центар доколку постојат услови за тоа
 - Доколку пациентот е со скратено тромбопластинско време и блага крвавење поради хепатална болест, се дава 1-3 капки (20 мг/мл) или една таблета 10 мг витамин К. Доколку се бара брз ефект, витаминот К се дава бавно интравенски 10-20 мг. Тераписки ефект има за 6-12 часа. Опасните крвавења се третираат со свежа смрзната плазма (10-15 мл/кг)
 - Предозирање со варфарин се лекува со 1-2 мг витамин К пер ос, и.м. или и.в.

Доколку се користи голема доза витамин К, антикоагулантен ефект не може да се постигне во текот на следните неколку недели. Опасните крвавења се третираат со свежа смрзната плазма (10-1 5мл/кг) или со Prothromplex Т

РЕФЕРЕНЦИ

1. Editors, Article ID: ebm00330 (015.031) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. EBM-Guideline, 2.5.2003, www.ebm-guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до мај 2006 година

ХЕМОФИЛИЈА И VON WILLEBRAND-ОВА БОЛЕСТ

- ▶ Основни правила
- ▶ Принципи
- ▶ Хемофилија А и Б
- ▶ Von Willebrand-ова болест
- ▶ Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Матичниот лекар мора да ги знае сите хемофиличари помеѓу своите пациенти
- Организацијата на третманот во случај на крвавење треба да ја испланира однапред и секогаш треба да му бидат на располагање концентрати на фактори на коагулација¹

ПРИНЦИПИ

- На пациентите со заболувања на хемостазата не треба да им се дава аспирин. За нив аналгетски лек на избор е парацетамол или комбинација на парацетамол со кодеин. Мефенамичната киселина, толфенамичната киселина и дифлунизалот, исто така, се дозволени. При силни болки може да се користи и трамадолот (dextropropoxyphene)
- Медикаментозно лекување е неопходно за крвавење во зглобови, лице, врат, уста, јазик и очи, тешки удари по глава и тешки главоболки, големо крвавење, болки и отоци во кој било дел на телото, рани на кои мора да им се стави сутура, екстензивни трауми, вадење заби и хируршки интервенции
- Минорните ткивни крвавења можат да се третираат со имобилизација, бандажирање, ладни компресии и евентуално со аналгетици
- Кога хемофиличар ќе се посомнева дека крвави, сфати го сериозно и кога нема видливи знаци за крвавењето

¹ Недостапно на ниво на ПЗЗ во Р. Македонија - третманот на пациенти со хемофилија да се спроведува на ниво на секундарна и терциерна здравствена заштита.

- Во случај на крвавење, системот на коагулација мора транзиторно да се нормализира со инфундирање на концентрат од коагулациони фактори. Смрзната плазма се применува само ако нема концентрат од специфичен фактор потребен за болеста на пациентот
- Немој да правиш дијагностичка артроцентеза. Ако артроцентезата е индицирана поради болка, треба да биде направена со превентивна администрација на концентрат од фактор на коагулација. Третманот со него продолжува и по артроцентезата
- Доколу не може да се дијагностицира крвавењето, треба да се примени ултрасонографија. Рендген-техниката ретко може да помогне во дијагностиката
- При профузно крвавење се одредува концентрацијата на хемоглобинот. Нема индикација за повеќе лабораториски тестови. Анемијата, доколу има потреба, може да се коригира со еритроцитна трансфузија
- Ако крвавењето продолжува и покрај третманот, суспектна е продукцијата на анти-тела и треба да се консултира специјалист
- Ортопедските хируршки интервенции и другите елективни хируршки и денални операции, како и третманот на пациенти кои имаат антитела кон факторите на коагулација, се изведуваат во специјализирани центри
- Пациентите што примаат крвни деривати треба да бидат заштитени од хепатитис Б со вакцинација

ХЕМОФИЛИЈА А И Б

- Хемофилија А е вроден недостаток на VIII фактор на коагулација поврзан со хромозомот X, а хемофилија Б е недостаток на IX фактор на коагулација. Заболуваат мажите, а носителите (жените) ретко имаат симптоми
- Годишната инциденца на хемофилијата изнесува 1/милион
- Активираното парцијално тромбoplastинско време (АТТР) е продолжено кај овие пациенти, а времето на крвавење е нормално. Треба да се направат понатамошни испитувања со кои ќе се одредат специфичните фактори на коагулација

Третман на крвавењето

- Пациентите со хемофилија А треба да бидат третирани со антихемофилен концентрат, кој не носи ризик од хепатитис и ХИВ
- При минорни крвавења е доволна поединечна доза од концентратот на фактор за коагулација (10-15 единици/кг телесна тежина)
- За крвавења во мускули или зглобови дозата е 25-40 единици/кг. Третманот често пати се продолжува 2-4 дена, 10 единици/кг во интервали од 8 до 12 часа
- За крвавења во главата, вратот, абдоминалната празнина и градниот кош иницијалната доза е 40-50 единици/кг. Понатамошен третман е секогаш индициран, а дозата се приспособува според нивото на фактор VIII во плазмата
- Пациентите со хемофилија Б треба да бидат третирани со антихемофилен концентрат, кој не носи ризик од хепатитис и од ХИВ. Неговата доза е околу 30% повисока од дозата на фактор VIII. Ако има потреба од продолжен третман, интервалот помеѓу две дози изнесува 12 часа

VON WILLEBRAND-OBA БОЛЕСТ

- Заболувањето е предизвикано од намалена концентрација (тип 1), структурна абнормалност (тип 2) или тежок недостаток (тип 3) на Von Willebrand-овиот фактор

(vWF). Тип 1 и тип 2 се наследуваат автосомно доминантно, а тип 3 се наследува автосомно рецесивно

- Заболувањето се јавува еднакво кај мажите и кај жените (за разлика од хемофилијата)
- Симптомите се последица на функционални абнормалности на тромбоцитите (модринки, крвавења од слузницата, пролонгирани епистакси или менструални крвавења)
- Инциденцата е околу 2/10.000. Повеќе од 90 проценти од случаите имаат лесна форма (тип 1) и најчесто остануваат недијагностицирани
- Продолжено време на крвавење, но нормално АТПР, укажува на оваа болест. Кај тешките форми и АТПР е продолжено

Третман

- Мукозалните крвавења (епистакси, обилни менструални крвавења) можат да се третираат со вообичаени дози на трапехамис-чна киселина²
- Кај пациентите со болест тип 1, благите крвавења и помалите хируршки интервенции се третираат со администрација на desmopressin 0.3 µg/kg или во инфузија или поткожно и интраназално (300 µg за возрасни и 150 µg за деца). Доколку има потреба, дозата може да се повтори по 12-24 часа. Исто така, пациентите може и сами да си администрираат интраназален спреј
- Крвавењата кај пациентите со болест тип 2 и тип 3 и другите потешки крвавења кај тип 1 на болеста се третираат со наемате (Cryo-ANG). Иницијалната доза е иста како кај хемофилија А. Интервалот помеѓу две дози е 12 часа

РЕФЕРЕНЦИ

1. Lethagen S., Harris AS, Sjorin E, Nilsson IM. Intranasal and intravenous administration of desmopressin: effects on FVIII/vWF, pharmacokinetics and reproducibility. *Thromb Haemost* 1987;58:1033-1036
 2. Kohler M., Hellstern P., Miyashita C., Von Blohn G., Wenzel E. Comparative study of intranasal, subcutaneous, and intravenous administration of desamino-D-arginine vasopressin (DDAVP). *Thromb haemost* 1986; 55:108-111
 3. Juhani Vilpo, Article ID: ebm 00319 (015.025) @2005 Duodecim Medical Publications Ltd.
1. **EBM-Guidelines, 28.2.2001, www.ebm.guidelines.com**
 2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години**
 3. **Предвидено следно ажурирање до февруари 2006 година**

ТРОМБОФИЛИЈА (ВРОДЕНА)

- Цели
- Причини за вродена тромбофилија
- Индикации за иследување на тромбофилија
- Примерок на крв
- Терапија на пациент со тромбофилија
- Поврзани докази
- Референци

ЦЕЛИ

- Дијагностицирањето на тромбофилија е важно:
 - за употреба на антикоагулантна терапија, доколку е потребна
 - за профилакса на тромбоза во тек на бременост, породување, пуерпериум
 - за иследување на блиските роднини и нивно информирање за ризикот од тромбоза

ПРИЧИНИ ЗА ВРОДЕНА ТРОМБОФИЛИЈА

- Пациенти со наследни нарушувања во коагулацијата или фибринолитичкиот систем се предиспонирани кон длабока венска тромбоза
- Тромбофилиите се наследуваат доминантно, не се поврзани со секс-хромозомите. Причините се наведени според честотата во опаѓачки редослед:
 - Резистенција кон активен С-протеин (APC-резистенција)
 - Се среќава кај 20% од младите пациенти со венски тромбозам, но само кај 4% од општата популација. Оваа генска мутација е 5-10 пати почеста од сите други заедно
 - Оваа мутација го погодува факторот V на коагулација и доведува до резистенција кон активираниот протеин С
 - Недостиг на протеин С
 - Недостиг на антитромбин III (кај 0.2% од општата популација)
 - Недостиг на протеин С
 - На последните три наведени мутации отпаѓаат 10% од тромбофилиите. Сите 4 мутации се наследуваат доминантно
 - Нарушувања на фибринолитичкиот систем (веројатно, не предиспонираат кон тромбоза)
 - Други
 - Полиморфизам на G20210A-мутација на протромбин кој се среќава кај 1% од општата популација и 5-7% од пациентите со венски тромбоемболизам
 - Дисфибриногемиија
 - Лупус антикоагуланс (стекнат синдром на антифосфолипидни антитела) не е наследна тромбофилија
 - Хиперхомоцистинемија

ИНДИКАЦИИ ЗА ИСЛЕДУВАЊЕ НА ТРОМБОФИЛИЈА

1. Длабока венска тромбоза со следниве карактеристики:
 - спонтанa тромбоза кај млада и здрава индивидуа
 - пациентка на контрацептиви или бремена
 - повторување кај индивидуи на помлада возраст (под 45 години)
 - невообичаена локализација
 - спонтанa тромбоза кај блиски роднини
2. Артериска тромбоза со следниве карактеристики:
 - млада возраст (< 30 години)
 - истовремена артериска и венска тромбоза
3. Роднина од прв степен со наследна тромбофилија. Проблемот може да стане актуелен кога пациентот е изложен на ризик за венска тромбоза (операција, бременост, контрацептиви). Дијагностицирањето на тромбофилија кај здрава индивидуа не е индикација за антикоагулантна терапија, меѓутоа треба да се обрне внимание на профилаксата
 - Широк генетски скрининг за откривање на најчестата тромбофилија (APC-резистенција или фактор V Leiden) кај млади здрави жени се препорачува пред да се избере сигурна контрацептивна метода. Меѓутоа, ова гледиште е комерцијално и досега не е воведено во клиничката практика
 - Блиски роднини на млади пациенти со спонтанa венска тромбоза можат најпрвин да се иследат само за фактор V Leiden и FIIIG20210A. Ако се утврди мутација, пациентот може најпрвин да се иследи само за истите мутации. Доколку не се утврдат, пациентот треба да се испита за другите најчести причини за тромбофилија

ПРИМЕРОК НА КРВ

- Доколку е можно, примерокот на крв треба да се земе пред почнувањето со лекување. Потребни се посебни епрувети
- Примерокот на крв треба да се земе пред почнувањето на лекување со антикоагуланси или 3-4 недели по нивното прекинување. Испитување на родителите на пациентот е друга можност доколку антикоагулансите не можат да се прекинат
- Фактор V Leiden може да се мери со ДНК-техника, без да се прекинува антикоагулантната терапија

ТЕРАПИЈА НА ПАЦИЕНТИ СО ТРОМБОФИЛИЈА

- Факторот V Leiden го зголемува ризикот за венска тромбоза 35 пати при користење контрацептиви. Не е познато зголемување на ризикот во тек на бременост
- Недостигот на антиромбин III го зголемува ризикот за венска тромбоза за 2-4% годишно
- Антикоагулантната терапија ја спречува тромбозата
- Оперативен зафат може да се изведе со профилактичко давање хепарин или варфарин
- Тромбофилијата е честа (4%) во општата популација. Антикоагулантна терапија не се употребува ако пациентот немал тромбоза. Времетраењето на антикоагулацијата зависи од сериозноста на последиците и причините за длабоката венска тромбоза. Спонтаното појавување на тромбоза бара долготрајна терапија. Одлуката

за почнување долготрајна антикоагулација мора да се донесе индивидуално 1,2. Доколку пациентот има два последни дефекти (двоен хетерозигот), антикоагулантната терапија треба да се почне покомотно. Потребно е да се утврдат фамилијарната анамнеза и другите фактори што предиспонираат кон тромбоза. Сугестиите од Нордиската група за времетраењето на антикоагулацијата кај пациентите со FV Leiden по тромбоза се наведени во **Табела 1**.

- Профилакса со хепарин во тек на бременоста е секогаш неопходно при недостиг на антитромбин III. При други тромбофилии, терапијата за време на бременост се спроведува само во случај кога пациентите имале претходно тромбоза и после индивидуална процена.
- Орални контрацептиви се контраиндицирани. Хормонска супституциона терапија, обично е дозволена.

Табела 1. Упатства за терапија за APC-резистенција (FV-мутација) (Нордиска конференција за коагулација Uppsala 24. - 26.4.1997)

Препораки за пациентот	Времетраење на пероралната антикоагулантна терапија	Профилакса во врска со операцијата или имобилизацијата	Профилакса во тек на бременост	Профилакса во тек на породување и операциии
1. Траење на терапијата: (а) Транзиторен поттикнувачки фактор: при дистална тромбоза продолжете ја терапијата минимум за 6 недели, кај проксимална тромбоза - 3 месеци (б) Спонтанa тромбоза; дистална тромбоза продолжете 3-6 месеци, проксимална тромбоза (3-) 6 месеци				
Нема тромбоза дури ни кај роднини од 1. степен		Нормална профилакса која се дава при процедури со висок ризик	Не е потребно доколку пациентот не е имобилизиран	Не е потребно освен кај царски рез или имобилизација
Пациентот немал тромбоза, но роднините од 1. степен имале		Види погоре	Најчесто не е потребно, но секој случај да се разгледува индивидуално	Најчесто не е потребно, но секој случај да се разгледува индивидуално
Пациентот имал тромбоза, но роднини од 1. степен немале	Привремено	Да	Разгледувајте ја потребата индивидуално, често неопходна	Да
Тромбоза кај пациентот и кај роднини од 1. степен	Привремено	Да	Најчесто неопходна	Да
Два тромба	Додека не се одлучи поинаку	Да	Да	Да

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Релативниот ризик за изолиран белодробен емболизам е сигнификантно помал во споредба со ризикот за длабока венска тромбоза кај пациенти со фатор V Leiden (**ннд-В**)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Sarasin FP. Decision analysis model of prolonged oral anticoagulant treatment in factor V Leiden carriers With first episode of deep vein thrombosis. *BJM* 1998;316:95-9
2. Semioni Paolo etc. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with factor V Leiden mutation. *N Engl J Med* 1997;336:399-403
3. Bounameux H. Factor V Leiden paradox: risk of deep-vein thrombosis but not of pulmonary embolism. *Lancet* 2000;356:182-183
4. Björgell O., Nilsson PE, Nilsson JA, Svensson PJ. Location and extent of deep vein thrombosis in patients with and without FV:R506Q mutation. *Thromb Haemost* 2000;83:648-651
5. Edithors, Article ID: ebm00107 (005.041) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. **EBM-Guidelines, 28.9.2003, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 3 години**
3. **Предвидено следно ажурирање до септември 2006 година**

ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА

- ▶ Клинички пристап
- ▶ Основни правила
- ▶ Причини за тромбоцитопенија
- ▶ Клинички пристап
- ▶ Поврзани докази
- ▶ Референци

КЛИНИЧКИ ПРИСТАП

- Имајте предвид дека е можна т.н. псевдотромбоцитопенија
- Прекинете ги, освен ако има витална индикација, лековите што можат да предизвикаат тромбоцитопенија
- Ако пациентот со тромбоцитопенија има симптоми на крвавење, се препорачува да се хоспитализира веднаш

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Патофизиолошкиот механизам на тромбоцитопенијата (број на тромбоцити < 150 x 10⁹/л, кај доцна бременост < 120 x 10⁹/л) може да биде:
 - Намалено создавање во коскената срцевина
 - Зголемена периферна консумација
 - Зголемена секвестрација во слезината
- Лажно низок број тромбоцити ретко се добива кога како антикоагулант во примерокот на крв има ЕДТА. Ако тромбоцитопенијата (< 100 x 10⁹/л) кај пациентот е дијагностицирана првпат, истиот примерок на крв е потребно да се провери мануелно за постојење тромбоцитни агрегати
- Тромбоцитопенијата е само симптом, чии причини е потребно да се разјаснат.

Типични манифестации на тромбоцитопенија се модринки и петехии по кожата, како и крвавење од слузниците, а посебно е често крвавењето од гингивите и од носот. Крвавењето може да настане и во гастроинтестиналниот тракт и во уринарниот тракт. Исто така, честа е и менорагијата

- Склоноста кон крвавење е невообичаена доколку бројот на тромбоцитите е $50 - 100 \times 10^9/\text{л}$. Ако бројот на тромбоцитите изнесува $10-50 \times 10^9/\text{л}$ чести се спонтани крвавења; крвавењата често се силни кога бројот на тромбоцитите е $< 10 \times 10^9/\text{л}$

ПРИЧИНИ ЗА ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА

Смалена продукција

- Вродени причини
 - Панцитопени и тромбоцитопени
 - Инфилтрати во коскената срцевина
 - Рубеола
 - Употреба на тијазидни диуретици од страна на мајката во текот на бременоста
- Стекнати причини
 - Апластична анемија
 - Инфилтрати во коскената срцевина (карцином, леукемија, миелофиброза, миелодисплазија, туберкулоза)
 - Јонизирачко зрачење, други причини за миелосупресија
 - Лекови (триметоприм-сулфаметоксазол, злато, тијазидни диуретици, алкохол, естрогени, интерферони)
 - Недостиг на витамини и други есенцијални елементи во трагови (Б12, фолати, железо)
 - Вирусни инфекции (кај Henoch-Schönlein пурпура, бројот на тромбоцитите е нормален)
 - Уремија
 - Тежок алкохолизам
 - Бременост

Зголемена консумација

- Вродени причини
 - Неимунолошки (хемолитичка болест на новороденото, прематуритет, прееклампија на мајката, тромбоза на бубрежните вени, инфекции)
 - Имунолошки (предизвикани од лекови, изоимунa неонатална тромбоцитопенија, идиопатска тромбоцитопенична пурпура кај мајката - ИТП)
- Стекнати причини
 - Неимунолошки (инфекции, дисеминирана интраваскуларна коагулација, тромботична тромбоцитопенична пурпура - ТТП, хемолитично-уремичен синдром, прекумерна тромбоцитна разградба предизвикана со лекови)
 - Имунолошки (предизвикани со лекови, при анафилакса, по трансфузија на крв, хронична и акутна ИТП)

Тромбоцитна секвестрација

- Хиперспленизам и хипотермија

Губење тромбоцити

- Крвавење и хемоперфузија

КЛИНИЧКИ ПРИСТАП

Асимптоматски пациент, број на тромбоцити 100 - 150 x 10⁹/л

- Општиот лекар може сигурно да ја следи состојбата, во почетокот во интервали од неколку месеци. Доколку основното заболување не се открие и тромбоцитопенијата се одржува стабилна, не е потребно понатамошно следење. Сите лекови што предизвикуваат тромбоцитопенија, по можност, треба да се избегнуваат
- Многу лекови релативно често можат да предизвикаат тромбоцитопенија (**ннд-Ц**). Во нив се вбројуваат: хепарин, хинидин, хлорохинин, злато, салицилати, сулфонамиди, тијазиди, алопуринол, фенитоин, карбамазепин и триметоприм. НСАИЛ (особено ацетилсалицилна киселина) и некои други лекови (клопидрогел) често ја нарушуваат тромбоцитната функција и доведуваат до склоност кон крвавење. Оваа склоност е диспропорционално силна кај тромбоцитопенични пациенти. Парацетамолот изгледа дека не ја нарушува тромбоцитната функција

Асимптоматски пациенти, број на тромбоцити < 100 x 10⁹/л

- лековите што предизвикуваат тромбоцитопенија треба да се прекинат. Се спроведуваат основни испитувања: хемоглобин, број на леукоцити и диференцијална крвна слика, број на тромбоцити и преглед на коскената срцевина
- ако состојбата не се подобрува, се советува пациентот да се упати кај специјалист по интерна медицина или хематологија
- ако нема јасни причини за тромбоцитопенијата, треба да се направи рано одредување на тромбоцитни антитела
- понекогаш е неопходно да се мери живот на тромбоцитите со радиоактивно маркирани тромбоцити. Ова испитување дава информација за природата на кинетиката на тромбоцитопенијата (слабо создавање на тромбоцитите или смалено преживување)
- псевдотромбоцитопенија: тромбоцитите се агрегирани во епруветата со ЕДТА

Ако пациентот со тромбоцитопенија има симптоми на крвавење

- Потребен е третман од специјалист
- Важно е да се открие можната причина. Имајте предвид дека листата на лекови кои може да предизвикаат тромбоцитопенија е многу долга. Сите тие лекови треба да се избегнуваат

Идиопатска тромбоцитопенична пурпура

- Лекувањето се одредува од специјалист по интерна медицина, педијатар или хематолог
- Кај возрасни, преднизо(ло)н и понатаму е лек на прв избор во терапијата. Почетната доза е 1-2 мг/кг/дневно. Одговорот на терапијата често се постигнува за 1-4 недели. Најмалку парцијален одговор се среќава кај 70-90% од случаите, но добар одговор (пример, број на тромбоцити > 100 x 10⁹/л) само кај 30-50% од пациентите. Откако ќе се постигне максимален одговор, лекот бавно (во тек на недели) се смалува

на најниската доза што резултира со прифатлива клиничка состојба, пример, број на тромбоцити $> 50 \times 10^9/\text{л}$, без симптоми на крвавење. Меѓу педијатриските хематолози употребата на кортикостероиди кај ИТП повеќе е контроверзна, бидејќи спонтани ремисии се многу чести ¹

- Интравенска инфузија на гамаглобулин може да постигне одговор побрзо од кортикостероидите. Пациентите без одговор се третираат со имunosупресиви или спленектомија
- Инхибитори на фибринолизата можат да се употребат за да се намали крвавењето од слузниците, како крвавење од нос, од гастроинтестиналниот и од уринарниот тракт и менорагија. Тромбоцитни трансфузии се ефикасни доколку не се присутни антиромбоцитни антитела. Обилно крвавење се компензира со трансфузии на еритроцити, свежо замрзната плазма и тромбоцитни концентрати

Тромботична тромбоцитопенична пурпура

- ТТП се лекува со свежо смрзната плазма и интензивни плазмаферези и интравенски метилпреднисолоне 2 мг/кг/дневно

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Опрелвекин³ може да го забрза закрепнувањето на тромбоцитите и да ја смали потребата од тромбоцитни трансфузии кај тромбоцитопенија предизвикани од хемотерапија (**ннд-С**)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2004;364:995-108
2. Sarah L. Allford, Beverley J. Hunt, Peter Rose, Samuel J. Machin on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias 2003. **BJ H**.Vol120; Issue 4 :556-574
3. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00312 (015.010) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. **EBM-Guidelines, 17.4.2005, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира на една година**
3. **Предвидено следно ажурирање до април 2006 година**

ЛЕСНА ПОЈАВА НА МОДРИНКИ, ПЕТЕХИИ И ЕКХИМОЗИ

- ▶ Цели
- ▶ Терминологија
- ▶ Основни правила
- ▶ Причини за појава на пурпура
- ▶ Клинички слики на различни облици на пурпура
- ▶ Клинички пристап
- ▶ Референци

ЦЕЛИ

- Од клиничката слика и анамнезата изведете заклучок дали пациентот има нормална или зголемена склоност кон појава на модринки, односно дали се појавуваат петехии
- Највообичаено пурпурата е предизвикана од склоност кон крвавења или од васкулит. Правете разлика помеѓу овие две состојби
- Имајте ја на ум можноста од физичко малтретирање како причина за „спонтанa“ појава на модринки, особено кај деца

ТЕРМИНОЛОГИЈА

- Пурпура претставува група нарушувања карактеризирани со интрадермални или субмукозни крвавења, кои по боја се виолетови или кафено-црвени. Хематомите се петехии или екхимози
- Петехиите се добро дефинирани мали (1-3 мм) интрадермални или субмукозни петна, предизвикани со крвавење. Тие не проминираат над нивото на кожата, не се губат под притисок, на пример под стакло. Внимавајте на постоењето разлика во однос на хемангиоми и телеангијектазии
- Екхимоза е мало хеморагично петно, поголемо од петехија, во кожата или мукозната мембрана што формира неиздигната, непроминентна, кружна или неправилна, сина или виолетова дамка

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Кај секогo се појавуваат случајни модринки, по минорни трауми, дури и без општо забележлива траума. Постојат големи разлики во чувствителноста помеѓу различни индивидуи. Поединечните модринки, дури и кога не постои евидентна траума, се обично безопасни и за нив не е неопходно да се бараат натамошни лабораториски испитувања
- Петехиите најчесто се појавуваат на локациите каде што венскиот притисок е најголем, на пример по нозете, како и дистално, до колку се носат тесни чорапи или завои. Топлината, на пример од сауна, може да го интензивира капиларното истекување и да предизвика петехии

Типични „непатолошки” појави на модринки кои не бараат дополнителни испитувања

- Модринката се создава на локацијата на траумата
- Единечна модринка (< 3 см) каде било на телото. Без други симптоми
- Незабележаните модринки се вообичаени, особено на екстремитетите
- Повозрасните луѓе можат да имаат модринки по рацете и на дорзалната страна од дланките. Тие се предизвикани со поинтензивното движење на кожата, што резултира со кршливост на капиларите

Петехиите не бараат дополнителни испитувања доколку:

- Пациентот има срцева или венска инсуфициенција и петехиите се лоцирани на нозете и состојбата се потенцира при појавата на отоци (пешачење, топло време, сауна)

Петехиите и модринките бараат дополнителни испитувања доколку:

- Пациентот има и други симптоми од непознато потекло, треска, замор и сл.
- Тие се појавуваат спонтано на различни локации на телото, дури и ако пациентот нема други симптоми
- При вакви случаи мора да биде разјаснето дали пациентот има пурпура или не

ПРИЧИНИ ЗА ПУРПУРА

- Пурпурата обично се јавува при заболувања кои ги засегаат крвните садови и тромбоцитите (тромбоцитопенија или тромбоцитопатија), меѓутоа е невообичаена при коагулопати

Автоимуни заболувања

- Алергиски пурпури
 - Непосch-Schoenlein пурпура е често придружена со зглобна болка и гастроинтестинални симптоми
 - Други слични пурпури
- Идиопатска тромбоцитопенична пурпура - ИТП
- Васкуларни пурпури предизвикани од медикаменти (јодиди, атропин, кинин, прокаин пеницилин, аминофеназон, аспирин, хлорал хидрат, други седативи, сулфонамиди, деривати на кумарин)
- Purpura fulminans

Инфекции

- Бактериски (менингококцемија и други септикемии, тифоидна треска, шарлахна треска, дифтерија, туберкулоза, ендокардит)
- Вирусни (грип, сипаници, други)
- Рикецијални
- Паразитарни (маларија, токсоплазмоза)

Структурни малформации

- Наследни хеморагични телеангиектазии или Osler-ова болест
- Наследни заболувања на сврзливото ткиво (Ehler-Danlos-ова болест, osteogenesis

imperfecta, pseudoxanthoma elasticum)

- Стекнати заболувања на сврзливото ткиво (скорбут, пурпура предизвикана од корти-костероиди, Cushing-ова болест, сенилна пурпура, пурпура придружена со кахексија)

Разно

- Автоеритроцитна сензибилизација и сродни синдроми
- Парапротеинемии
- Purpura simplex и сродни нарушувања (ортостатска и механичка пурпура, псевдо-пурпура)
- Пурпура при кожни заболувања
- Други (туморски емболи носени преку крвта, Kaposi-ев сарком, каснувања од змија, хемохроматоза, амилоидоза)

КЛИНИЧКИ СЛИКИ НА РАЗЛИЧНИТЕ ОБЛИЦИ НА ПУРПУРА

Алергиска пурпура

- Изглед, појава
 - Различна
 - Мали модринки, уртикарија, були, понекогаш мали улцерации
- Локации
 - Симетрично, проксимално на екстремитети, натколеници и глутеални регии
- Други наоди
 - Чешање, зглобни и абдоминални симптоми, без општа склоност кон крвавење

Purpura fulminans

- Изглед, појава
 - Големи, симетрични модринки. Кожни инфаркти со остри граници. Петехии се невообичаени
- Локации
 - Често симетрично, во дисталните делови на екстремитетите и во гениталната регија
- Други наоди
 - Дистална гангрена на екстремитетите (прстите на рацете и на нозете). Покачена температура (треска), исцрпеност (замор), општа склоност кон крвавење и коагулопатии

Скорбут

- Изглед, појава
 - Вообичаено постојат петехии околу фоликулите на влакната. Модринки, големи поткожни хематоми
- Локации
 - Често симетрично. Во форма на седло во бутните и глутеалните регии
- Други наоди
 - Исцрпеност (замор), болки во екстремитетите, периостални крвавења кај децата, општа склоност кон крвавење

Автосензибилизација кон еритроцити

- Изглед, појава
 - Поединечни, често големи темноцрвени модринки врз црвенкава и отечена основа
- Локации
 - На екстремитетите, проксимално, во бутните регии, долните делови на нозете и абдоменот. Многу ретко на грбот
- Други наоди
 - Продромални симптоми, често болни лезии
 - Гадење, повраќање и општи симптоми
 - Хистерични и невротски симптоми
 - Менорагија, хематурија, епистакса
 - Позитивен кожен тест

Тромбоцитопенична пурпура

- Изглед, појава
 - Виолетови/црвени и темни модринки
 - Површни модринки со различна големина и облик
- Локации
 - Насекаде. Најчесто на локации на венска компресија и висок венски притисок
- Други наоди
 - Општа склоност кон крвавења во мукозни мембрани

КЛИНИЧКИ ПРИСТАП

- Доколку постои веројатност или евидентно постои зголемена склоност кон појава на модринки и петехии, пристапот може да биде следен:
 1. **Деца.** Треба да се процени дали клиничката слика е компатибилна со
 - Hensch-Schoenlein пурпура
 - Идиопатска тромбоцитопенична пурпура - ИТП
 - Инфекција, која вообичаено е придружена со пурпура; да се мисли на менингококкемија доколку пациентот е во лоша состојба и со покачена температура
 - Физичко малтретирање
 - За ориентација, некои лабораториски испитувања можат да бидат од помош
 - Хемоглобин, број на леукоцити и број на тромбоцити
 - Анализа на урина (микроскопска хематурија?)
 - С-реактивен протеин (бактериска инфекција?)
 2. **Возрасни.** Прво треба да се испита евентуалната употреба на нестероидни антиинфламаторни аналгетици (NSAIDs) и орални антикоагуланси
 - Доколку пациент, кој е вообичаено без каква било симптоматологија, употребувал NSAIDs, лесната појава на модринки најверојатно е условена со лековите. Препаратот треба да биде исклучен или заменет со парацетамол или инхибитор на циклооксигеназа-2, а клиничката состојба треба да се провери по еден месец. Доколку пурпурата сè уште е присутна, индицирани се дополнителни испитувања. Доколку појавата на пурпура е ненадејна и масивна, препорачливо е да се почнат претходно споменатите лабораторато-

- риски испитувања, дури и ако пациентот сè уште употребува NSAIDs
- Доколку пациентот употребува орални антикоагуланси и има појава на модринки, а инаку е без симптоматологија, определувањето на INR помага за ориентација. Доколку вредноста е во терапевски рамки, можната улога на оралните антикоагуланси во појавата на модринките треба да му биде објаснета на пациентот. На пациентот му се советува да се јави на консултација кај лекарот доколку склоноста кон појава на модринки се интензивира или доколку се манифестираат општи симптоми. Клиничарот треба да процени дали на пациентот веднаш му се неопходни лабораториски испитувања или хоспитализација. Протромбинското време може да се интерпретира како „условено со терапија“, но може да значи и закана од мајорно нарушување на хемостазата
3. Се проверуваат сите медикаменти со цел да се откријат лекови кои евентуално можат да доведат до тромбцитопенија или нарушена функција на тромбцитите. Најголем интерес предизвикуваат лековите примани во текот на последниот месец пред појавата на пурпура. Антихемостатскиот ефект на NSAID трае околу една недела
 4. Треба да се проверат инфекциите како можна причина за пурпурата (да се мисли на можноста од септична состојба до колку пациентот е во лоша општа состојба и со покачена температура)
 5. Доколку не постојат едноставни објасненија за пурпурата, на пример лекови или инфекција, треба да се одговори на следното прашање: дали кај пациентот постои зголемена склоност кон крвавења (најверојатно состојба што ја афектира функцијата на тромбцитите или обично тромбцитопенија) или дали пурпурата има васкуларна етиологија (алергиска, кожно заболување)?
 - Првичните лабораториски испитувања се исти како тие за деца (види претходно). Треба да биде дефинирана причината за тромбцитопенија (број на тромбцити $< 100 \times 10^9/l$) - види тромбцитопенија и ИТР. Треба да се има на ум дека пурпурата е ретко асоцирана со умерена тромбцитопенија (број на тромбцити $50-100 \times 10^9/l$), освен во случаите кога постојат други фактори што ја влошуваат состојбата
 - Доколку се исклучи тромбцитопенијата (број на тромбцити $> 100 \times 10^9/l$) како причина за пурпурата, се проценува функцијата на тромбцитите, најдобро преку тестот за агрегација на тромбцити или преку времето на крвавење. Нормално време на крвавење насочува кон васкуларна етиологија, а не кон нарушена функција на тромбцитите. Доколку Henoch-Schoenlein пурпура е малку веројатна, за прецизна дијагноза на васкуларното заболување често ќе биде неопходна биопсија на кожа и имунохистохемија (биопсија на кожа - види 4)
 - Доколку постои нарушена функција на тромбцитите, пациентот треба да биде преупатен на специјалистичко згрижување (ако состојбата не може да биде објаснета, на пример, со дејство на медикаменти)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00313 (015.030) @ 2005 Duodecim medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 11.6.2004, www.ebm-guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година

ТРОМБОТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА (SYNDROMA MOSCHOWITZ)

- › Основни правила
- › Дефиниција
- › Епидемиологија
- › Етиологија
- › Клинички карактеристики
- › Дијагноза, диференцијална дијагноза и иследувања
- › Третман
- › Прогноза
- › Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Тромботичната тромбоцитопенична пурпура (ТТП) е ретка, но ургентна состојба во хематологијата. Од витално значење е да се препознае веднаш и да се администрира соодветна терапија, бидејќи секое одложување на терапијата влијае негативно на исходот на болеста

ДЕФИНИЦИЈА

- Фулминантно заболување со непозната етиологија што се карактеризира со зголемена тромбоцитна агрегација и оклузија на артериоли и капилари во микроциркулацијата. Патофизиолошките и клиничките карактеристики на ова заболување се совпаѓаат со оние на хемолитичко-уремичниот синдром (ХУС)

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Многу е ретко, 3.7/1.000.000 жители годишно
- Најчесто се јавува кај возрасни, со пик на инциденцата околу 40. година, а 90% се < 60 години. ХУС се јавува почесто во детска возраст
- Соодносот жени:мажи изнесува 2:1

ЕТИОЛОГИЈА

- Непозната

КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

- Ова заболување има пет клинички карактеристики
- Тромбоцитопенија

- Микроангиопатска хемолитичка анемија
- Нестабилна невролошка симптоматологија
- Бубрежно оштетување
- Треска
- Хемолизата - тешка и интраваскуларна; предизвикува жолтица
- Тромбоцитопенија - тешка, најчесто има мукозални крвавења и интракранијални крвавења, кои можат да бидат фатални
- Невролошки симптоми - од лесна депресија и конфузија, преку визуелни нарушувања до кома и статус епилептикус
- Бубрежни симптоми - хематурија, протеинурија, олигурија и покачени вредности на уреа и креатинин
- Треска - варијабилна, често проследена со слабост и гадење
- Други карактеристики: сериозни венски тромбози на невообичаени места (на пример, сагитален синус, микротромби во церебрална циркулација видени на магнетна резонанца). Јаки абдоминални болки што имитираат и акутен абдомен, понекогаш можат да бидат и резултат на мезентеријална исхемија. Може да има и дијареја, ако е крвава, сугерира ХУС

ДИЈАГНОЗА, ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА И ИСЛЕДУВАЊА

- Дијагнозата е исклучиво клиничка и се базира на следниве пет карактеристики:
 - Тромбоцитопенија
 - Микроангиопатска хемолитичка анемија
 - Нестабилна невролошка симптоматологија
 - Бубрежно оштетување
 - Треска
- Почетокот на заболувањето најчесто е драматичен
- Треба да се исклучат други болести, како што се церебрален лупус, сепса со ДИК
- Крвната слика покажува тешка анемија и тромбоцитопенија
- Во периферната размаска се гледаат фрагментирани еритроцити, сфероцити и полихромазија
- Назначено покачени ретикулоцити
- Високо LDH (> 1.000 IU/l)
- Хемостазата, FDP и фибриногенот обично се нормални (диференцијално-дијагностички од ДИК)
- Серумскиот хаптоглобин е низок или отсутен
- Хемосидерин во урина - позитивен
- Висок индиректен (неконјугиран) билирубин
- Директен антиглобулински тест (Coombs) - позитивен
- Хиперцелуларна коскена срцевина
- Уреа и електролити покачени
- Протеинурија и хематурија
- Магнетната резонанца на мозок покажува микротромби, а повремено и интракранијална хеморагија
- Лумбална пункција - немој да правиш, освен ако кт на мозок не е уредно и имаш сомневање за инфективен менингитис
- Пробај да докажеш вирусна инфекција
- ТТП може да биде асоцирана со HIV, SLE, циклоспорински третман и третиот триестар од бременоста

ТРЕТМАН

Плазма-измена

- Главниот начин на третман на акутната ТТП е измената на плазмата. Пред нејзиното воведување како терапевска метода, ратата на смртност била над 90%, а сега е намалена на 10-30%. Плазма-измената е супериорна во однос на инфузиите на плазма

Препорака

- Со плазма-измена треба да се започне веднаш кога ќе се презентира болеста, а дневно се разменува единечен волумен на плазма (**ннд-В**), а идеално е да се започне во првите 24 часа (**ннд-Д**)
- Плазма-измените при кои се употребува криопреципитат можат да бидат поефикасни отколку кога се прават со свежа смрзната плазма (**ннд-С**)
- Дневните плазма-измени треба да се прават најмалку 2 дена по постигнувањето комплетна ремисија (**ннд-Д**)

Дополнителна терапија

Кортикостероиди: стероидите широко се применуваат во третман на ТТП, иако има малку докази за нивната ефикасност

Препорака

- Сите пациенти треба да примаат додатна кортикостероидна терапија (**ннд-С**)
- За да се постигне потентна имunosупресија, а да се минимизираат долготрајните несакани ефекти на стероидите, се препорачува пулсна терапија 1 г и.в. метилпреднизолон во тек на три дена еднопосредно (**ннд-Д**)

Антитромбоцитни средства: Употребата на антитромбоцитните агенси останува контроверзна. Аспирин и дипиридабол се користени во иницијалниот третман на ТТП

Препорака:

- Мали дози аспирин (75 мг дневно) треба да се аплицираат кога ќе се подобрат тромбоцитните вредности ($Tr > 50 \times 10^9/l$) (**ннд-Д**)

Супортивна терапија

- Еритроцитните трансфузии се есенцијална компонента на третманот. Сепак, нема еден единствен параметар кој ја одредува потребата за еритроцитна трансфузија
- Бидејќи ТТП може да се комплицира со брза хемолиза и срцева инсуфициенција секундарно на миокардните интраваскуларни ромби, пациентите треба да се трансфундираат според критичната клиничка процена по соодветно земање предвид на ризикот и користа од трансфузијата
- За сите пациенти треба да се надоместува фолна киселина
- Трансфузиите на тромбоцити се контраиндицирани, освен при хеморагија што го загрозува животот, бидејќи се поврзани со егзацербација на болеста
- Некои центри практикуваат профилактичка употреба на фенитоин за да се минимизираат секундарните конвулзии. Посоодветна е секундарна, а не толку примарна профилакса на конвулзии со фенитоин

- Иако појавата на треска е една од дефинирачките особености на ТТП, треба да се бара активна инфекција. Ако не се третира, окултна инфекција може да го спречи одворот на измената на плазма или да преципитира ран релапс
- Вакцина против хепатитис Б треба да им се даде на сите пациенти и таа може безбедно да се примени при праг на тромбоцити од $50 \times 10^9/l$

Препорака

- Еритроцитни трансфузии се даваат ако има клиничка индикација (**ннд-С**)
- Потребна е супституција со фолати кај сите пациенти
- Тромбоцитни трансфузии се контраиндицирани, освен кај тешките состојби што го загрозуваат животот
- Се препорачува вакцина за хепатитис Б кај сите пациенти (**ннд-Д**)

Третман на рефрактерна болест

- Покрај подобрување на преживувањето, останува една подгрупа болни со бавен или некомплетен одговор на плазма-измената +/- стероидите. Рефрактерната болест може да се дефинира како перзистентна тромбоцитопенија (тромбоцити $< 150 \times 10^9/l$) или пораст на ЛДХ по вкупно седумдневни процедури на плазма-измена

Манипулација со плазма-измена

Препорака

- При рефрактерна болест за плазма-измени се употребуваат алтернативни плазма-продукти во кои нема супстанции со високомолекуларна тежина, како мултимери на VWF. Треба да се користи криосупернатант или S/D плазма (**ннд-Д**)
- Интензификација на плазма-измени треба да се направи кај пациенти на кои им е загрозен животот (**ннд-Д**)

Vincristine

- Иако при третман на рефрактерната ТТП често се користи винкрестин, публикуваната литература која ја поткрепува неговата ефикасност се состои само од прикази на случаи или мали ретроспективни студии
- Се применуваат бројни дозни режими без јасна предност за некој посебно. Популарна е шемата со 1 мг на секои 3-4 дена со вкупно 4 дози, бидејќи ја ограничува токсичноста, при зачувана ефикасност. Со очигледна успешност се користени и високите дозни режими
- Механизмот на дејствување на винкрестинот останува нејасен

Препорака

- Кај рефрактерната ТТП се дава 1 мг винкрестин секои 3-4 дена, максимум 4 дози (**ннд-Д**)

Cyclophosphamide

- Cyclophosphamide се препорачува за третман на ТТП, особено на случаи со рекурентен релапс (тешка интермитентна ТТП). Успешно се користи пулсна терапија или дневно дозирање, иако бројот на известениите бројки се екстремно ниски

Сyclosporine

- Иако циклоспоринот е поврзан со зголемен ризик од микроангипатија пост ТКС , има известувања за успешна апликација за третман на ТТП - рефрактерна, тешка, интермитентна и постаналогна ТКС
- Оптималните целни терапевтски граници не се познати: се користи серумско ниво од 200-300 µg/l. Мора да се има предвид токсичноста на овој лек

Препорака

- Кај тешките рефрактерни и рекурентни форми на ТТП е индицирана имunosупресија со cyclophosphamide или cyclosporine (**ннд-D**)

Третман на ТТП асоцирана со малигнитет и со пост ТКС

Препорака

- ТТП асоцирана со малигнитет или асоцирана со трансплантација на коскена срцевина е често рефрактерна на плазма-измени. Треба да се размислува за имуноапсорпција на протеин А (**ннд-D**)

Третман на релапс

- Иако денес се постигнуваат ремисии кај околу 80% од пациентите, релапсите остануваат проблематични
- Сите пациенти треба да се предупредат на можноста за релапс и да се советуваат рано да ги пријават симптомите што сугерираат дека се развива релапс
- Пленектомијата се препорачува со цел да се редуцира ратата на релапси. Но, акутни егзацербации на ТТП се јавуваат постоперативно и овој пристап треба да не се презема лесно
- Антитромбоцитните лекови, исто така, се предложуваат како можна алтернатива

Препорака

Реласот е чест. Ако забележат симптоми кои им сугерираат релапс, пациентите треба ургентно да се јават на лекар. Спланектомијата го намалува ризикот од релапс (**ннд-C**)

ПРОГНОЗА

- 90% од случаите реагираат добро на плазма-измени со свежа смрзната плазма
- Кај околу 30% доаѓа до релапс. Најголем број повторно реагираат на плазма-измени, но кај 15% се јавуваат хронични релапси
- Улогата на профилактичниот третман кај хроничните релапси не е јасна. Интермитентни инфузии со свежа смрзната плазма или континуиран третман со ниски дози аспирин можат да помогнат кај индивидуални случаи

РЕФЕРЕНЦИ

1. AABB Extracorporeal Therapy Committee (1992) Guidelines for Therapeutic Hemapheresis: 1992–1993. American Association of Blood Banks, Bethesda
2. Aird, W.C., Edelberg, J.M., Weiler-Guettler, H., Simmons, W.W., Smith, T.W. & Rosenberg,

- R.D. (1997) Vascular bed-specific expression of an endothelial cell gene is programmed by the tissue microenvironment. *Journal of Cell Biology*, 138, 1117–1124
3. Allford, S.L., Harrison, P., Lawrie, A.S., Liesner, R., Mackie, I.J. & Machin, S.J. (2000) Von Willebrand factor-cleaving protease activity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 111, 1215–1222
 4. Anthony, M.T., Zeigler, Z.R., Lister, J., Raymond, J.M., Shaddock, R.K., Kramer, R.E., Gryn, J.F., Rintels, P.B., Besa, E.C., George, J.N., Silver, B., Joyce, R. & Bodensteiner, D. (1998) Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) antigen levels in primary TTP and secondary TTP post-bone marrow transplantation. *American Journal of Hematology*, 59, 9–14
 5. Antunes, I., Magina, S., Grango, E., Eliseo, A., Lemos, R., Barros, M.A. & Mesquita-Guimaraes, J. (1999) Haemolytic uraemic syndrome induced by Pentostatin in a patient with cutaneous T cell lymphoma. *Dermatology*, 198, 179–180
 6. Armstrong, G.D., Rowe, P.C., Goodyer, P., Orrbine, E., Klassen, T.P., Wells, G., Mackenzie, A., Lior, H., Blanchard, C., Auclair, F., Thompson, B., Rafter, D.J. & McLaine, P.N. (1995) A phase I study of chemically synthesized verotoxin (shiga-like toxin) PK-trisaccharide receptors attached to chromosorb for preventing hemolytic-uremic syndrome. *Journal of Infectious Diseases*, 171, 1042–1045
 7. Asada, Y., Sumiyoshi, A., Hayashi, T., Suzumiya, J. & Kaketani, K. (1985) Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thrombosis Research*, 38, 469–479
 8. Bast, D.J., Brunton, J.L., Karmali, M.A. & Richardson, S.E. (1997) Toxicity and immunogenicity of a Verotoxin 1 mutant with reduced globotriaryl ceramide receptor binding in rabbits. *Infection and Immunity*, 65, 2019–2028
 9. Bell, W.R., Braine, H.G., Ness, P.M. & Kickler, T.S. (1991) Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *New England Journal of Medicine*, 325, 398–403
 10. Bennet, C.L., Weinberg, P.D., Rozenberg-Ben-Dror, K., Yarnold, P.R., Kwaan, H.C. & Green, D. (1998) Thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with ticlopidine. *Annals of Internal Medicine*, 128, 541–544
 11. Bennet, C.L., Connors, J.M., Carwile, J.M., Moake, J.L., Bell, W.R., Tarantolo, S.R., McCarthy, L.J., Sarode, R., Hatfield, A.J., Michalets, E.L., Feldman, M.D., Davidson, C.J. & Tsai, H.-M. (2000) Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *New England Journal of Medicine*, 342, 1773–1777
 12. Berns, J.S., Kaplan, B.S., Mackow, R.C. & Hefter, L.G. (1992) Inherited hemolytic uremic syndrome in adults. *American Journal of Kidney Diseases*, 29, 331–334
 13. Bird, J.M., Cummins, D. & Machin, S.J. (1990) Cyclophosphamide for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet*, 336, 565–566
 14. Bobbio-Pallavicini, E., Porta, C., Centurioni, R., Gugliotta, L., Vianelli, N., Tacconi, F., Billio, A., Ascarì, E. & the Italian Cooperative Group for TTP (1994) Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. *European Journal of Haematology*, 52, 222–226
 15. Bobbio-Pallavicini, E., Gugliotta, L., Centurioni, R., Porta, C., Vianelli, N., Billio, A., Tacconi, F. & Ascarì, E. for the Italian Co-operative Group for TTP (1997) Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica*, 82, 429–435
 16. Bourke, B., Chan, V.L. & Sherman, P. (1998) *Campylobacter upsaliensis*: waiting in the wings. *Clinical Microbiology Reviews*, 11, 440–449
 17. Cabrera, G.R., Fortenberry, J.D., Warshaw, B.L., Chambliss, C.R., Butler, J.C. &

- Cooperstone, B.G. (1998) Haemolytic uraemic syndrome associated with invasive streptococcus pneumoniae infection. *Pediatrics*, 101, 699–703
18. Carter, A.O., Borczyk, A.A., Carlson, J.A., Harvey, B., Hockin, J.C., Karmali, M.A., Krishnan, C., Korn, D.A. & Lior, H. (1987) A severe outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 associated haemorrhagic colitis in a nursing home. *New England Journal of Medicine*, 24, 1496–1500
19. Chant, I., Milford, D. & Rose, P.E. (1994) Plasminogen activator inhibitor activity in diarrhoea associated haemolytic uraemic syndrome. *Quarterly Journal of Medicine*, 87, 737–740
20. Chintagumpala, M.M., Hurwitz, R.L., Moake, J.L., Mahoney, D.H. & Steuber, C.P. (1992) Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in infants with large Von Willebrand factor multimers during remission. *Journal of Paediatrics*, 120, 49–53
21. Cimolai, N., Morrison, B. & Carter, J. (1992) Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis associated haemolytic uraemic syndrome. *Paediatrics*, 90, 616–621
22. Cimolai, N., Basalyga, S., Mah, D.G., Morrison, B.J. & Carter, J.E. (1994) A continuing assessment of risk factors for the development of *Escherichia coli* O157:H7 associated haemolytic uraemic syndrome. *Clinical Nephrology*, 42, 85–89
23. Crowther, M.A., Heddle, N., Hayward, C.P.M., Warkentin, T. & Kelton, J.G. (1996) Splenectomy done during hematologic remission to prevent relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine*, 125, 294–296
24. Dent, J.A., Galbusera, M. & Ruggeri, Z.M. (1991) Heterogeneity of plasma Von Willebrand factor multimers resulting from proteolysis of the constituent subunit. *Journal of Clinical Investigation*, 88, 774–782
25. Drake, T.A., Cheng, J., Chang, A. & Taylor, Jr, F.B. (1993) Expression of tissue factor, thrombomodulin, and E-selectin in baboons with lethal *Escherichia coli* sepsis. *American Journal of Pathology*, 142, 1458–1470
26. Dundas, S. & Todd, A. (1999) The clinical management of *E. coli* O157 infection. *CPD Infection*, 1, 14–19
27. Dundas, S., Murphy, J., Soutar, R.L., Jones, G.A., Hutchinson, S.J. & Todd, W.T.A. (1999) Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet*, 354, 1327–1330
28. Dundas, S., Todd, W.T., Stewart, A.I., Murdoch, P.S., Chaudhuri, A.K. & Hutchinson, S.J. (2001) The central Scotland 1996 *Escherichia coli* O157 outbreak: predictors of haemolytic uraemic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura and death. *Clinical Infectious Diseases*, 33, 923–931
29. Evans, G., Llewelyn, C., Luddington, R., Baglin, T.P. & Williamson, L.M. (1999) Solvent/detergent fresh frozen plasma as primary treatment of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clinical and Laboratory Haematology*, 21, 119–123
30. Fang, J.S., Chen, J.B., Chen, W.T. & Hsu, K.T. (1999) Haemolytic uraemic syndrome in an adult male with *Aeromonas hydrophila* enterocolitis. *Nephrology, Dialysis and Transplantation*, 14, 439–440
31. Fujikawa, K., Suzuki, H., McMullen, B. & Chung, D. (2001) Purification of human Von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*, 98, 1662–1666
32. Fung, M.C., Storniolo, A.M., Nguyen, B., Arning, M., Brookfield, W. & Vigil, J. (1999) A review of haemolytic uraemic syndrome in patients with gemcitabine therapy. *Cancer*, 85, 2023–2032
33. Furlan, M., Robles, R. & Lammle, B. (1996) Partial purification and characterization of a

- protease from human plasma cleaving Von Willebrand factor to fragments produced by *in vivo* proteolysis. *Blood*, 87, 4223–4234
34. Furlan, M., Robles, R., Solenthaler, M., Wassmer, M., Sandoz, P. & Laˆmmle, B. (1997) Deficient activity of Von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 89, 3097–3103
 35. Gaddis, T.G., Guthrie, T.H.J., Drew, M.J., Sahud, M., Howe, R.B. & Mittelman, A. (1997) Treatment of plasma refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with protein A immunoabsorption. *American Journal of Hematology*, 55, 55–58
 36. Gasser, C., Gautier, E., Steck, A., Siebenmann, R.E. & Oechslin, R. (1955) Haˆmolytisch–uraˆmische syndrome: bilaterale nierendrinnennekrosen bei akuten erworbenen haˆmolytischen anaˆmien. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 85, 905–909
 37. Gerritsen, H.E., Robles, R., Laˆmmle, B. & Furlan, M. (2001) Partial amino acid sequence of purified Von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood*, 98, 1654–1661
 38. Gordon, L.I., Kwaan, H.C. & Rossi, E.C. (1987) Deleterious effects of platelet transfusions and recovery thrombocytosis in patients with thrombotic microangiopathy. *Seminars in Hematology*, 24, 194–201
 39. Grif, K., Dierich, M.P., Karch, H. & Allerberger, F. (1998) Strainspecific differences in the amount of Shiga toxin released from enterohemorrhagic *Eschericia coli* following exposure to sub inhibitory concentrations of antimicrobial agents. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 17, 761–766
 40. Hand, J.P., Lawlor, E.R., Yong, C.K.K. & Davis, J.H. (1998) Successful use of cyclosporin A in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 100, 597–599
 41. Harkness, D.R., Byrnes, J.J., Lian, E.C.-Y., Williams, W.D. & Hensley, G.T. (1981) Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of the American Medical Association*, 246, 1931–1933
 42. Harrison, C.N., Lawrie, A.S., Iqbal, A., Hunter, A. & Machin, S.J. (1996) Plasma exchange with solvent/detergent-treated plasma of resistant thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 94, 756–758
 43. Hayward, C.P.M., Sutton, D.M.C., Carter, Jr, W.H. Campbell, E.D. Scott, J.G. Francombe, W.H. Shumak K.H. & Baker M.A. (1994) Treatment outcomes in patients with adult thrombotic thrombocytopenic purpura–haemolytic syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 154, 982–987
 44. Hebert, P.C. Wells, G. Blajchman, M.A. Marshall, J. Martin, C. Pagliarello, G. Tweed, M. Schweitzer I. & Yetisir E. (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *New England Journal of Medicine*, 340, 409–417
 45. Hubel C.A. (1999) Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 222, 222–235
 46. Hunt, B. Laˆmmle, B. Haycock G. & Furlan M. (2001) Von Willebrand factor cleaving protease in childhood diarrhea associated haemolytic uraemic syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*, 85, 975–978
 47. Hunt B.J. & Jurd, K.M. (1998) Endothelial cell activation. *British Medical Journal*, 316, 1328–1329
 48. Karpman, D. Holmberg, L. Jirgaˆrd, L. & Lethagen, S. (1996) Increased platelet retention in familial recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney International*, 49, 190–199
 49. Karpman, D. Lethagen, S. Kristoffersson, A.C. Isaksson, C. & Holmberg, L. (1997)

- Von Willebrand factor mediates increased platelet retention in recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thrombosis and Haemostasis*, 78, 1456–1462
50. Katoh, M. & Shigematsu, H. (1999) Renal involvement of thrombotic thrombocytopenic purpura: special reference to the glomeruloid structures. *Pathology International*, 49, 638–642
51. Kovacs, M.J., Roddy, J., Gregoire, S., Cameron, W., Eidus, L. & Drouin, J. (1990) Thrombotic thrombocytopenic purpura following hemorrhagic colitis due to *Escherichia coli* O157:H7. *American Journal of Medicine*, 88, 177–179
52. Lingwood, C.A., Law, H., Richardson, S., Petric, M., Brunton, J.L., De Grandis, S. & Karmali, M. (1987) Glycolipid binding of purified and recombinant *E. coli* produced verotoxin in vitro. *Journal of Biological Chemistry*, 262, 8834–8839
53. Loof, A.H., van Vliet, H.H.D.M. & Kappers-Klunne, M.C. (2001) Low activity of Von Willebrand factor-cleaving protease is not restricted to patients suffering from thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 112, 1087–1088.
54. de Man, A.M., Smulders, Y.M., Roozendaal, K.J. & Frissen, P.H. (1997) HIV-related thrombotic thrombocytopenic purpura: report of two cases and a review of the literature. *Netherlands Journal of Medicine*, 51, 103–109
55. Mannucci, P.M., Canciani, M.T., Forza, I., Lussana, F., Lattuada, A. & Rossi, E. (2001) Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves Von Willebrand factor. *Blood*, 98, 2730–2735
56. Martinez, C., Mun'iz-Dí'az, E., Pastoret, C., Sanchez, I., Ramos, A., Ciendones, M., Montero, A. & Madoz, P. (2000) Experience with methylene blue virus-inactivated plasma in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Vox Sanguines*, 78, P224a
57. Mazzei, C., Pepkowitz, S., Klapper, E. & Goldfinger, D. (1998) Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a role for early vincristine administration. *Journal of Clinical Apheresis*, 13, 20–22
58. Milford, D.V., Taylor, C.M., Guttridge, B., Hall, S.M., Rowe, B. & Kleanthous, H. (1990) Haemolytic uraemic syndrome in the British Isles 1985–88: association with verotoxin producing *Escherichia coli*. Part I: Clinical and epidemiological aspects. *Archives of Disease in Childhood*, 65, 716–721
59. Moake, J.L., Byrnes, J.J., Troll, J.H., Rudy, C.K., Hong, S.L., Weinstein, M.J. & Colanino, N.M. (1985) Effects of fresh-frozen plasma and its cryosupernatant fraction on Von Willebrand factor multimeric forms in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 65, 1232–1236
60. Moake, J., Chintagumpala, M., Turner, N., McPherson, P., Nolasco, L., Steuber, C., Santiago-Borrero, P., Horowitz, M. & Pehta, J. (1994) Solvent/detergent-treated plasma suppresses shear-induced platelet aggregation and prevents episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 84, 490–497
61. Mokrzycki, M.H. & Kaplan, A.A. (1994) Therapeutic plasma exchange: complications and management. *American Journal of Kidney Diseases*, 23, 817–827
62. Molinari, E., Costamagna, L., Perotti, C., Isernia, P., Pagani, A. & Salvaneschi, L. (1993) Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: successful treatment by plasmapheresis with plasma cryosupernatant. *Haematologica*, 78, 389–392
63. Morrison, D.M., Tyrell, D.L. & Jewell, L.D. (1986) Colonic biopsy in verotoxin-induced hemorrhagic colitis and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *American Journal of Clinical Pathology*, 86, 108–112
64. Moschowitz, E. (1924) Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proceedings of the New York Pathological Society*, 24,

21–24

65. O'Connor, N.T.J., Bruce-Jones, P. & Hill, L.F. (1992) Vincristine therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*, 39, 234–236
66. Obrig, T.G., Moran, T.P. & Brown, J.E. (1987) The mode of action of Shiga toxin on peptide elongation of eukaryotic protein synthesis. *Biochemical Journal*, 244, 287–294
67. Oleksowicz, L., Bhagwati, N. & DeLeon-Fernandez, M. (1999) Deficient activity of Von Willebrand's factor-cleaving protease in patients with disseminated malignancies. *Cancer Research*, 59, 2244–2250
68. Pasquale, D., Vidhya, R., DaSilva, K., Tsan, M.-F., Lansing, L. & Chikkappa, G. (1998) Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: role of therapy with cyclosporine. *American Journal of Hematology*, 57, 57–61
69. Perotti, C., Torretta, L., Molinari, E. & Salvaneschi, L. (1996) Cryoprecipitate-poor plasma fraction (cryosupernatant) in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura at onset. A report of four cases. *Haematologica*, 81, 175–177
70. van der Plas, R.M., Schiphorst, M.E., Huizinga, E.G., Hene, R.J., Verdonck, L.F., Sixma, J.J. & Horowitz, M. (1999) Von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 93, 3798–3802
71. Reymond, D., Johnson, R.P., Karmali, M.A., Petric, M., Winkler, M., Johnson, S., Rahn, K., Renwick, S., Wilson, J., Clarke, R.C. & Spika, J. (1996) Neutralising antibodies to *Escherichia coli* Vero Cytotoxin 1 and antibodies to O157 lipopolysaccharide in healthy farm family members and urban residents. *Journal of Clinical Microbiology*, 34, 2053–2057
72. Rock, G., Kelton, J.G., Shumak, K.H., Buskard, N.A., Sutton, D.M.C., Benny, W.B. & members of the Canadian Apheresis Group (1998) Laboratory abnormalities in thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 103, 1031–1036
73. Rock, G.A., Shumak, K.H., Buskard, N.A., Blanchette, V.S., Kelton, J.G., Nair, R.C., Spasoff, R.A. & the Canadian Apheresis Group (1991) Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*, 325, 393–397
74. Rock, G., Shumak, K.H., Sutton, D.M.C., Buskard, N.A., Nair, R.C., Michelson, A.D. & members of the Canadian Apheresis Group (1996) Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 94, 383–386
75. Rose, M. & Eldor, A. (1987) High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura. Clinical study of 38 patients. *American Journal of Medicine*, 83, 437–444
76. Rosove, M.H., Ho, W.G. & Goldfinger, D. (1982) Ineffectiveness of aspirin and dipyridamole in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine*, 96, 27–33.
77. Ruggenenti, P. & Remuzzi, G. (1996) Malignant vascular disease of the kidney: nature of the lesions, mediators of disease progression, and the case for bilateral nephrectomy. *American Journal of Kidney Diseases*, 27, 459–475
78. Ruggenenti, P. & Remuzzi, G. (1998) Pathophysiology and management of thrombotic microangiopathy. *Journal of Nephrology*, 11, 300–310
79. Sagripanti, A., Carpi, A., Baicchi, U., Morganti, M., Rosaia, B., Nicolini, A. & Mittermayer, C. (1996) Plasmatic parameters of coagulation activation in thrombotic microangiopathy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 50, 357–362
80. Sarode, R., Gottschall, J.L., Aster, R.H. & McFarland, J.G. (1997) Thrombotic thrombocytopenic purpura: early and late responders. *American Journal of Hematology*,

- 54, 102–107. Schiebe, M., Hoffman, W., Belka & Bamberg, M. (1998) Mitomycin C-related haemolytic uraemic syndrome in cancer patients. *Anticancer Drugs*, 9, 433–435
81. Shumak, K.H., Rock, G.A., Nair, R.C. & the Canadian Apheresis Group (1995) Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine*, 122, 569–572
82. Strutz, F., Wieneke, U., Braess, J., Kaboth, U., Kneba, M., Rumpf, K.W., Grupp, C. & Müller, G.A. (1998) Treatment of relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide pulse therapy. *Nephrology, Dialysis and Transplantation*, 13, 1320–1321
83. Torok, T.J., Holman, R.C. & Chorba, T.L. (1995) Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States: analysis of national mortality data. *American Journal of Hematology*, 50, 84–90
84. Tsai, H.-M. (1996) Physiologic cleavage of Von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*, 87, 4235–4244
85. Tsai, H.-M. & Lian, E.C.-Y. (1998) Antibodies to Von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*, 339, 1585–1594.
86. Tsai, H.-M., Nagel, R.L. & Sussman, I.I. (1991) Subunit composition of plasma Von Willebrand factor multimers: evidence for a nonproteolytic mechanism resulting in apparent increase in proteolytic fragments. *Thrombosis Research*, 63, 179–188
87. Tsai, H.-M., Rice, L., Sarode, R., Chow, T.W. & Moake, J.L. (2000) Antibody inhibitors to Von Willebrand factor metalloproteinase and increased binding of Von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine*, 132, 794–799
88. Ucar, A., Fernandez, H.F., Byrnes, J.J., Lian, E.C. & Harrington, Jr, W.J. (1994) Thrombotic microangiopathy and retroviral infections: a 13-year experience. *American Journal of Hematology*, 45, 304–309
89. Udvardy, M. & Rak, K. (1990) Cyclophosphamide for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet*, 336, 1508–1509
90. Upshaw, J.D. (1978) Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*, 298, 1350–1352
91. Van Ojik, H., Biesma, D.W., Fijnheer, R., Hene´, R.J. & Lokhurst, H.M. (1997) Cyclosporine for thrombotic thrombocytopenic purpura after autologous bone marrow transplantation. *British Journal of Haematology*, 96, 641–643
92. Veyradier, A., Obert, B., Houllier, A., Meyer, D. & Girma, J.-P. (2001) Specific Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood*, 98, 1765–1772
93. Wada, H., Mori, Y., Shimura, M., Hiyoyama, K., Ioka, M., Nakasaki, T., Nishikawa, M., Nakano, M., Kumeda, K., Kaneko, T., Nakamura, S. & Shiku, H. (1998) Poor outcome in disseminated intravascular coagulation or thrombotic thrombocytopenic purpura patients with severe vascular endothelial cell injuries. *American Journal of Hematology*, 58, 189–194
94. Welborn, J.L., Emrick, P. & Acevedo, M. (1990) Rapid improvement of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine and plasmapheresis. *American Journal of Hematology*, 35, 18–21
95. White, G.E. & Fujiwara, K. (1986) Expression and intracellular distribution of stress fibres in aortic endothelium. *Journal of Cell Biology*, 103, 63–70
96. Wong, C.S., Jelacic, S., Habeeb, R.L., Watkins, S.L. & Tarr, P.I. (2000) The risk of

- the hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* 0157:H7 infections. *New England Journal of Medicine*, 342, 1930–1936
97. Zeigler, Z.R., Shaddock, R.K., Gryn, J.F., Rintels, P.B., George, J.N., Besa, E.C., Bodensteiner, D., Silver, B., Kramer, R.E. & the North America TTP Group (2001) Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Journal of Clinical Apheresis*, 16, 19–22
98. Zimmerman, T.S., Dent, J.A., Ruggeri, Z.M. & Nannini, L.H. (1986) Subunit composition of plasma Von Willebrand factor: cleavage is present in normal individuals, increased in IIA and IIB Von Willebrand disease, but minimal in variants with aberrant structure of individual oligomers (types IIC, IID and IIE). *Journal of Clinical Investigation*, 77, 947–951
99. Zoja, C., Corna, D., Farina, C., Sacchi, G., Lingwood, C., Doyle, M.P., Padhye, V.V., Abbate, M. & Remuzzi, G. (1992) Verotoxin glycoprotein receptors determine the localization of microangiopathic process in rabbits given verotoxin 1. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 120, 229–238
- 1. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *BJH*. 2003;120:556-574 (183 референци), февруари 2003, www.bshguidelines.com**
- 2. Упатството треба да се ажурира на една година**
- 3. Предвидено следно ажурирање до март 2006 година**

НЕНОЧ-SCHÖNLEIN ПУРПУРА

- ▶ Основни принципи
- ▶ Симптоми и знаци
- ▶ Диференцијална дијагноза
- ▶ Компликации
- ▶ Третман и следење
- ▶ Референци

ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ

- Да се исклучат тешки инфекции и хематолошки заболувања пред поставување на дијагнозата на Henoch-Schonlein пурпура

СИМПТОМИ И ЗНАЦИ

- Болеста најчесто се јавува кај деца од 2 до 10 години
- Папулите што создаваат петехии се јавуваат на долните екстремитети (Слика 1)
- Периартикуларен оток и болка се манифестира во колената, скочниот зглоб, а понекогаш во лакотниот зглоб и зглобот на дланката
- Абдоминалната болка е честа манифестација
- Микроскопската хематурија е чест наод во раниот стадиум на болеста и често ја потврдува дијагнозата со наод за нормален број тромбоцити
- Нефритис е ретка манифестација и се јавува во подоцните стадиуми на заболувањето

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- Помислете на друга болест ако:
 - Болниот има покачена температура над 38.5 оС
 - Серумско CRP над 20 mg/l или седиментација на еритроцити над 35 mm/h
 - Ако е намален бројот на тромбоцитите, присутна анемија или леукопенија
- Менингококната сепса предизвикува петехии и понекогаш и зглобни манифестации. Ако бројот на тромбоцитите е низок (< 100), болниот може да има и ИТП или друго хематолошко малигно заболување

КОМПЛИКАЦИИ

- Акутни компликации на заболувањето се интестинална интусисепција, мелена и ретко крвавење од други органи

ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ

- Болните без цревна симптоматологија и мелена треба да бидат на домашно лекување, а оние со абдоминална болка или мелена се упатуваат на болничко лекување

- Ако микроскопската хематурија продолжи да перзистира по акутната фаза на болеста, се земаат неколку примероци од урина во наредните 6 месеци. Консултирајте се со специјалист ако забележите протеинурија или симптоми на нефритис во овој период
- Ако иницијално постои бубрежно зафаќање и ако бубрежните симптоми се интензивни и во траење повеќе од еден месец, бубрежните параметри кај болниот треба доживотно да се следат поради опасноста од бубрежна инсуфициенција. Жените кои имале благи бубрежни симптоми во раниот стадиум на Henoch-Schönlein пурпура треба да бидат внимателно опсервирани во текот на бременоста и потоа

РЕФЕРЕНЦИ

1. Ronkainen J., Nuutinen M., Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002;360:666-670
2. Ilkka Kunnamo, Article ID: ebm00653 (032.053) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. **EBM-Guidelines, 12.8.2004, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира на една година**
3. **Предвидено следно ажурирање до август 2006 година**

СУПЕРФИЦИЈАЛНА ВЕНСКА ТРОМБОЗА

- ▶ Основни правила
- ▶ Предиспонирачки фактори
- ▶ Симптоми
- ▶ Третман
- ▶ Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Суперфицијалните венски тромбози се чести и најчесто бенигни состојби
- Ако клиничката слика не е јасна и постои сомнение за длабока венска тромбоза, доплер-ултрасонографското иследување овозможува да се потврди дијагнозата и да се исклучи можноста за длабока венска тромбоза
- Секоја прва епизода на суперфицијална венска тромбоза или доколку се знае основната причина за тромбозата, на пример траума, варикси или венска инсуфициенција, се третира симптоматски
- Во 5-10% од случаите длабоката венска тромбоза се јавува истовремено со суперфицијалната, и тоа на истиот или на другиот (!) екстремитет. Длабока венска тромбоза може да се развие и подоцна (неколку недели по дијагностицирањето на површинската тромбоза). Белодробниот емболизам е редок (околу 1%). Д-димерите не помагаат диференцијално дијагностички да се разграничи суперфицијалната

и длабоката венска тромбоза

- Ако венската тромбоза се повторува, индицирано е репарирање на суперфицијалните вени. Ако пациентот нема венска инсуфициенција, треба да се исклучи можноста за системска болест

ПРЕДИСПОНИРАЧКИ ФАКТОРИ

- Хронична венска инсуфициенција
- Површинска траума
- Интравенски инфузии или и.в. апликација на наркотици
- Бременост
- Коагулопатии (особено дефицит на протеини С и Ц)
- Хормон замесителна терапија
- Малигни неопластични болести, на пример:
 - Миелопролиферативни болести (полицитемија вера и есенцијална тромбоцитемија)
 - Мигрирачки тромбофлебит (кратко венско корито, често иницијално е блокирано во горните екстремитети, па таму е излекувано, а потоа се јавува повторно во друг дел) може да биде асоциран со гастроинтестинални карциноми
 - Колагенози, на пример
 - Behcet-ова болест
 - Вuerger-ова болест (односно тромбоангитис облитеранс) најчесто ги зафаќа малите и артериите со средна големина кај пушачите. Просечно, околу 1/3 од овие пациенти имаат и суперфицијални венски тромбози. Рекурентни суперфицијални венски тромбози кај млади луѓе што пушат најчесто сугерираат за Вuerger-ова болест

СИМПТОМИ

- Зафатената вена е болна, зоната околу неа е црвенкава, топла и потечена, со палпабилна резистентност. Пациентот може да има треска
- Понекогаш треба да поминат 2-6 недели за да се повлече воспалението, но тегобите од опструираната вена може да перзистираат и со месеци

ТРЕТМАН

- Симптоматски: ногата се држи подигната, пациентот носи компресивен чорап и става ладни облоги
- Аналгетици: болката обично се намалува за 3-5 дена, црвенилото и отокот исчезнуваат за 2-3 недели, период кога терапијата со НСАИЛ (не COX2 селективни) е корисна
- Доколку локално се мачка антикоагулантен крем, се забрзува лекувањето на суперфицијалната венска тромбоза
- Хируршки третман е индициран за рекурентни тромбофлебети на долните екстремитети кои се рефрактерни на конзервативна терапија. Доплер-ултрасонографија и/или консултација со специјалист е индицирана во акутните фази на следниве состојби:
- Ако тромбофлебитот се јави во горниот дел од бутот (зголемен е ризикот за длабока венска тромбоза)

- Тромбофлебит во регионот на vena saphena parva (листот на ногата) е предиспозиција за длабока венска тромбоза (поради можноста за перфорација на вените)
- Апликација на профилактични дози на нискомолекуларен хепарин е индицирана кај екстензивни флебити и за време на бременост. Третманот продолжува во текот на бременоста и 6 недели по породувањето
- Референци 1, 2

РЕФЕРЕНЦИ

1. Belcaro G, Nicolaidis AN, Errichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L., Venniker R. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized, controlled, follow-up study. *Angiology* 1999; 50(7):523-9
 2. Kalodiki E., Nicolaidis AN. Superficial thrombophlebitis and low-molecular-weight heparins. *Angiology* 2002 Nov-Dec;53(6):659-63
 3. Juha Sinisalo, Article ID: ebm00920 (005.035)© 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.
1. **EBM-Guidelines, 31.5.2004, www.ebm-guidelines.com**
 2. **Упатството треба да се ажурира на една година**
 3. **Предвидено следно ажурирање до мај 2006 година**

ДЛАБОКА ВЕНСКА ТРОМБОЗА (ДВТ)

- ▶ Цели
- ▶ Фактори на ризик за ДВТ
- ▶ Симптоми
- ▶ Дијагноза
- ▶ Упатства и насоки за постапување при случаи сомнителни за ДВТ
- ▶ Терапија
- ▶ Терапија според локацијата и времетраењето на тромбозата
- ▶ Терапија на крвање предизвикано со хепарин
- ▶ Прогноза
- ▶ Поврзани докази
- ▶ Референци

ЦЕЛИ

- Спречување белодробен емболизам и посттромботичен синдром
- Постапување сомнение за тромбоза кај пациенти со висок ризик
- Тестирањето за плазма D-димери може да биде изведено во примарното ниво на здравството, како прволиниски тест за исклучување на ДВТ. Доколку концентрацијата на D-димери е зголемена или постои клинички очигледна ДВТ, пациентот треба да биде преупатен на дијагностички „imaging“-испитувања
- Сомнителна ДВТ се потврдува со флебографија или со компресиона ултрасоног-

рафија

- За превенирање на ДВТ кај имобилизирани пациенти: мускулни вежби за потколеницата, еластични чорапи и, доколку е потребно, превентивна терапија со супкутан нискомолекуларен хепарин
- При потврдена дијагноза, ДВТ може да биде третирана во домашни услови или хоспитално во општа болница. Дистална длабока венска тромбоза на потколеницата не предизвикува емболуси и само околу 25% од тромбите стигнуваат до феморално ниво
- Идиопатска венска тромбоза може да биде знак на неоплазма

ФАКТОРИ НА РИЗИК ЗА ДЛАБОКА ВЕНСКА ТРОМБОЗА

- Имобилизација поради акутно заболување, особено доколку постои паралелно
- Нарушување на циркулацијата (на пример, срцева слабост, парализа, хирургија, инфекција, долг лет)
- Траума на долните екстремитети (особено фрактури кои се во гипсена имобилизација)
- Наследни или стекнати нарушувања на коагулацијата (секогаш треба да се поставува
- сомнение за ваква етиологија, ако не постои надворешна евидентна причина)
- Полицитемија, есенцијална тромбоцитоза
- Употреба на орални контрацептиви, хормонална заместителна терапија, особено кај пушачи
- Претходна венска тромбоза
- Бременост и постпартален период (6 недели), царски рез, возраст на мајката
- Карцином во активна фаза
- Централни венски катетри, често поставени во горен екстремитет

СИМПТОМИ

- Оток на целата нога или на потколеницата (за диференцијална дијагноза види под 1)
- Болна чувствителност или болка во мирување
- Болка во потколеницата при одење
- Паралелното постоење на болка, болна чувствителност и оток е силно сугестивно за ДВТ (59%). Секој знак сам за себе е индикатор за постоење на тромбоза само кај 11%-22% од случаите
- Често е сосема асимптоматска, особено кај пациенти врзани за кревет, кај кои првиот симптом може да биде белодробен емболизам. Кај пациенти со фрактура на колк, тромбозата често настанува само во феморалната и карличната регија
- Речиси половина од проксималните ДВТ се придружени со симптоматски или со асимптоматски белодробен емболизам

ДИЈАГНОЗА

- Веројатноста еден пациент да има ДВТ е условена од неговата/нејзината склоност кон тромботични епизоди и од тоа дали постои историја за претходна венска тромбоза
- Клинички наоди
 - Оток на скочниот зглоб и потколеницата; при тромбози на илијачната вена

- постои оток на целата нога
- Длабока болна чувствителност на потколеницата при палпација по должината на зафатената вена
- Позитивен Homan-ов знак (не секогаш, особено доколку пациентот мирува во легло)
- Покачена локална температура на кожата, споредено со другата нога, како и нагласени површни колатерални вени
- Доплер-ултрасонографско испитување (2) како помош во дијагностиката:
 - Нарушен или забавен проток во поплитеалната вена при компресија на потколеницата
 - Забавен проток во постериорната тибјална вена при отпуштање на компресијата
 - При тромбоза на илијачна вена постои отсуство на фазниот респираторен сигнал или ослабен звук на проток од феморалната вена кога се слуша во ципата
- За диференцијална дијагноза види под 1

УПАТСТВА И НАСОКИ ЗА ПОСТАПУВАЊЕ ПРИ СОМНЕНИЕ ЗА ДВТ

- Веројатноста за венска тромбоза може да биде проценета и пресметана, применувајќи ја подолу наведената листа на знаци и состојби. (Се дава 1 поен за секоја потврда на состојба која ја покачува веројатноста за ДВТ пред правењето испитувања. Доколку, од кои било други причини, е висока веројатноста за постоење друга дијагноза, а не ДВТ, одземете 2 поени од вкупниот збир)
 - Карцином кој се третира активно или метастазирал
 - Парализа или скорешна имобилизација на долен екстремитет
 - Мирување во легло подолго од 3 дена
 - Голем оперативен зафат во претходен период од 1 месец
 - Локална болна чувствителност на потколеницата или на натколеницата околу длабокото венско стебло. Ова е често индикацијата за упатување на пациентот, меѓутоа доколку е единствен знак, има слабо прогностичко (дијагностичко) значење за постоење на ДВТ
 - Разлика во обемот на потколениците поголема од 3 см
 - Изразена семејна predisпозиција (постоење историја на венска тромбоза најмалку кај двајца сродници од прв степен)
 - И покрај тоа што студиите кои го пресметуваат значењето на ризик-скорот не ги земаат предвид употребата на орални контрацептиви и личната историја за претходна ДВТ, по еден поен би можел да биде доделен за секој од овие фактори при клиничката адаптација на системот за скорирање
- Плазма D-димер тестот се употребува за исклучување на ДВТ (тестот е многу сензитивен, но не исто толку специфичен. Поради тоа, позитивниот резултат секогаш не потврдува постоење на тромбоза)
 - Доколку D-димер тестот е негативен кај пациент со низок ризик (0 поени за ризик), не се потребни натамошни испитувања (30). Во клиничката практика, негативниот D-димер тест е доволен и за исклучување на ДВТ кај пациенти кои имаат добиено само по 1 поен за ризик само за болна чувствителност при палпација на потколеницата или натколеницата
 - Доколку обата, првиот ултрасонографски резултат и тестот за D-димери во плазмата, се нормални кај пациент со повисок ризик, не е потребно повтору-

- вање на ултразвучното испитување
- Концентрацијата на D-димери може да биде зголемена и во текот на нормална бременост
- Почнување на терапија со нискомолекуларен хепарин е често дозволена само врз основа на сомнение. Какво било одложување во imaging-испитувањата не претставува дополнителен ризик за пациентот
- Компресионата ултрасонографија во овој момент се употребува како испитување во раната фаза (види 1). Методата е сензитивна (90%), особено при проксимални тромбози, меѓутоа е помалку сензитивна (50%) при дистални тромбози. Компресионата ултрасонографија ја заменува флебографијата, која, пак, е корисна за дијагностицирање на повторувани ДВТ
- Патолошки ултрасонографски наод претставува индикација за третман. Нормален резултат кај пациент со низок ризик (0 поени) исклучува постоење на венска тромбоза. Нормален резултат, заедно со постоење на позитивен D-димер тест кај пациент со умерен ризик (1-2 поени), налага потреба од повторено ултрасонографско испитување по 7 дена, а кај пациент со висок ризик (3 или повеќе поени) треба веднаш да се направи флебографија (3)
- Патолошки наод од флебографија (постојана неможност за венско исполнување најмалку во две проекции) претставува индикација за третман. Нормалниот резултат исклучува постоење на венска тромбоза

ТЕРАПИЈА

Основни правила

- Компресивен завој (види подолу)
- При проксимална тромбоза се препорачува рана имобилизација по неколкудневна терапија со хепарин
- Дисталната тромбоза, а често и проксималната, може да биде третирана хоспитално во општа болница, во домашни услови или со помош на регионална медицинска сестра или од страна на самиот пациент. Врз основа на индивидуалната ситуација, ординирачкиот лекар ќе определи каде треба да се изведува третманот. На пациентите со прекумерна тежина ќе им бидат потребни две инјекции поради неопходните високи дози. Слабите, потхранети пациенти, или пациентите со повеќе паралелни заболувања обично не се погодни за домашно згрижување. На пациентот треба да му се издадат писмени упатства за домашно згрижување
- Болничко лекување е индицирано доколку постои:
- Нагласен оток на целата нога
- Тромбоза над нивото на ципата
- Други паралелни заболувања кои бараат хоспитален третман
- Доколку терапијата се спроведува во домашни услови, треба да се обезбедат:
- Коректна техника на инјектирање и доза на медикаментот
- Соодветна контрола на антикоагулантната терапија
- Пациентот треба да поседува инструкции во врска со компресивните завои и еластичните чорапи
- Мониторирање на пациентот поради евентуални компликации (крвање, емболизам)

Третман во согласност со локацијата и траењето на тромбозата

- Висок, илеофеморален тромб, или тромб во горните екстремитети, кој настанал во последните 7 дена
- Во некои центри се употребува системска фибринолитичка терапија, слична на онаа што се ординира при миокарден инфаркт. Навидум, таа нуди предност поради намалување на шансите за настанување на посттромботичен синдром и поради одржување на венската проодност (**ннд-В**). Локалната фибринолитичка терапија се ординира преку внесување катетер во масата на тромбот. Успешноста на фибринолитичката терапија се мониторира со флебографија. Современата фибринолитичка терапија го употребува препаратот ткивен плазминоген активатор (ТРА). Времетраењето на третманот е 1-3 дена, а се цели да се минимизира времето поради ризикот од крвање
- Контраиндикациите за фибринолитичка терапија се исти како за миокарден инфаркт. Цел е да се намали ризикот од постфлебитичен синдром. Примената е лимитирана кај млади пациенти со свежи илеофеморални тромбози или со пулмонални емболии со потенцијал за негативни хемодинамски последици. Тотална лиза ретко се постигнува, бидејќи венските тромби често пати се долги и организирани
- Нискомолекуларниот хепарин (**ннд-А**) го замени и.в. хепарин. Истовремено започни и со третман со варфарин. Хепаринот се запира кога INR е во тераписки граници (обично 2.0-3.0), најмалку за 2 дена
- Индикацијата за тромбектомија е опасност за вијабилноста на ногата или намалувањето на тежината на постфлебитичен синдром
- Дистална тромбоза на нога или која било друга тромбоза постара од 7 дена
- Нискомолекуларен хепарин (на пример, dalteparin 200 IU/kg/дневно, enoxaparin 1.5 mg/kg/дневно ili 1 mg/kg двапати дневно) (**ннд-А**). Кај пациентите со зголемена тенденција за тромбози се препорачува протоколот кој се дава двапати дневно. Хепаринот се запира кога INR е во тераписки граници (обично 2.0-3.0), најмалку за 2 дена. Нема потреба третманот да се следи лабораториски ако хемостазата е уредна. Кај бремени жени и кај пациенти со ренална инсуфициенција, тромбофилија или хемофилија треба да се следи концентрацијата на активниот хепарин. Нискомолекуларниот хепарин е најмалку еднакво ефективен како стандардниот хепарин (**ннд-А**), а предизвикава помалку тромбоцитопении и парадоксални емболизми
- Истовремено започни и со третман со варфарин (види за орална антикоагулантна терапија) и продолжи според табела 1
- Бандажирај ја ногата од стапалото до горниот дел на бутот. Со бандажирана нога пациентот може да се движи
- Само 25% од нелекуваните дистални тромбози прогредираат до ниво на колело. Хепарин-варфарин терапијата се применува доколку нема контраиндикации за неа. Кај дисталните тромбози може да не се даде антикоагулантен третман; може да останат супклинички или да се појават додека ногата е имобилизирана со гипс
- За времетраењето на варфаринската терапија (види анекс: орална антикоагулантна терапија) и табела 1
- Превенција на длабока венска тромбоза (види за превенција на длабока венска тромбоза)

Табела 1. Времетраењето на антикоагулантната терапија се одредува индивидуално врз основа на претпоставениот успех од терапијата, другите заболувања и возраста на пациентот, а притоа одлучувачки фактор е ризикот за рецидив

ИНДИКАЦИИ	ТРАЕЊЕ НА ТЕРАПИЈАТА
Прва епизода на тромбоза и транзитoren или модифицирачки пре-диспонирачки фактор (хируршка интервенција, траума, мирување во кревет, естрогенска терапија)	3-6 месеци
Прва епизода на тромбоза без предиспонирачки фактор	Најмалку 6 месеци
Прва епизода на тромбоза кај пациенти со канцер, кардиолипински антитела, комбинирани коагулопатии, хомозиготи за фактор V Leiden или протромбинска генска мутација	Од 12 месеци до доживотно
Рецидивирачки тромбози без предиспонирачки фактор или асоцирани со зголемена коагулабилност на крвта	Доживотно

ТЕРАПИЈА НА КРВАВЕЊЕ ПРЕДИЗВИКАНО СО ХЕПАРИН

- Ако хепаринот предизвика тешко крвање, треба да се надополнат крвните де-ривати (свежа смрзната плазма, тромбоцити). Протамин се дава ако е користен нефракциониран хепарин. Протаминот не е ефективен како контрабаланс на актив-носта на нискомолекуларниот хепарин
- Кај еден процент од пациентите хепаринот предизвикува тромбоцитопенија (ХИТ), што претставува протомботична сосостојба

ПРОГНОЗА

- Ризикот за рецидив зависи примарно од основната причина и од можноста за не-јзина елиминација. Траењето на антикоагулантната терапија зависи од тежината на тромбозата и од можноста за рецидив. Кај идиопатските тромбози ризикот од рецидив е висок и третманот трае долго, понекогаш дури и доживотно. Рецидив во тек на доброприменето лекување оди во прилог на малигно заболување или антифосфолипиден синдром
- Состојбата на венските валвули е критична за процена на ризикот од постфлебитичен синдром. Антикоагулантната терапија го превенира рецидивот на тромбозата, но не ги заштитува валвулите. Од друга страна, рецидивот повеќе пати го зголемува ризикот од постфлебитичен синдром
- Екстензивна и особено висока локација (над ингвинум) на тромбозата се смета за ризик-фактор за постфлебитичен синдром и е индикација за фибринолитичка терапија за да се заштитат валвулите. Ова може да се постигне со локална фибринолитичка терапија што се администрира со катетеризација. Сепак, оваа терапија не е секогаш достапна и има несакани ефекти, па се прави процена индивидуално за секој пациент
- Компресијата со еластичен чорап го намалува ризикот од постфлебитичен син-дром и треба постојано да се носи а.
 - Ногата се бандажира со еластичен завој што почнува од стапалото, со најго-лем притисок во близина на скочниот зглоб кој нагоре се намалува. Завојот се носи две недели, деноноќно, и се менува во 2-3 дневни интервали. Потоа, погоден е компресивен чорап. Го намалува ризикот од постфлебитичен син-дром за околу 50 отсто. Се користи чорап висок до колена, најчесто со притисок од 2 класа. Чорапот се носи од 6 месеци до 2 години, понекогаш и константно

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Долготрајната антикоагулантна терапија по првата епизода на венски тромбоемболизам го намалува ризикот од рецидив без да ја зголеми значително инциденцата на хеморагични случки (**ннд-А**)
- Варфаринската терапија со конвенционален интензитет е поефективна од варфаринската терапија со помал интензитет во подолг временски интервал за превенција на рецидивирачки венски тромбоемболии. Протоколот со помалку интензивен варфарин не го намалува ризикот од клинички значајни крвавења (**ннд-В**)
- Додека се применува, третманот со антагонисти на витамин К го намалува ризикот од рецидивирачки венски тромбоемболии. Всушност, апсолутниот ризик од рецидивирање се намалува и со текот на времето, додека ризикот од мајорни крвавења останува (**ннд-А**)
- Нискомолекуларниот хепарин е еднакво ефективен и сигурен како и антагонистите на витамин К во долготрајниот третман на симптоматските венски тромбоемболизми (но, многу е поскап и бара супкутана администрација) (**ннд-В**)
- Бројот на несакани ефекти со нискомолекуларен хепарин (LMWH) за време на бременоста е мал (**ннд-С**)
- Инциденцата на клинички очигледниот венски тромбоемболизам кај ортопедските пациенти со негативна венографија при испис и без понатамошна фармаколошка профилакса е пониска од 2% (**ннд-В**)
- ELISA-методот е посензитивен од latex-тестот за Д-димери во дијагностицирањето на венските тромбоемболии (длабока венска тромбоза или белодробна емболија) (**ннд-С**)
- Третманот со LMWH еднаш дневно е еднакво ефективен и сигурен како и третманот со LMWH двапати дневно како иницијален третман за венските тромбоемболии (**ннд-А**)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J *ym*. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-1797
2. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996;335:1816-1828
3. Cogo A *ym*. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *BMJ* 1998;316:17-20
4. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-968209. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
5. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-981801. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
6. Anand SS, Wells PS, Hunt D., Brill-Edwards P., Cook D., Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis. *JAMA* 1998;279:1094-1099
7. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD001367. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
8. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-991717. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software
9. Van der Heijden JF, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-

- molecular weight hepari for venous thromboembolism. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD002001. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
10. Becker D., Philbrick J., Bachhuber T., Humphries J. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1996;156:939-946
 11. Ensom MH, Stephenson MD. Low-molecular weight heparins in pregnancy. *Pharmacotherapy* 1999;19:1013-1025
 12. Schraibman IG, Milne AA, Royle EM. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD003076. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
 13. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-988436. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
 14. Ng CM, Rivera JO. Meta-analysis of streptokinase in deep vein thrombosis. *Am J Health-System Pharmacy* 1998;55:1995-2001
 15. Van der Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA, Castro AA, Clark OAC, Atallah AN, Burihan E. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins (LMWH) versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD001100. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
 16. Leizorovicz A., Simonneau G., Decousus H., Boissel JP. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis—a meta-analysis. *BMJ* 1994;309:299-304
 17. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-948053. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
 18. Leizorovicz A. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis—an updated meta-analysis. *Drugs* 1996;52(suppl 7):30-37
 19. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-970245. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
 20. Martineau P, Tawil N. Low-molecular weight heparins in the treatment of deep-vein thrombosis. *Ann Pharmacother* 1998;32:588-601
 21. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980950. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
 22. Hirsh J., Siragusa S., Cosmi B., Ginsberg JS. Low molecular weight heparins (LMWH) in the treatment of patients with acute venous thromboembolism. *Thrombosis & Haemostasis* 1995;74:360-363
 23. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-963681. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
 24. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle R., Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999;130:800-809
 25. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-999249. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software
 26. Ricotta S., Iorio A., Parise P., Nenci GG, Agnelli G. Post discharge clinically overt venous thromboembolism in orthopaedic surgery patients with negative venography: an overview analysis. *Thromb Haemost* 1996;76:887-892
 27. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-973217. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software

28. Schweizer J., Kirch W., Koch R., Elix H., Hellner G., Forkmann L., Graf A. Short- and long-term results after thrombolytic treatment of deep venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(4):1336-43
29. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, Cynamon J., Labropoulos N., Haughton SH. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999;211(1):39-49
30. Kearon C., Ginsberg JS, Douketis J., Crowther M., Brill-Edwards P., Weitz JI, Hirsh J. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med* 2001;135:108–111
31. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21(16):1301-36
32. Plate G., Eklöf B., Norgren L., Ohlin P., Dahlström JA. Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis--10-year results of a prospective randomised study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14(5):367-74
33. Prandoni P ym. Long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1–7
34. Brandjes DPM ym. Randomized trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759–762
35. Editors, Article ID: ebm00108 (005.040) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. **EBM-Guidelines, 8.2.2005, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира на една година**
3. **Предвидено следно ажурирање до февруари 2006 година**

**МАЛИГНИ
ХЕМАТОЛОШКИ
ЗАБОЛУВАЊА**

ИНФЕКЦИИ КАЈ ИМУНОКОМПРОМИТИРАНИ ПАЦИЕНТИ И ПАЦИЕНТИ СО МАЛИГНИ БОЛЕСТИ

- Болести и лекови кои предизвикуваат имunosупресија
- Покачена температура кај имunosупримирани пациенти
- Причини за инфекции кај пациенти со малигни болести
- Инфекции кај пациенти со малигни болести без тешка гранулоцитопенија
- Превенција на бактериски инфекции кај неутропенични пациенти и пациенти кои се реципиенти на стем-клеточен трансплантат
- Herpes zoster
- Цитомегаловирус (CMV)
- Туберкулоза
- Pneumocystis carinii
- Фунгални инфекции
- Варичела и морбили
- Поврзани докази
- Референци

БОЛЕСТИ И ЛЕКОВИ КОИ ПРЕДИЗВИКУВААТ ИМУНОСУПРЕСИЈА

- Малигни хематолошки заболувања
- ХИВ-инфекција
- Вродени имунодефиценции (хипомагглобулинемија, оштетена фагоцитоза, нарушувања на клеточно посредуваниот имунитет)
- Трансплантација на органи
- Прематуритет (недоносеност)
- Цитотоксични лекови (вклучувајќи ги и азатиоприн и метотрексат, препишувани кај ревматоиден артритис)
- Циклоспорин, микофенолат, такролимус
- Преднизолон во доза поголема од 0.3мг/кг
- TNF (тумор некротизирачки фактор), алфа-инхибитори
- Антилимфоцитен глобулин
-

ПОКАЧЕНА ТЕМПЕРАТУРА КАЈ ИМУНОСУПРИМИРАНИ ПАЦИЕНТИ

- Веднаш треба да се одреди бројот на гранулоцитите во крвната слика. Ако бројот е поголем од $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и ако општата состојба на пациентот е добра, треба да се третира како нормален пациент со покачена температура. Ако бројот на гранулоцитите е под $1,0 \times 10^9/\text{л}$, пациентот треба да биде хоспитализиран и да се сомневаме на септична инфекција. Кај пациенти со тежок имунодефицит треба веднаш да се започне со емпирииска антибиотска терапија со широк спектар откако ќе се земат два примерока за хемокултура, бидејќи најчесто е тешко да се предвиди текот на заболувањето 12. Антибиотската терапија подоцна може да се промени кога ќе се добие резултатот од хемокултурите и антибиограмот
- Серумската концентрација на CRP вообичаено е висока кај имунокомпромитираните пациенти со бактериска инфекција, но може да биде нормален или речиси нормален во самиот почеток на болеста. Покачената телесна температура во тој случај е единствениот знак за инфекција кај неутропеничните пациенти, бидејќи и визуелните наоди се променети кај силно неутропеничните пациенти. Ако температурата се намали во текот на 12 часа и се одржи нормалното серумско ниво на CRP, речиси можеме да исклучиме постоење на сериозна бактериска инфекција
- Бројот на гранулоцитите е поважен од нивото на CRP при донесување одлука за прием во болница

ПРИЧИНИ ЗА ИНФЕКЦИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО МАЛИГНИ БОЛЕСТИ

- Неутропенија (по цитостатска терапија)
- Грам-негативни стапчести бактерии (ентеробактерии, *Pseudomonas*)
 - *Stafilococcus aureus*
 - *Staphylococcus epidermidis* (централен венски катетер)
 - Габи (*Candida species*)
 - Аспергилус (особено кај тешка неутропенија пролонгирана на неколку недели)
- Нарушувања на хуморалниот имунитет (мултипен миелом, хронична лимфоцитна леукемија)
 - Инкапсулирани бактерии (пневмококи, менингококи, хемофилус)
- Спленектомирани пациенти
 - Инкапсулирани бактерии (пневмококи, менингококи, хемофилус)
- Нарушувања на клеточно посредуваниот имунитет (ХИВ-инфекција, лимфоми, трансплантација на органи)
 - Микобактерии
 - Листериа
 - Салмонела
 - Херпес
 - Цитомегаловирус
 - Токсоплазма
 - *Pneumocystis carinii*
 - Криптококус
 - Кандида габички
 - Аспергилус мувли

ИНФЕКЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО МАЛИГНИ БОЛЕСТИ БЕЗ ТЕШКА ГРАНУЛОЦИТОПЕНИЈА

- Бројот на гранулоцитите е над $1.0 \times 10^9/\text{л}$
- Инфекциите често се здружени со опструкција, оштетување на природните бариери со тумор, инвазивни процедури и туморска некроза
- Вообичаени причинители се вирулентни бактерии
- Долготрајната хоспитализација ги експонира пациентите на колонизација со интестинални бактерии и со тоа ги експонира пациентите на тешки инфекции
- Инфекциите треба да бидат третирани како инфекции кај имunosупримирани хоспитализирани пациенти
- Локалната радиотерапија може да го зголеми ризикот од инфекција со оштетување на мукозната бариера по должината на гастроинтестиналниот тракт

ПРЕВЕНЦИЈА НА БАКТЕРИСКИ ИНФЕКЦИИ КАЈ НЕУТРОПЕНИЧНИ ПАЦИЕНТИ ИЛИ ПАЦИЕНТИ ТРЕТИРАНИ СО ТРАНСПЛАНТАЦИЈА НА МАТИЧНИ КЛЕТКИ

- Главен клуч во превенцијата на инфекции стекнати во болнички услови е задолжителното функционирање на болничката хигиена која ја превенира трансмисијата на инфекциите преку рацете. Уште поважно е да се скрати времетраењето на неутропенијата (леукоцитни фактори на раст)
- Иако профилактичкиот антимикробен третман во некои студии се покажало дека го редуцира појавувањето на бактериски инфекции, повеќето од експертите препорачуваат дека рутинската употреба на профилактички третман може да направи повеќе штета отколку корист 3,6 1

ХЕРПЕС ЗОСТЕР

- Третманот со ацикловир е индициран кај пациенти со малигни заболувања, со исклучок на случаите каде што поминале повеќе од три дена од појавата на првите везикули или неколку дена од појавата на нови кожни лезии
- Херпес зостер може да биде многу поагресивен и генерализиран кај пациентите со тежок имунодефицит (особено во тек на тешка неутропенија), поради што е важно да се започне антивирусната терапија (ацикловир или валацикловир) веднаш по појавата на првите везикули

ЦИТОМЕГАЛОВИРУС (CMV)

- CMV е значаен причинител на инфекции кај пациентите што се реципиенти на стем-клеточна трансплантација или трансплантација на орган. Вирусот може да се реактивира во текот на долготрајната имunosупресивна терапија кај пациентите кои се позитивни на CMV-антитела и тие кои што се CMV-негативни, но примаат трансплантат од донор со позитивни CMV-антитела. Кај овие пациенти треба да се даде профилактична терапија со ганцикловир или фоскарнет. Иницирањето на претходната терапија е базирана на следење на CMV-pp65 - антиген или CMV-DNA-PCR
- CMV-инфекцијата треба да се третира со ganciclovir, foscarnet или cidofovir
- Стапката на морталитет од CMV-пневмонија е особено висока. Таа се третира со антивирусни лекови во комбинација со интравенски имуноглобулини

ТУБЕРКУЛОЗА

- Да се запамети можноста за реактивација на туберкулоза кај имunosупримирани пациенти
- Профилактичен третман се спроведува ако:
 - Претходна туберкулоза не е третирана со хемотерапија
 - Туберкулозата е третирана пред 1970 година (пред времето на ефективна хемотераписка комбинација)
 - Пациентот како дете бил експониран на случај со пулмонална туберкулоза во фамилијата

PNEUMOCYSTIS CARINII

- Секундарна или примарна превенција е индицирана во согласност со причината за имunosупресија. Профилактични лекови се даваат кај сите пациенти кај кои се врши алогена стем-клеточна трансплантација и кај пациентите со ХИВ кои имаат ниво на CD 4 под $0.2 \times 10^9/\text{L}$
- Профилактичната терапија се состои од сулфатриметоприм, кој се дава три пати неделно, или од инхалација на пентамидин, кој се дава еднаш месечно. Профилактичната терапија продолжува шест месеци по алогена стем-клеточна трансплантација, дури и подолго ако пациентот прима и други потентно имunosупресивни лекови, на пример, кортикостероиди или циклоспорин. Кај пациентите со ХИВ профилаксата продолжува се додека нивото на CD 4 перманентно не се покачи над $0.2 \times 10^9/\text{L}$
- Лек на избор за третман на инфекцијата *Pneumocystis carinii* е интравенски сулфатриметоприм во големи дози. За алергични пациенти алтернативен лек е интравенски пентамидин. Кај тешки инфекции, на протоколот се додаваат кортикостероиди¹

ФУНГАЛНИ ИНФЕКЦИИ

- Во тек на пролонгирана и тешка неутропенија пациентите вообичаено добиваат емпириска антифунгална терапија, особено ако сè уште се фебрилни по три-петдневна терапија со широко спектрални антибактериски лекови. Лек на прв избор е амфотерицин Б. Денес имаме понови лекови што се толерираат подобро, на пример, липозомален амфотерицин Б², каспофунгин³ и вориконазол.⁴ Овие нови лекови покажуваат ефикасност најмалку еднаква со традиционалниот амфотерицин како емпириска антифунгална терапија, но нивната висока цена ја лимитира пошироката употреба. Флуконазолот во некои случаи може да биде соодветен за емпириска антифунгална терапија, но лошиот ефект кај фунгални инфекции предизвикани од мувли и зголемената резистенција кај габичките денес претставуваат проблем
- Показано е дека антифунгалната профилакса ги редуцира инфекциите на суперфицијалниот орофаринкс предизвикани од габи (**ннд-А**). Превенцијата на длабоки фунгални инфекции е најефективна кај пациентите третирани со алогена стем-клеточна трансплантација. Во согласност со денешните препораки, рутинска антифунгална профилакса е индицирана единствено за овие пациенти. Дозата на

1 Недостапно во Р. Македонија

2 Недостапно во Р. Македонија

3 Недостапно во Р. Македонија

4 Недостапно во Р. Македонија

флуконазол е 400 мг дневно. Екстензивна профилакса со флуконазол кај другите имунодефицитни пациенти може да доведе до покачена резистенција кај габичните соеви

ВАРИЧЕЛА И МОРБИЛИ

- Варишелата може да биде превенирана со администрација на варишела-зостер хиперимноглобулин во тек на три дена од експозицијата
- Морбилите можат да бидат превенирани со администрација на обичен имуноглобулин интрамускулно колку што е можно побрзо по експозицијата

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Профилактична терапија со интравенски амфотерицин В може да ја подобри прогнозата кај пациентите со малигна болест и неутропенија (**ннд-С**)
- Антифунгалната профилакса е најнефективна за превенција на орофарингеална кандидијаза кај пациенти со малигна болест (**ннд-А**)
- Постојат слаби докази дека апсорптивните лекови, како што е кетоназол, може да ја ерадираат оралната кандидијаза и тоа високи дози (50 мг) на парцијално апсорбируваниот лек клотримазол може да бидат поефикасни од ниските дози (10 мг) (**ннд-С**)
- Имипенем-циластатин е поефективен од бета-лактамските антибиотици за емпириски третман на фебрилни неутропенични пациенти (**ннд-С**)
- Профилаксата со флуорокинолони е ефективна за редуцирање на инциденцата на грам-негативната бактериемија кај гранулоцитопеничните пациенти. Додавањето грам-позитивна профилакса ја редуцира инциденцата на грам-позитивната бактериемија (**ннд-А**)
- Оралните антибиотици се прифатлива алтернатива за интравенските антибиотици во третман на фебрилната неутропенија кај пациенти со малигни болести со низок ризик за компликации (**ннд-А**)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Götzsche PC, Johansen HK. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD000026. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
2. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis or oral candidiasis for patients with cancer receiving chemotherapy (excluding head and neck cancer). The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD000978. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
3. Meunier F., Paesmans M., Autier P. Value of antifungal prophylaxis with antifungal drugs against oropharyngeal candidiasis in cancer patients. *Oncology–European Journal of Cancer* 1994;30B(3):pp196-199
4. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-940334. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
5. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. The Cochrane Database of Systematic

- Reviews, Cochrane Library number: CD001972. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
6. Deaney NB, Tate H. A meta-analysis of clinical studies of imipenem-cilastatin for empirically treating febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:975-986
 7. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-960905. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
 8. Cruciani M., Rampazzo R., Malena M., Lazzarini L., Todeschini G., Messori A., Concia E. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996;23:795-805
 9. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-961784. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
 10. Engels EA, Lau J., Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998;16:1179-1187
 11. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980478. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
 12. CDC guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and American society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:1-125.
 13. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:139-44
 14. EORTC. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989;86(6):668-72
 15. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *NEJM* 1992;326:845-51
 16. Hughes WT, Armstrong D., Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2002;34:730-51).
 17. Slavin MA, Osborne B., Adams R., et al. Efficacy and safety of fluconazole for fungal infections after marrow transplantation: a prospective, randomized, double-blind study: *J Infect Dis* 1995;171:1545-52.
 18. Juha Salonen, Article ID: ebm00003 (001.071) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. **EBM-Guidelines, 26.8.2004, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира на една година**
3. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година**

ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕКУВАЊЕ НА ИНФЕКЦИИ КАЈ СПЛЕНЕКТОМИРАНИ БОЛНИ

- › Општо
- › Вакцинации
- › Препораки за суспектни инфекции
- › Референци

ОПШТО

- Спленектомијата го зголемува ризикот од инфективни компликации во текот на целиот живот. Инфекциите се асоцирани со висок морталитет (до 60% при пневмококна септикемија)
- Најчести предизвикувачи на сериозни инфекции се инкапсулираните бактерии, пневмококите, *Haemophilus influenzae B* и менингококите
- Ризикот за инфекција е зголемен кај пациенти со спленична инсуфициенција, вклучувајќи ги и пациентите со српесто клеточна анемија, таласемија, есенцијална тромбоцитопенија, трансплантација на хематопоетски стем-клетки и лимфопрлиферативни заболувања

ВАКЦИНАЦИИ

- Отсуството на слезина не е контраиндикација за вакцинирање
- Пневмококна вакцина
 - Се препорачува за сите спленектомирани болни
 - Вакцинацијата се спроведува 2 недели пред спленектомијата
 - Бустер доза се дава на секои 5 години
- Вакцина за *Haemophilus influenzae B*
 - Се препорачува за пациенти кои не биле вакцинирани во детска возраст
 - Вакцината се дава само во еден наврат
- Менингококна вакцина
 - Вакцината не дава заштита за инфекции предизвикани од менингокок тип Б. Заштитата за менингокок А и Ц е краткотрајна. Според Британските препораки, менингококната вакцина им се дава на сите пациенти по спленектомија и пред патување во ендемски подрачја
- Вакцина против грип
 - Се спроведува секоја година, бидејќи го намалува ризикот од секундарни бактериски инфекции

ПРЕПОРАКИ ПРИ ПОЈАВА НА СУСПЕКТНИ ИНФЕКЦИИ

- Пациентите што се спленектомирани треба да го имаат нотирано тој податок кај матичниот лекар

- При појава на треска, температура или гадење болниот треба веднаш да побара медицинска помош
- Се препорачува третман со амоксицилин во траење од 5 дена
- При сериозни инфекции кај спленектомирани пациенти се препорачува парентерален пеницилин со претходно земање примерок од венска крв за микробиолошка потврда на предизвикувачот
- Луѓето што патуваат во ендемски подрачја за маларија треба да бидат информирани за зголемениот ризик од добивање тежок облик на маларија и треба да биде спроведена соодветна профилакса

РЕФЕРЕНЦИ

1. Working party of the British Committee for Standards in Hematology Clinical Hematology TASK Force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. BMJ 1996; 312: 430-4
 2. Juha Salonen, Article ID: emb00004 (001.072) @2005 Duodecim Medical Publications Ltd.
1. **EBM-Guidelines, 21.6.2004, www.ebm-guidelines.com**
 2. **Упатството треба да се ажурира на една година**
 3. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година**

АКУТНИ ЛЕУКЕМИИ КАЈ ВОЗРАСНИ

- ▶ Основни правила
- ▶ Дефиниција
- ▶ Епидемиологија
- ▶ Етиологија
- ▶ Дијагностички критериуми
- ▶ Диференцијална дијагноза
- ▶ Клиничка слика и лабораториски наоди
- ▶ Примарни иследувања
- ▶ Тек на болеста и прогноза
- ▶ Компликации
- ▶ Третман и следење
- ▶ Третман на акутна миелоидна леукемија
- ▶ Третман на акутна лимфобластна леукемија
- ▶ Категории на лекови кои се користат кај акутните леукемии
- ▶ Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Посомневај се на акутна леукемија кај пациенти со анемија, гранулоцитопенија, тромбоцитопенија асоцирана со системски симптоми, како што се инфекција и крвавење, особено мукозни крвавења
- Запомни дека не се среќаваат бласти во периферната крв кај околу 10 отсто од пациентите со леукемија. Дијагнозата за леукемија исклучиво се поставува врз основа на иследување на коскената срцевина

ДЕФИНИЦИЈА

- Акутната леукемија е хематолошка болест што се карактеризира со акумулација на бластни клетки во коскената срцевина, а во повеќето случаи и во периферната крв. Кај некои пациенти пропорцијата на матурни (но патолошки) клетки е значајна
- Леукемичните клетки ги инфилтрираат и другите органи

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Годишната инциденца е околу 3-4/100.000
- Инциденцата е околу 2/100.000 на возраст од 40 до 50 години. Потоа инциденцата расте до 15-20/100.000 до 75-годишна возраст
- Мажите почесто заболуваат од жените (инциденцата е повисока кај млади мажи отколку кај постари мажи)
- Околу 80 отсто од пациентите имаат акутна миелоидна леукемија (АМЛ), а 20 отсто имаат акутна лимфобластна леукемија (АЛЛ)

ЕТИОЛОГИЈА

- Етиологијата останува нејасна кај најголем број случаи
- Добро познати ризик-фактори се јонизирачкото зрачење, органските растворувачи (особено бензен) и некои цитотоксични медикаменти
- Секундарните леукемии кои се јавуваат по третман на други малигноми се сè почести и сочинуваат околу 10 проценти од сите леукемии
- Гореспоменатите фактори го зголемуваат ризикот за АМЛ повеќе во однос на АПЛ

ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИУМИ

- Главен критериум за акутна леукемија: бласти > 20% во коскената срцевина (препораката на новата WHO-класификација) или > 30% (стара FAB-класификација)
- Според новата WHO-класификација, АМЛ (вклучувајќи ги и суптиповите) сè уште се смета како посебна група болести. АПЛ е групирана заедно со лимфомите како „неоплазма на Б и Т-клеточните прекурзори“. АПЛ се разгледува овде, а лимфомите посебно во делот за нив
- Прецизната дијагноза во моментот се базира на традиционалната морфологија (крвна слика, аспирација и биопсија на коскена срцевина и биопсија кај лимфоми) и на цитохемијата, имунофенотипизацијата, хромозомските испитувања и молекуларно-биолошките студии
- Прелиминарни испитувања (испитување на коскената срцевина, биопсија) можат да се извршуваат во примарната здравствена заштита, но за да се координира дијагнозата, треба да се консултира хематолог и тоа во самиот почеток за да се испланира понатамошното дијагностицирање и лекување⁵
- АМЛ-поттипови (WHO-класификација)
 - АМЛ со стандардни хромозомски промени (4 поттипа)
 - АМЛ со миелодисплазија на неколку линии (2 поттипа)
 - Претходни типови, но асоцирани со терапија (3 поттипа)
 - АМЛ неklasифицирана (12 поттипа, според доминантните клеточни типови и степенот на зрелост)
- АПЛ-поттипови
 - Б-клеточни заболувања
 - Т-клеточни заболувања

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- АМЛ: миелодиспластичен синдром
- АПЛ: лимфобластен лимфом (кај лимфомот доминантниот тумор е надвор од коскената срцевина)

КЛИНИЧКА СЛИКА И ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Растечката леукемична клеточна популација ја нарушува нормалната хематопоеза
- Анемија, неутропенија, тромбоцитопенија и асоцирани системски симптоми, како што се инфекција и крвавење, особено мукозни крвавења
- Абнормални клетки во периферната крв (бласти) се најчестиот лабораториски

⁵ Системот на здравствена заштита во Р. Македонија налага сите дијагностички процедури да ги изведува специјалист-хематолог

наод. Повеќето од пациентите имаат леукоцитоза. Околу 10 отсто од пациентите немаат бласти во диференцијалната крвна слика. Дијагноза на леукемија може да се постави исклучиво врз основа на иследување на коскената срцевина

- Другите лабораториски тестови даваат неспецифични резултати

ПРИМАРНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Комплетна крвна слика, диференцијална крвна слика и иследување на коскена срцевина
- Примарните иследувања (вклучувајќи аспирација на коскена срцевина) мора да се направат за неколку дена кај пациенти со суспектна акутна леукемија. Дијагнозата и третманот се поставуваат соодветно на координацијата меѓу специјалистот и примарната заштита⁶
- Се прават иследувања и за одредување на стадиумот на болеста: ултрасонографија на стомакот и рендгенографија на белите дробови

ПРИРОДЕН ТЕК НА БОЛЕСТА И ПРОГНОЗА

- Доколку не се лекува, болеста е фулминантна и резултира со смрт во тек на неколку недели кај најголем број случаи
- Кај некои пациенти болеста прогредира бавно и очекувано преживување без третман е околу 1-2 години

Акутна миелоидна леукемија

- Ремисија се постигнува кај 50-80 отсто од пациентите. Прогнозата се влошува со возраста: ремисија се постигнува кај 55-80 отсто од пациентите под 60 години, но само кај 33-76 отсто од пациентите над 60 години. Средното траење на ремисијата е околу една година и средно очекувано преживување на пациентите со АМЛ е околу 2 години
- Околу 20-40 проценти од пациентите со АМЛ се излекуваат со хемиотерапија

Акутна лимфобластна леукемија

- Средната возраст на пациентите е помала во однос на АМЛ
- Ремисија се постигнува во 70-90 отсто од пациентите и средното траење на ремисијата е 18-24 месеци. Долготрајни ремисии се постигнуваат кај 20-40 отсто од пациентите
- Прогнозата е сигнификантно подобра кај пациенти третирани со алогена трансплантација

КОМПЛИКАЦИИ

- Инфекции
- Крвавење
- Невролеукемија
- Компликации од хемиотерапија

⁶ Недостапно во Р. Македонија, освен на ниво на терцијарна здравствена заштита (супспецијалист-хематолог)

ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ

- Повеќето пациенти се третираат со интензивна комбинирана хемиотерапија. Терапијата се планира индивидуално, соодветно на ризикот од морталитет за секој поединечен случај
- Цели на терапијата се:
 - Брзо воспоставување на нормалната хематопоеза (индукциона терапија)
 - Превенција од формирање резистентна леукемична клеточна популација (индукциона терапија)
 - Да се елиминираат жаришта што не се достигнати на хемиотерапијата (на пример, радиотерапија на централниот нервен систем)
 - Превенција од создавање мултипла резистенција кон лекови (консолидациона терапија која следува по ремисијата)
- Централни лекови во третман на АМЛ се cytarabine и antracyclines. Кај АПЛ комбинацијата секогаш вклучува *vinca alkaloid* и *predniso(lo)ne* (**ннд-А**)
- Алогена стем-клеточна трансплантација се прави кај пациенти под 40-50 години, особено доколку прогнозата на типот на болеста е лоша (**ннд-А**). Автологна стем-клеточна трансплантација, исто така, се користи како додатен третман (**ннд-Ц**), иако овој вид третман сè уште не е целосно етаблиран
- Профилаксата на централниот нервен систем е етаблиран третман кај АПЛ
- Третманот се изведува во специјализирани центри. Помалку интензивни третмани може да бидат индицирани кај многу стари пациенти и кај пациенти кои се несоодветни за интензивна хемиотерапија
- Супортивен третман на акутните леукемии е задолжителен. Најважни компоненти се крвни продукти и третман на инфекции
- Палијативен третман кај пациенти со акутна леукемија може да се спроведува кај матичен лекар во координација со хематолог. Често е потребен хоспитален кревет дури и за палијативна нега

ТРЕТМАН НА АКУТНА МИЕЛОБЛАСТНА ЛЕУКЕМИЈА

Преглед на терапевски опции

- Успешниот третман на акутна миелобластна леукемија (АМЛ) бара контрола на коскената срцевина и на системската болест, како и специфичен третман на засегањето на централниот нервен систем (ЦНС), доколку е присутно. Темел на оваа стратегија претставува системската администрација на комбинирана хемотерапија. Бидејќи само 5 отсто од пациентите со АМЛ развиваат зафаќање на ЦНС, профилатички третман не е индициран
- Третманот е поделен во 2 фази:
 - Индукција (за постигнување ремисија) и
 - Постремисиона терапија (за одржување на ремисијата)
- Терапијата на одржување за АМЛ порано била администрирана во тек на повеќе години, но повеќе не се вклучува во повеќето современи терапевски клинички студии во САД (види го поглавјето за адултна АМЛ во ремисија)
- Други студии користеле поинтензивна консолидациона терапија администрирана во краток временски период, по што третманот бил прекинат
- Консолидационата терапија се чини дека е ефективна кога се дава или веднаш по постигнување ремисија или кога се дава одложено по 9 месеци

- Миелосупресијата е очекувана последица и од леукемијата и од хемотерапијата, поради што пациентите мора да бидат внимателно мониторираани во текот на терапијата
- Неопходно е да биде овозможена супортивна хематолошка терапија, во смисла на повеќекратни трансфузии на крв и крвни деривати, вклучувајќи и трансфузии на тромбоцитна маса, како и третман на инфективните компликации
- Рандомизирани студии покажале слични резултати кај пациенти кои примале **профилактички трансфузии на тромбоцитна маса** при ниво на тромбоцити од 10.000/мм³ отколку при ниво на тромбоцити од 20.000/мм³. Инциденцата на ало-имунизација со тромбоцити била слична кај групите пациенти рандомизирани да примат:
 - тромбоцитни концентрати од случајни дарители;
 - филтрирани тромбоцитни концентрати од случајни дарители;
 - тромбоцитни концентрати од случајни дарители озрачени со Б ултравиолетно светло или
 - филтрирани тромбоцити добиени со афереза од единични случајни дарители
- Проучувани се факторите на раст, на пример, гранулоцитен стимулирачки фактор на раст (G-CSF) и гранулоцитно-макрофаген стимулирачки фактор (GM-CSF), со цел да се скрати периодот на гранулоцитопенија асоциран со терапијата
 - Ако се употребат, овие агенси се администрираат по комплетирање на индукционата терапија
- Предмет на активното клиничко истражување е администрацијата на GM-CSF или други миелоидни фактори на раст пред индукционата терапија или за време на неа, со цел да се засили ефектот на цитотоксичната терапија преку враќање на леукемичните бласти во клеточниот циклус
 - Една рандомизирана студија за GM-CSF за време на конвенционална индукциона и консолидациона терапија не покажала разлика во исходот помеѓу пациенти кои примиле GM-CSF и оние што не примиле фактор на раст (**ннд-В**)
 - Во спротивно, една слична рандомизирана плацебо-контролирана студија со GM-CSF priming кај пациенти со АМЛ на возраст од 55 до 75 години покажала подобро преживување без присуство на болест во групата која примала GM-CSF (средното преживување без присуство на болест кај пациентите кои постигнале комплетна ремисија изнесувало 23 месеци наспроти 11 месеци; 2-годишното преживување без присуство на болест изнесувало 48% наспроти 21%), со тренд кон подобрување на вкупното преживување (2-годишното преживување изнесувало 39% наспроти 27%, $p = 0.082$) за пациенти на возраст од 55 до 64 години (**ннд-В**)

Нелекувана адултна акутна миелобластна леукемија

- Нелекуваната акутна миелобластна леукемија кај возрасни (адултна АМЛ) е дефинирана како новодијагностицирана леукемија која не е претходно третирана
- Пациентот ги пројавува следниве карактеристики:
 - Патолошка коскена срцевина со најмалку 20% инфилтрација со бласти
 - Знаци и симптоми на болеста, вообичаено придружени со абнормален број леукоцити и варијабилни вредности на хемоглобин/хематокрит и број на тромбоцити
- Протокол од два медикаменти кој се состои од **daunorubicin даден заедно со cytarabine** ќе резултира со комплетен одговор кај приближно 65 отсто од случаите

- Некои лекари додаваат во овој протокол трет медикамент, thioguanine, иако постојат многу малку докази дека овој 3-медикаментен протокол е подобра терапија
- Една студија сугерира дека додавањето etoposide во текот на индукционата терапија може да го подобри траењето на ремисијата
- Се чини дека idarubicin е поефикасен отколку daunorubicin, иако дозите на idarubicin и на daunorubicin може да не бидат секогаш еквивалентни
- Не е забележана сигнификантна разлика во дејството помеѓу daunorubicin и mitoxantrone
- Улогата на високи дози cytarabine во индукционата терапија е контроверзна
- Една анализа на група пациенти со комплексни цитогенетски абнормалности третирани во една рандомизирана мултицентрична студија во Германија покажа подобрување на степенот на комплетна ремисија со минимално подобрување во преживувањето без настани (CR 56% VS 23%, $p = 0.04$; средното преживување без настани 1 VS 2 месеца, $p = 0.04$) (ннд-В)
- АМЛ што произлегува од миелодисплазија или како секундарна појава по претходна цитотоксична хемотерапија има понизок степен на ремисија отколку де пово АМЛ
 - Една ретроспективна анализа на пациенти подложени на **алогена трансплантација на коскена срцевина поради секундарна АМЛ** покажала дека долготрајното преживување кај овие пациенти било идентично независно од тоа дали пациентите примиле индукциона терапија (преживувањето без присуство на болест изнесувало приближно 20%)
 - Овие податоци сугерираат дека пациентите со секундарна АМЛ може да бидат третирани иницијално со алогена трансплантација на коскена срцевина доколку целокупниот статус е соодветен, на тој начин поштедувајќи ги пациентите од додатни токсични ефекти од индукционата хемотерапија (**ннд-D**)
- **Супортивната терапија** во текот на индукционата терапија треба рутински да вклучува:
 - Трансфузија на еритроцити и тромбоцитна маса кога е индицирано
 - Емпириски широк спектар на антимикуробна терапија е апсолутна потреба кај фебрилни пациенти кои се изразено неутропенични
 - За сите пациенти се неопходни внимателни инструкции за одржување лична хигиена, грижа за забалото, како и за препознавање на раните знаци на инфекција
 - Мерки за изолација (вклучително и филтрирање на воздухот, стерилна храна, како и стерилизација на цревната флора) не се рутински индицирани, но може да бидат од полза кај трансплантирани пациенти
 - Брза аблација на коскената срцевина со поскора нејзина регенерација го намалува морбидитетот и морталитетот
 - Трансфузии на леукоцити можат да бидат корисни кај селектирани пациенти со апластична коскена срцевина и сериозни инфекции кои не реагираат на антибиотици
 - Профилактична орална администрација на антибиотици може да биде индицирана кај пациенти со очекувана пролонгирана изразита гранулоцитопенија ($< 100/\text{mm}^3$ во тек на 2 недели)
 - Во рандомизирани студии се покажало дека norfloxacin и ciprofloxacin ја намалуваат инциденцата на инфекции со грам-негативни микроорганизми, како и периодот до првата фебрилна епизода

- Комбинацијата од ofloxacin и rifampin се покажала супериорна во однос на norfloxacin во намалувањето на инциденцата на документирана гранулоцитопенична инфекција. Кај ваквите пациенти од полза се сериски хемокултури за детектирање присутни или стекнати резистентни микроорганизми
- Особено внимание треба да се обрне на индукционата **терапија за акутна промиелоцитна леукемија (ПМЛ)**
 - Денес е добро познато дека орална администрација на третиноин (all-trans-retinoic acid (ATRA)); 45mg/m² - 2/ден) може да индуцира ремисија кај 70-90% од пациентите со М3 АМЛ
 - ATRA не е ефикасна кај пациенти со АМЛ кои личат морфолошки на тип М3, но немаат докажана цитогенетска абнормалност t(15;17) или типично PML-RAR α генско преуредување
 - ATRA индуцира терминална диференцијација на леукемиските клетки, проследена со обновување на неклоналната хематопоеза
 - Администрација на ATRA доведува до брза корекција на коагулопатијата кај повеќето пациенти и не е потребна администрација на хепарин кај пациенти што примаат ATRA
 - Рандомизирани студии не покажале редукција на морбидитетот и морталитетот при индукција со ATRA споредено со индукција со хемотерапија
 - Администрација на ATRA може да доведе до хиперлеукоцитоза и до еден синдром на респираторен дистрес, сега познат како синдром на ретиноична киселина
 - Брзото препознавање на синдромот и агресивната администрација на кортикостероиди можат да спречат тежок респираторен дистрес
- Оптимално справување со хиперлеукоцитозата индуцирана од ATRA не е установено ниту, пак, е установен оптимален протокол за третирање на пациентите по индукција на ремисија со ATRA
 - Две големи кооперативни студии демонстрирале статистички сигнификантна предност во преживувањето без појава на релапс и во целокупното преживување кај пациенти со М3 АМЛ кои примиле ATRA во одреден период во текот на нивниот антилеукемиски третман
 - Една рандомизирана студија покажала дека степенот на релапс бил редуциран кај пациенти третирани конкомитантно со ATRA и хемотерапија споредено со пациентите кои примиле индукциона терапија со ATRA, а потоа следувала хемотерапија аплицирана во ремисија на болеста (релативен ризик - RR од релапс по две години, 0.041, p = 0.04) (ннд- B)
 - Истата студија покажала поволен ефект кај преживувањето без присуство на болест од терапијата на одржување, која се состоела од 6-меркаптопурина и methotrexate (RR од релапс, 0.41), интермитентно ATRA (RR од релапс, 0.62), или комбинација од сите три медикаменти
 - Употребата на 6-меркаптопурина и methotrexate придонела за подобрување на вкупното преживување (RR за релапс, 0.36, p = 0.0057)
 - Две конкурентни клинички студии водени одвоено во Италија и во Шпанија спровеле протокол кој опфаќа ATRA и anthracycline во индукцијата проследено со 3 циклуси на консолидација и терапија на одржување. Овие два терапевски протоколи се разликувале единствено во додатокот на неантрациклински медикаменти во текот на консолидационата терпија кај италијанската студија; дозите на anthracycline биле идентични кај двете студии. Суштествено идентичното преживување без

појава на релапс сугерира дека неантрациклинските лекови (cytarabine, etoposide и 6-thioguanine) веројатно не придонесуваат значајно во терапискиот исход кај пациентите со акутна промиелоцитна леукемија што примиле индукциона терапија со ATRA и anthracycline (ннд-D)

- Присуството на специфичниот фузиониран транскрипт PML-RAR α (мерен во коскената срцевина со PCR кај пациенти што постигнале комплетна ремисија) може да упати на пациентите со ризик за ран релапс
- Еден ретроспективен преглед на рандомизирани студии од Southwest Oncology Group сугерира дека интензитетот на дозата на daunorubicin администриран во индукционата и во консолидационата хемотерапија може сигнификантно да влијае на степенот на ремисија, на преживувањето без присуство на болест и на вкупното преживување кај пациенти со М3 АМЛ
- Иако повеќето пациенти денес добиваат ATRA во својата индукциона терапија, за пациентите кои не ја примиле е потребно внимателно третирање на коагулопатијата
 - Коагулационите нарушувања се ретко проблем кај пациенти кои примаат индукција со ATRA и хемотерапија
 - Оваа коагулопатија може да доведе до катастрофално интракранијално крвавење, но може добро да се контролира со нискодозна хепаринска инфузија или агресивна супституциона терапија со тромболитни трансфузии и препарати од фактори на коагулација
- Долготрајното следење на 30 пациенти со АМЛ во ремисија во тек на најмалку 10 години покажало инциденца од 13% на секундарни малигни заболувања. Од 31 жена со долго преживување со АМЛ или со акутна лимфобластна леукемија помлади од 40 години, 26 имале повторно менструален циклус по завршување на хемотерапијата. Меѓу 36 живи потомци на овие долго преживувачки мајки се појавиле само 2 конгенитални проблема

Стандардни тераписки опции за индукциона терапија

- Една од следниве еквивалентни комбинации на хемотераписки протоколи:
 - Индукциона терапија со интензивни дози cytarabine
 - Cytarabine + daunorubicin
 - Cytarabine + idarubicin
 - Cytarabine + daunorubicin + thioguanine
 - Mitoxantrone + etoposide
- Третман на леукемија во централниот нервен систем, ако е присутна:
 - Интратекална апликација на cytarabine или methotrexate
- Клинички студии

Адултна акутна миелобластна леукемија во ремисија

- Адултната АМЛ во ремисија е **дефинирана** со наод на нормална периферна крвна слика и нормоцелуларна коскена срцевина со помалку од 5% бласти во неа, како и:
 - Отсуство на знаци и симптоми на болеста
 - Не постојат ниту знаци и симптоми за леукемиско зафаќање на централниот нервен систем ниту, пак, друга екстрамедуларна инфилтрација
- Иако постојат известувања за пациенти кои имале долго преживување без присус-

тво на болест или дури и излекување само по еден циклус хемотерапија, сепак, **постремисионата терапија** е секогаш индицирана во куративни цели

- Во една мала рандомизирана студија водена од Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), сите пациенти кои не примиле постремисиона терапија имале релапс по краток временски период на постигнатата комплетна ремисија
- Современите пристапи во постремисионата терапија вклучуваат краткотрајна, релативно интензивна хемотерапија со протоколи базирани на cytarabine:
 - Слични на стандардните индукциони клинички студии (консолидациона хемотерапија):
 - Консолидациона хемотерапија со поинтензивни дози cytarabine
 - Високодозна хемотерапија или хеморадиотерапија со автологна трансплантација на коскена срцевина
 - Високодозна миелоабластивна терапија со алогена трансплантација на коскена срцевина
- Додека постарите студии вклучуваат подолготрајна терапија со пониски дози (терапија на одржување), не постои убедлив доказ кај АМЛ дека терапијата на одржување овозможува продолжено преживување без присуство на болест над еден краток временски период. Сепак, некои тековни клинички студии и некои поагресивни протоколи вклучуваат и ваква терапија на одржување
- **Консолидационата терапија која се базира на протоколи со cytarabine**, а не опфаќа трансплантација на коскена срцевина, бележи стапка на смртност која е поврзана со терапијата која вообичаено изнесува помалку од 10%-20%, а стапките на преживување без присуство на болест се движат од 20% до 50%
 - Една голема рандомизирана студија, која споредувала 3 различни консолидациони протоколи базирани на cytarabine, покажала јасен поволен ефект на преживување кај пациенти помлади од 60 години кои примиле високи дози cytarabine
 - Интензифицирањето на дозите на cytarabine или, пак, на траењето на консолидационата хемотерапија при користење на конвенционалните дози cytarabine не покажало подобри резултати во преживувањето без присуство на болест или, пак, во вкупното преживување кај пациенти на возраст од 60 години или постари
 - Траењето на консолидационата терапија изнесувало од 1 циклус до 4 или повеќе циклуси. Оптималните дози, протоколите или, пак, траењето на консолидационата хемотерапија не биле одредени
 - Поради тоа, за процена на овој проблем пациентите со АМЛ би требало да бидат вклучени во големи клинички студии во институции кои третираат голем број такви пациенти
- **Хемотерапијата базирана на интензивни дози cytarabine** може да биде комплицирана со сериозни невролошки и/или пулмонални токсични ефекти и би требало да се дава од лекари кои имаат искуство со овие протоколи и во центри кои се соодветно опремени да се справат со потенцијалните компликации
 - Во една ретроспективна анализа од 256 пациенти кои примиле болус на високи дози cytarabine во една институција е увидено дека најмоќен предиктор на невротоксичниот ефект на cytarabine била реналната инсуфициенција
 - Инциденцата на невротоксичност била сигнификантно повисока кај пациентите кои биле третирани со дози 3g/m² /doza двапати дневно компарирано со пациенти кои примале 2g/m² - 2/doza
- **Алогената трансплантација на коскена срцевина** резултира со најниска инциденца на леукемиски релапс, дури и кога се споредува со трансплантација на

коскена срцевина од идентичен близнак (сингенична трансплантација на коскена срцевина). Ова доведе до концептот на еден имунолошки ефект познат како graft-versus-leukemia ефект, слично на (и поврзано со) graft-versus-host болеста

- **Примената на алогената трансплантација на коскена срцевина како примарна постремисиона терапија** сè уште е во развој, делумно поради зголемениот морбидитет и морталитет предизвикан од:
 - Graft-versus-host болест
 - Венооклузивна болест на црниот дроб и
 - Интерстицијален пневмонитис
- Стапките на преживувањето без присуство на болест по алогена трансплантација на коскена срцевина во првата комплетна ремисија се движат од 45% до 60%
- Примената на алогена трансплантација на коскена срцевина како примарна постремисиона терапија е ограничена со потребата од постоење на ХЛА-идентичен сиблинг-донор, како и од зголемениот морталитет од самата трансплантација кај пациенти постари од 50 години
- Морталитетот од алогена трансплантација на коскена срцевина од ХЛА-идентичен сиблинг-донор се движи од 20% до 40%, во зависност од различни серии
- Употребата на идентични, несродни дарители за алогена трансплантација на коскена срцевина била евалуирана од многу центри, но покажала исклучително висока стапка на смртност поврзана со терапијата, со стапки на преживување без присуство на болест кои изнесувале помалку од 35%
- Ретроспективната анализа на податоците од The International Bone Marrow Transplant Registry сугерира дека консолидационата терапија со алогена трансплантација на коскена срцевина од ХЛА-идентичен сиблинг во првата ремисија не доведува до значајно подобрување во преживувањето без присуство на болест, ниту во вкупното преживување (нд-Д)
- Автологната трансплантација на коскена срцевина кај пациенти со АМЛ во прва ремисија покажува стапки на преживување без присуство на болест што се движат од 35% до 50%
- Автологната трансплантација на коскена срцевина дала излекување на една мала пропорција на пациенти во втора ремисија. Стапките на морталитет поврзан со терапијата кај пациенти кај кои е направена автологна трансплантација на периферни матични клетки или на коскена срцевина се движат од 10% до 20%
- Постојаните контроверзии опфаќаат прашања на оптималниот тајминг за автологна трансплантација на матични клетки, дали таа треба да следува по претходна консолидациона хемотерапија, како и улогата на ex vivo третманот на графтоот со хемотерапија, како што се 4-hydroperoxycyclophosphamide (4-НС) или mafosphamide, или моноклонални антитела, како anti-CD33
- Употребата на прочистена коскена срцевина покажува задоцнето хематопоеско закрепнување; меѓутоа, повеќето студии кои користат графт од непрочистена коскена срцевина имале вклучено неколку циклуси на консолидациона терапија и е можно да вклучиле и пациенти кои биле веќе излекувани од леукемија
- Во една проспективна студија на пациенти со АМЛ во прва ремисија истражувачите од City of Hope третирале пациенти со еден циклус консолидациона терапија со високи дози cytarabine, по што следувала автологна трансплантација на непрочистена коскена срцевина со претходна подготвителна терапија со ирадијација на целото тело, etoposide и cyclophosphamide. Во една intent-to-treat анализа, актуарелното преживување без присуство на болест изнесувало приближно 50%, што е компарабилно со другите известувања од високодозна консолидациона терапија

или автологна трансплантација со прочистена коскена срцевина (ннд-С)

- Една рандомизирана студија од ECOG и од Southwest Oncology Group (SWOG) ги споредувала резултатите од автологна трансплантација на прочистена коскена срцевина со 4-НС и од консолидациона терапија со високи дози cytarabine
 - Не е најдена разлика во преживувањето без присуство на болест помеѓу пациентите кои биле третирани со високи дози cytarabine, автологна трансплантација на коскена срцевина или алогена трансплантација на коскена срцевина; меѓутоа, вкупното преживување било значително подобро кај пациентите третирани со cytarabine споредено со оние кај кои е направена трансплантација на коскена срцевина (ннд-В)
 - Една рандомизирана студија ја споредувала примената на автологна трансплантација на коскена срцевина во прва комплетна ремисија со примена на консолидациона терапија, со тоа што пациентите во втората група биле потенцијални кандидати за автологна трансплантација на коскена срцевина во втора комплетна ремисија
 - И двете групи во студијата имале еднакво преживување. Две рандомизирани студии кај педијатриска АМЛ не покажале предност на автологната трансплантација по подготвителна терапија со busulfan/cyclophosphamide, како и графт пречистен со 4-НС, во однос на консолидационата терапија со високи дози cytarabine
 - Една друга рандомизирана студија на автологна трансплантација на коскена срцевина наспроти интензивна консолидациона хемотерапија кај адултна АМЛ, користејќи непрочистена коскена срцевина, исто така, не покажала предност на примената на автологна трансплантација на коскена срцевина во првата ремисија
 - Се чини дека е возможно одредени подгрупи на АМЛ да покажуваат специфично поволен ефект од автологната трансплантација на коскена срцевина во прва ремисија
 - Во една ретроспективна анализа на 999 пациенти со de novo АМЛ, третирани со алогена или со автологна трансплантација на коскена срцевина во прва ремисија, кај кои било возможно да се направи цитогенетска анализа при дијагностицирање, оние со прогностички лош цитогенетски наод (абнормалности на хромозомите 5,7, 11q, хиподиплоидија) имале помалку поволен исход по алогена трансплантација на коскена срцевина отколку пациентите со нормален кариотип или други цитогенетски абнормалности. Кај пациентите од групата со лоша прогноза преживувањето без присуство на леукемија изнесувало приближно 20% (ннд-Д)
 - Една анализа од SWOG/ECOG рандомизирана студија за постремисиона терапија разгледувана според цитогенетските подгрупи сугерирала дека кај пациентите со неповолен цитогенетски наод алогената трансплантација на коскена срцевина била асоцирана со зголемен релативен ризик за смрт, додека во групата со поволен цитогенетски наод автологната трансплантација била супериорна. Овие податоци се базирани на мали групи пациенти и се статистички несигнификантни
 - Додека секундарни миелодиспластични синдроми се опишани како последица на автологна трансплантација на коскена срцевина, развојот на нови клонални цитогенетски абнормалности по автологна трансплантација на коскена срцевина не се нужно предзнак на развој на секундарни миелодиспластични синдроми или АМЛ (ннд-Д)

- Секогаш кога е можно пациентите треба да се вклучат во клинички студии за постремисионен третман
- Бидејќи со трансплантација на коскена срцевина можат да бидат излекувани околу 30% од пациентите кои се во релапс по хемотерапија, некои истражувачи предлагаат аlogenата трансплантација на коскена срцевина да биде резервирана за раниот прв релапс или втората комплетна ремисија без оглед на бројот на пациенти кои би биле крајно излекувани
- Некои клинички и цитогенетски податоци можат да дефинираат одредени групи пациенти кај кои е можно да се предвиди подобра или полоша прогноза при примена на консолидациона хемотерапија
 - Поволните прогностички фактори вклучуваат t(8,21), inv(16) асоцирани со М4 АМЛ со еозонофилија и t(15,17) асоцирано со М3 АМЛ
 - Неповолните прогностички фактори вклучуваат делеција на 5q и 7q, три-сомија 8, t(6,9), t(9,22), како и историја за миелодисплазија или друго претходно хематолошко нарушување
 - Пациентите во прогностички поволната група имаат добри шанси за излекување со интензивна консолидација и би било разумно трансплантацијата во оваа група да се одложи до раниот прв релапс
 - Групата со неповолна прогноза нема изгледи да се излекува со консолидациона хемотерапија и тука аlogenата трансплантација на коскена срцевина во првата комплетна ремисија е добра опција за пациентите со ХЛА-идентичен сиблинг-донор
- Меѓутоа, дури и со алогена трансплантација на матични клетки исходот на пациентите со високоризична АМЛ е лош (5-годишно преживување без присуство на болест е 8%-30% кај пациенти со секундарна леукемија како последица на третманот или миелодисплазијата)
- Податоци за ефикасноста на автологната трансплантација на матични клетки кај лошата прогностичка група до денес нема, но тоа е предмет на активно проучување во клиничките студии. Пациентите со нормален цитогенетски наод спаѓаат во групата со интермедиерен ризик и постремисионата терапија треба да биде индивидуализирана или, уште подобро, одредена според зададена клиничка студија
- Брзата кинетика на примање на трансплантатот кај периферните матични крвни клетки, кое е покажано во студии со високодозна терапија за епителијални неоплазми, побуди интерес за алтернативно користење автологни и алогени периферни матични крвни клетки како замена за миелоабластната терапија кај АМЛ
 - Една пилот-студија за употреба на автологна трансплантација на непроцистени периферни матични клетки во прва ремисија покажала 3-годишно преживување без присуство на болест од 35%; детални прогностички фактори за овие пациенти не се наведени
 - Овие резултати се покажале инфериорни во однос на најдобрите резултати добиени од хемотерапија и автологна трансплантација на коскена срцевина и сугерираат дека употребата на периферни матични крвни клетки треба да биде ограничена само на клинички студии
 - Слично на ова, аlogenата трансплантација на периферни матични крвни клетки е во тек на клиничка евалуација. Постојат некои докази дека овој модалитет може да носи висок ризик од хроничен graft-versus-host болест и затоа, исто така, треба да биде ограничен на клинички студии

Рекурентна адултна акутна миелобластна леукемија

- Терапијата со нови терапевски агенси, кои се во тек на клиничка евалуација, особено е соодветна кај пациенти со рекурентна акутна миелобластна леукемија (АМЛ) и треба да бидат разгледани како опција секогаш кога е можно тоа. Постојат одреден број агенси со активност кај рекурентна АМЛ
- Една студија со **mitoxantrone** и cytarabine реферира за успешност на терапијата кај 50%-60% од пациентите кои развиле релапс по иницијално постигнатата комплетна ремисија
- Други студии кои употребувале idarubicin и cytarabine или високи дози **etoposide** и **cyclophosphamide** известуваат за слични резултати
- Постојат известувања за имунотоксинот **gemtuzumab ozogamicin** кај релапсни АМЛ со експресија на CD33, со стапка на терапевски одговор кај 30% од пациентите
 - Оваа студија вклучувала 16% од пациентите кои постигнале комплетен одговор (CR) и 13% пациенти кои постигнале CRp, еден нов критериум за одговор на терапија дефиниран за оваа студија. CRp се однесува на чистење од леукемиските бласти во коскената срцевина, со адекватно закрепнување на миелоидна и еритроидна лоза, но со некомплетно закрепнување на тромбоцитната лоза (иако е потребно да постои независност од трансфузии на тромбоцити најмалку во текот на една недела)
 - Не е јасно дали несоодветното закрепнување на тромбоцитите е резултат на токсичниот ефект на мегакариоцитите од страна на gemtuzumab или тоа се должи на постоење супклиничка резидуална леукемија
 - Сè уште не се познати долгорочните резултати од исходот кај пациенти кои постигнале CRp по терапија со gemtuzumab
 - Gemtuzumab индуцира длабока аплазија на коскената срцевина слична на онаа кај индукционата терапија и, исто така, има значајни хепатотоксични ефекти, вклучувајќи и хепатична венооклузивна болест
- Инхибиторот на **farnesyltransferase R115777** покажал стапка на терапевски одговор кај 32% од пациентите во фаза I од студијата која опфаќа пациенти со релапсна и со рефрактерна акутна леукемија (2 комплетни одговори и 6 парцијални одговори кај 24 третирани пациенти), кои влегле во фаза II од студијата
- Една група пациенти во релапс кои се третирани агресивно може да имаат продолжено преживување без присуство на болест, меѓутоа кај ваквите пациенти се смета дека почесто се постигнува излекување со примена на **трансплантација на коскена срцевина**
 - Една ретроспективна студија од The International Bone Marrow Transplant Registry ги споредувала резултатите од возрасни пациенти помлади од 50 години со АМЛ во втора комплетна ремисија кај кои е направена трансплантација на коскена срцевина од ХЛА-идентичен сиблинг, наспроти повеќе различни консолидациски протоколи
 - Хемотерапевските пристапи биле хетерогени: некои пациенти дури и не примиле консолидациона терапија. Исто така, и трансплантациските протоколи биле различни
 - Преживувањето без присуство на леукемија се покажало супериорно за пациенти кај кои била направена трансплантација на коскена срцевина, а припаѓале на две групи:
 - пациенти постари од 30 години кај кои првата ремисија траела помалку од 1 година и

- пациенти помлади од 30 години кај кои првата ремисија траела подолго од 1 година
- **Алогената трансплантација на коскена срцевина во ран прв релапс или во втора комплетна ремисија** овозможува стапка на преживување без присуство на болест кај приближно 30% од пациентите
 - Поради тоа, некои истражувачи ја препорачуваат алогената трансплантација на коскена срцевина во ран прв релапс со цел да се избегне токсичниот ефект од реиндукционата хемотерапија
 - Алогената трансплантација на коскена срцевина може да помогне кај некои пациенти кај кои не е постигната ремисија со интензивна хемотерапија
 - Автологната трансплантација на коскена срцевина е добра опција за пациенти во втора комплетна ремисија, овозможувајќи преживување без присуство на болест кое може да се спореди со аутографтинг во прва комплетна ремисија
- **Арсен триоксид (arsenic trioxide)** е агенс кој поседува индуцирачки својства во однос на клеточната диференцијација и во однос на апоптозата кај клетките на акутна промиелоцитна леукемија (АПЛ)
 - Овој агенс има висока стапка на успешна индукција на ремисија кај пациенти со релапсна АПЛ
 - Клинички комплетни ремисии се забележани кај 85% од пациентите со индукциона терапија со арсен триоксид, со средно време до постигнување на клиничка ремисија од 59 дена
 - Кај 86% од евалуираните пациенти кои се тествани на присуство на PML-RAR α -транскриптот е постигната негативизација по индукција или консолидација со арсен триоксид
 - Актуариелното 18-месечно преживување без појава на релапс изнесувало 56%
 - Индукцијата со арсен триоксид може да биде комплицирана со појава на АПЛ-диференцирачки синдром (идентичен со ATRA-синдромот), продолжување на QT-интервалот на ЕКГ и невропатија
- Студиите кои ја проучуваат корисноста и употребата на автологна трансплантација на коскена срцевина во ран прв релапс се во тек
- **Палијативна нискодозна радиотерапија** може да биде земена предвид кај пациенти со симптоматски релапс во централниот нервен систем или надвор од него

ТРЕТМАН НА АДУЛТНА АКУТНА ЛИМФОБЛАСТНА ЛЕУКЕМИЈА

Општи податоци

- Очекувани нови и смртни случаи на акутна лимфобластна леукемија (АПЛ) во САД во 2005 година:
 - Нови случаи: 3.970
 - Смртни случаи: 1.490
- Од 60% до 80% од адултите со акутна лимфобластна леукемија (АПЛ) се очекува да постигнат комплетна ремисија по адекватната индукциона терапија
- Околу 35% до 40% од адултите со АПЛ може да се очекува да преживеат 2 години со агресивна комбинирана индукциона хемотерапија и ефективна супортивна нега за време на индукционата терапија (соодветен ран третман на инфекциите, хиперурикемијата и крвавењата)
- Неколку студии во кои е користен интензивен полихемотераписки пристап сугери-

раат дека се постигнува кај 50% од селектираните пациенти 3-годишно преживување, но овие резултати треба да се верифицираат и од други истражувачи

- Како и кај детската АЛЛ, и адултните пациенти со АЛЛ се под ризик за ширење на болеста во централниот нервен систем (ЦНС). Ова особено се однесува на пациентите со L3-хистологија. Третманот и прогнозата зависат од оваа компликација
- Испитувањата на примероци од аспирати и/или биопсии на коскената срцевина треба са прават од страна на искусен онколог, хематолог, хематопатолог или општ патолог кој е во состојба да ги интерпретира класичните и специјално обоените препарати
- При дијагностицирањето АЛЛ може да се помеша со акутна миелобластна леукемија (АМЛ), hairy cell-леукемијата и малигните лимфоми
- Точната дијагноза има круцијално значење поради различната прогноза и третман на АЛЛ и АМЛ
- Имунофенотипските анализи се есенцијални, бидејќи во групата леукемии што не експримираат миелопероксидаза се M0, M7, но и АЛЛ
- Адекватниот иницијален третман обично се состои од протокол во кој се вклучени комбинации на vincristine, prednisone и anthracycline со или без аспаргиназа и резултира речиси кај 80% од пациентите со комплетна ремисија. Средното траење на комплетната ремисија е околу 15 месеци. Многу е пожелно пациентите да се вклучат во клинички студии за да им се обезбеди адекватен третман и за да се соберат максималните информации од третманот на оваа болест високосензитивна на третман, која е најчесто фатална
- Пациентите со ран релапс веднаш по ремисијата се очекува да починат во текот на првата година, дури и ако се постигне и втора комплетна ремисија. Ако постои адекватен и расположлив донор и ако пациентот е помлад од 55 години, треба да се има предвид трансплантација на коскена срцевина за третман на оваа болест
- Трансплантационите центри, кои годишно изведуваат 5 или помалку трансплантации, обично имаат полоши резултати од поголемите центри. При планирање на алогена трансплантација, ако е можно, треба да се избегнуваат трансфузии со крвни деривати од потенцијалниот донор
- Исходот на пациентите со L3-морфологија е подобар ако се третираат според специфични алгоритми. Возраста, што е сигнификантен фактор кај детската АЛЛ и кај АМЛ, може да биде важен прогностички фактор и кај адултната АЛЛ
 - Во една студија вкупната прогноза била подобра кај пациенти помлади од 25 години; друга студија нашла подобра прогноза кај оние што се помлади од 35 години. Овие резултати може делумно да се поврзани со зголемената инциденца на Филаделфија-хромозомот (Ph1) кај постарите АЛЛ-пациенти, подгрупа асоцирана со лоша прогноза
 - Покаченото ниво на B2-микроглобулинот е асоцирано со лоша прогноза кај возрасните како доказ за понискиот процент на одговори, покачената инциденца на зафаќање на ЦНС и значајно полошото преживување
 - Пациентите со Ph1 позитивна АЛЛ ретко се излекуваат со хемотерапија. Многу пациенти кои имаат молекуларен доказ за bcr-abl-фузиониот ген, кој го карактеризира Ph1, немаат цитогенетски абнормални хромозоми. Бидејќи голем број пациенти имаат различен фузионен протеин од оној што се детектира кај хроничната миелоична леукемија (p190 версус p210), кај нив bcr-abl-фузиониот ген може да се детектира само со гел електрофореза на пулсно поле или со реверзна транскриптаза-полимераза верижна реакција (RT-PCR)
 - Овие тестови треба да се изведуваат секогаш кога е возможно кај пациентите со АЛЛ, особено ако станува збор за Б-АЛЛ

- Други две хромозомски абнормалности со лоша прогноза се t(4;11), којашто се карактеризира со преуредување на MLL-генот, кој може да биде преуреден и покрај нормалната цитогенетика и t(9;22). Покрај t(4;11) и t(9;22), за пациентите со делеција на 7. хромозом или трисомија 8 резултатите укажуваат дека имаат најниска можност за 5-годишно преживување споредено со пациентите со нормален кариотип. L3 АПЛ е асоцирана со различни транслокации кои вклучуваат транслокации на протоонкогенот c-myc на имуноглобулинскиот генски локус: t(2;8), t(8;12) и t(8;22)
- Долгото следење на 30 пациенти со АПЛ во ремисија, најмалку во период од 10 години, покажало 10 секундарни малигноми. Од 31 жена под 40 години со долго преживување по АПЛ или АМЛ, 26 имале нормални менструации по завршувањето на третманот. Помеѓу 36 потомци на преживеаните пациенти, само кај двајца се јавиле конгенитални проблеми

Клеточна класификација

- Важни карактеристики на леукемичната клетка се:
 - Нејзините морфолошките одлики
 - Цитохемијата
 - Имунолошката клеточна површина и
 - Биолошките маркери и цитогенетските карактеристики
- Кај возрасните, FAB L1-морфологијата (лимфобластите морфолошки изгледаат позрело) се јавува кај помалку од 50% од пациентите и L2-хистологијата (понеозрели и плеоморфни клетки) доминира
- Опишаните хромозомски абнормалности, како што се анеиплоидијата и транслокациите, може да корелираат со прогнозата
- Особено пациентите со Филадельфија-хромозом (Ph1) позитивна t(9;22) АПЛ имаат лоша прогноза, тука спаѓаат повеќе од 30% од адултните случаи. Vcr-abl-фузиониот ген што резултира од прекин на Ph1 може да се детектира само со гел електрофореза на пулсно поле или со реверзна транскриптаза-полимераза верижна реакција (RT-PCR). Vcr-abl-реаранжираните леукемии кои немаат Ph1 имаат лоша прогноза, еднаква со оние кои се Ph1-позитивни
- Со користење на хетероантисеруми и моноклонални антитела АПЛ-клетките може да се поделат на рана Б-клеточна линиска припадност (со фреквенција од околу 80%), Т-клеточна (со фреквенција од 10 до 15%), Б-клеточни (кои експримираат површински имуноглобулини) (под 5% фреквенција) и CALLA+ (common АПЛ-антиген) со околу 50% фреквенција
- Кај 95% од сите видови на АПЛ, освен кај Б-клеточната (која обично има L3-морфологија според FAB-класификацијата), зголемена е експресијата на терминалната деоксинуклеотидил трансфераза (TdT). Ова зголемување е особено корисно за дијагностиката; ако концентрацијата на ензимот не е покачена, дијагнозата на АПЛ е сомнителна. Но, и 20% од случаите со АМЛ може да експримираат TdT; поради тоа, неговата примена како линиски маркер е лимитирана
- Бидејќи Б-клеточните леукемии се третираат според различни алгоритми, важно е овие случаи специфично да се идентификуваат според нивната L3-морфологија, отсуство на TdT и експресија на површински имуноглобулини. Овие пациенти обично имаат 1 или 3 хромозомски транслокации: t(8;14), t(2;8) или t(8;22)

Информации за стадиумот

- Нема јасен систем за поделба на оваа болест по стадиуми

Нетретирани

- Кај новодијагностицираните пациенти, пред почетокот на лекувањето, нетретираната АПЛ се дефинира со абнормални вредности на белите крвни клетки и со абнормална диференцијална крвна слика, абнормални вредности на хематокрит/хемоглобин и тромбоцити, абнормална коскена срцевина со повеќе од 5% бласти и знаци и симптоми на болеста

Ремисија

- Пациент по индуccionиот третман за АПЛ е во ремисија ако коскената срцевина му е нормоцелуларна со помалку од 5% бласти, нема знаци или симптоми на болеста, нема знаци или симптоми за зафаќање на ЦНС со болеста или екстремедуларна инфилтрација и сите лабораториски наоди му се во нормални граници

Преглед на терапевските опции

- Успешниот третман на АПЛ се состои од контрола на болеста во коскената срцевина и системската болест, како и од третман (или превенција) на прикриените локализации на болеста, особено болеста на централниот нервен систем (ЦНС). Во основата на оваа стратегија е системска администрација на комбинирана хемотерапија со превентивна терапија на ЦНС. ЦНС-профилактиката се постигнува со хемотерапија (интратекална и/или високодозна системска) и во некои случаи и со кранијална ирадијација
- Третманот е поделен во три фази: индукција на ремисија, ЦНС-профилактика и продолжување или одржување на ремисијата. Просечното траење на третманот на АПЛ варира помеѓу 1.5 и 3 години во обидот да се ерадицира леукемичната клеточна популација. Помладите адулти со АПЛ може да се погодни да се вклучат во одредени клинички студии за детската АПЛ
- Веќе повеќе години се знае дека некои пациенти со АПЛ може да имаат цитогенетски абнормалности кои морфолошки не се разликуваат од Филадельфија-хромозомот (Ph1). Ph1 се јавува само кај 1%-2% од пациентите со АПЛ, но се јавува кај 20% од адултните и кај помал процент на детски АПЛ (28). Кај најголем број од децата и кај половина од адултите со Ph1-позитивна АПЛ молекуларната абнормалност се разликува од Ph1-позитивната хронична миелоична леукемија (ХМЛ)
- Ph1-позитивната АПЛ има полоша прогноза од другите типови на АПЛ, и покрај тоа што кај голем број деца и некои возрасни со Ph1-позитивна АПЛ со интензивен третман по клиничките студии за АПЛ може да се постигне комплетна ремисија. Ако постои погоден донор, треба веднаш да се размислува за алогена трансплантација на коскена срцевина, бидејќи, генерално, ремисиите постигнати со хемотерапија по конвенционалните АПЛ-клинички студии траат кратко
- Многу пациенти кои имаат молекуларен доказ за bcr-abl-фузиониот ген, кој го карактеризира Ph1, немаат цитогенетски абнормални хромозоми. Бидејќи голем број пациенти имаат различен фузионен протеин од оној што се детектира кај хроничната миелоична леукемија (p190 версус p210), кај нив bcr-abl-фузиониот ген може да се детектира само со гел електрофореза на пулсно поле или со реверзна транскриптаза-полимераза верижна реакција (RT-PCR)

- Овие тестови треба да се изведуваат секогаш кога е возможно кај пациентите со АЛЛ, особено ако станува збор за Б-АЛЛ. Други две хромозомски абнормалности со лоша прогноза се t(4;11), која се карактеризира со преуредување на MLL-генот, кој може да биде преуреден и покрај нормалната цитогенетика и t(9;22). Покрај t(9;22) и t(4;11), за пациентите со делеција на 7. хромозом или трисомија 8 резултатите укажуваат дека имаат најниска можност за 5-годишно преживување споредено со пациентите со нормален кариотип. При мултиваријантните анализи, кариотипот се јавува како најзначаен прогностички фактор за периодот на преживување без болест (**ннд-С**)
- L3-варијантата на АЛЛ е асоцирана со различни транслокации кои вклучуваат транслокации на c-тус протоонкогенот во имуноглобулинскиот генски локус (t(2;8), t(8;12) и t(8;22)). За разлика од bcr-abl позитивната АЛЛ и t(4;11), за L3-леукемијата постојат докази дека може да се излекува со агресивни, брзи циклуси кои личат на лимфомските хемотераписки протоколи

Нетретирана адултна акутна лимфобластна леукемија

Стандардни терапевски опции за индикција на ремисија

- Најголем број од актуелните индукциони протоколи за адултната акутна лимфобластна леукемија (АЛЛ) вклучуваат prednisone, vincristine и еден anthracyclin. Некои протоколи вклучуваат и други лекови, како што е asparaginase или cyclophosphamide. Со актуелните полихемотераписки протоколи се постигнува комплетна ремисија во 60% до 90% од случаите
- Два поттипа на адултна АЛЛ бараат посебно внимание. Б-клеточната АЛЛ (која експримира површински имуноглобулини и цитогенетски абнормалности, како што се t(8;14), t(2;8) и t(8;22)), обично не може да се излекува со стандардните протоколи за АЛЛ. Со агресивните, краткотрајни, но високоинтензивни протоколи, слични на оние кои се користат за агресивните non-Hodgkin лимфоми, се постигнува висок процент на одговор и излекување (75% комплетни ремисији; кај 40% не доаѓа до релапс). Т-клеточната АЛЛ, вклучувајќи го и лимфобластниот лимфом, исто така, покажува висок процент на излекување кога се третира со протоколи кои содржат cyclophosphamide. Кога е возможно, ваквите пациенти треба да се вклучат во клинички студии кои се дизајнирани за да го подобрат исходот на овие подгрупи
- Пациентите во текот на индукционата терапија треба внимателно да се следат, бидејќи предвидена секвела на леукемијата и третманот со хемотерапија е миелосупресијата. Треба да бидат достапни службите за хематолошка поддршка, како и за третман на инфективните компликации
- Супортивната нега за време на индукционата терапија рутински се состои од трансфузии на еритроцити и на тромбоцити, кога се потребни. Рандомизираните студии покажале сличен исход и за пациентите кои примале профиллактични тромбоцитни трансфузии на тромбоцитно ниво од 10.000/мм³ отколку на 20.000/мм³
- Инциденцата на тромбоцитна алоимунизација била слична помеѓу групите кои рандомизирано биле назначени да примаат пулирани тромбоцитни концентрати од случајно избрани донори; филтрирани, пулирани тромбоцитни концентрати од случајно избрани донори; ултравиолетово Б-зрачени, пулирани тромбоцитни концентрати од случајно избрани донори; или филтрирани тромбоцити добиени со афереза од еден случајно избран донор
- Емпириски широк спектар на антимикробна терапија е апсолутно потребен за феб-

рилните пациенти, кои се длабоко неутропенични

- Внимателни инструкции за персонална хигиена, нега на заби и препознавање на раните знаци на инфекции се адекватни за сите пациенти
- Комплексни изолациони услови кои вклучуваат филтриран воздух, стерилна храна и стерилизација на дигестивната флора не се индицирани рутински, но може да се корисни за трансплантираните пациенти
- Брзата миелоаблација со последователната рана регенерација на коскената срцевина го намалува морбидитетот и mortalитетот
- Трансфузиите на бели крвни клетки може да бидат корисни кај селектирани пациенти, со апластична коскена срцевина и сериозни инфекции кои не реагираат на антибиотици
- Профилаксата со орални антибиотици може да биде соодветна за пациенти со очекувана пролонгирана и длабока гранулоцитопенија ($< 100/\text{mm}^3$ во тек на две недели), иако се потребни понатамошни студии
- За да се детектира присуство или за да се искоренат резистентните организми, сериските опсервациони култури може да бидат од помош кај ваквите пациенти
- Примената на миелоидни фактори на раст за време на индукционата терапија изгледа дека го намалува времето на хематопоетската реконституција

Тераписки опции за индукција на ремисија под клиничка евалуација:

- Има тековни клинички студии и пациентите треба да се разгледаат за да се вклучат во нив (50)

Стандардни тераписки опции за профилакса на централниот нервен систем (ЦНС):

- Раната ЦНС-профилакса е значајна за да се постигне контрола на прикриеното место на болеста
 1. Кранијална ирадијација плус интратекален (ИТ) methotrexate
 2. Високодозен системски methotrexate и ИТ-methotrexate без кранијална ирадијација
 3. Само ИТ-хемотерапија

Адултна акутна лимфобластна леукемија во ремисија

- Актуелните стратегии на постремисионата терапија за адултната акутна лимфобластна леукемија (АЛЛ) се состојат од краткотрајна, релативно интензивна хемотерапија следена со подолготрајна, но понискодозна терапија на одржување, високодозна миелоабластна хемотерапија или хеморадиотерапија со алогено стем-клеточно спасување (алоСКС) и високодозна хемотерапија со аутологно стем-клеточно спасување (автоСКС)
 - Неколку студии со агресивна постремисиона хемотерапија кај адултната АЛЛ сега го потврдиле долготрајното преживување без болест кај околу 40% пациенти
 - Во последните две серии, особено е добра прогнозата за пациентите со Т-линиска АЛЛ, со период на преживување без болест од 50% до 70% за пациентите кои примиле постремисиона терапија. Овие серии го претставуваат значајното зголемување на процентот на преживување без болест во споредба со претходните, помалку интензивни хемотераписки пристапи
 - Спротивно, лоши проценти на излекување се прикажани кај пациентите со

Филаделфија-хромозом (Ph1) позитивна АЛЛ, Б-клеточна линиска АЛЛ со L3-фенотип (позитивна за површински имуноглобулини) и Б-клеточна АЛЛ што се карактеризира со t(4,11)

- Администрацијата на новите, интензифицирани протоколи може да биде комплицирана и треба да се изведува само од лекари кои имаат искуство со вакви протоколи, во центри кои се опремени да ги разрешат потенцијалните компликации
- Студиите во кои хемотерапијата за продолжување или одржување на ремисијата е елиминирана имаат полош исход од оние со продолжено времетраење на третманот
- АлоСКС има најниска инциденца на леукемичен релапс, дури и во споредба со трансплантација на коскена срцевина од идентичен близак (сингена ТКС). Овие резултати водат кон концептот за имунолошки графт-протиф леукемија ефект, кој личи на болеста графт против домаќин (GVHD). Зголемувањето на периодот на преживување без болест кај пациентите подложени на алоСКС како примарна постремисиона терапија е делумно во контрабаланс со зголемениот морбидитет и mortalитет од GVHD, венооклузивната болест на хепарот и интерстицијалниот пневмонитис
- Резултатите од ретроспективните студии покажуваат слични резултати на овие за интензивната хемотерапија кај пациентите пред алоСКС во прва ремисија во двата интернационални регистри за трансплантација на коскена срцевина (International Bone Marrow Transplant Registry) и во Германските хемотераписки студии (Berlin-Frankfurt-Munster)
- Во проспективната Француска студија, адултите со АЛЛ во ремисија, помлади од 40 години, биле третирани со алоСКС ако имале соодветен донор или биле рандомизирани на продолжена хемотерапија или на автоСКС. Третманот со алоСКС за пациентите со стандардно ризична АЛЛ не покажал никаква предност. Сепак, имало значајна предност во преживувањето со алоСКС за пациентите со високоризична АЛЛ (CD10-; Б-клеточна АЛЛ со вредности на Le > 30.000; Ph1 позитивна АЛЛ).
- Овие студии го потврдиле искуството од една институција кое укажува дека алоСКС треба да се применува за лекување на високоризична АЛЛ. Немало разлика во должината на преживување на пациентите во француската рандомизирана студија кои примале хемотерапија или аутоСКС; било идентично.
- Примената на алоСКС како примарна постремисиона терапија е лимитирано од потребата за ХЛА-идентичен донор и од зголемениот mortalитет од алоСКС кај пациентите во петтата и шестата декада од животот. Mortалитетот од алоСКС од ХЛА-идентични сиблинзи варира од 20% до 40%, во зависност од студијата
- Примената на алоСКС од ХЛА-идентичен несроден донор во моментот се евалуира, но поради актуелниот висок морбидитет и mortalитет, асоцирани со овој третман, се применува само кај пациенти во втора или понатамошна ремисија
- Постои асоцијација помеѓу дозата на администрираната тотална телесна ирадијација и инциденцата на акутен и хроничен GVHD и дозата може да биде независен прогностички фактор за преживување без леукемија (**ннд-С**)
- Агресивните хемотераписки протоколи базирани на cyclophosphamide, слични на оние што се применуваат кај агресивните non-Hodgkin лимфоми, покажале подобар исход врз пролонгираниот период без болест кај пациентите со Б-клеточна

АЛЛ (L3-морфологија, позитивни површински имуноглобулини)

- Ретроспективната анализа на 3 кооперативни групни студии од Германија, Hoelzer со соработниците, покажала значајно подобрување во преживувањето, од нула преживеани во студијата од 1981 година во која се користела стандардната педијатриска терапија и траела 2,5 години до 50% преживување во 2 студии едноподруго кои користеле брзо променлива хемотерапија, слична на лимфомската терапија и биле завршени за 6 месеци
- Агресивната ЦНС-профилактика останува проминентна компонента на третманот. Овие резултати, иако бараат потврда од други групни студии, се охрабрувачки за пациентите со L3 АЛЛ. Пациентите со површински имуноглобулини, но со L1 и L2-морфологија немаат корист од овој протокол
- Слично на нив, и пациентите со L3-морфологија и имунофенотип, но со неспецифични цитогенетски карактеристики не биле излекувани со овој пристап. Пониските вредности на белите крвни клетки од 50.000 на микролитар покажуваат во униваријантните анализи подобрен период на преживување без леукемија
- Бидејќи оптималната постремисиона терапија за АЛЛ сè уште е нејасна, треба да се размислува за учество во клинички студии

Стандардни терапевтски опции за профилакса на централниот нервен систем (ЦНС):

- Раното започнување со ЦНС-профилактиката е критично за да се постигне контрола на прикриените места на болеста. Некои автори сугерираат дека има подгрупа на пациенти со низок ризик за ЦНС-релапс за кои можеби не е потребна ЦНС-профилактика. Сепак, овој концепт не е тестиран проспективно
 1. Кранијална ирадијација плус интратекален (ИТ) methotrexate
 2. Високодозен системски methotrexate и ИТ-methotrexate без кранијална ирадијација
 3. Само ИТ-хемотерапија

Рекурентна адултна акутна лимфобластна леукемија

- Пациентите кои имаат релапс по хемотерапијата и терапијата на одржување, најверојатно, не можат да се излекуваат само со понатамошна хемотерапија
- Овие пациенти треба да се разгледаат за реиндукциона хемотерапија следена со алогена трансплантација на коскена срцевина
- Пациентите без соодветен ХЛА-идентичен донор се одлични кандидати за вклучување во клинички студии кои ги проучуваат аутологните трансплантации, имуномодулацијата и новите хемотерапевтски или биолошки агенци
- Нискодозната палијативна радијациона терапија може да се примени кај пациенти со системско повторување на болеста, независно од зафаќањето на ЦНС со болеста

Категории на лекови кои се користат кај акутните леукемии

- Медикаментите кои се користат во третман на акутната леукемија предизвикуваат тешка депресија на коскената срцевина, затоа треба да бидат администрирани само од лекари специјализирани и обучени за нивна употреба. Истовремено треба да постојат можности за адекватна супортивна нега

КОРТИКОСТЕРОИДИ - можат да се користат во текот на индукцијата, консолидацијата, и/или терапијата на одржување	
Име на лекот	Prednisone: Има широк спектар на дејствување. Кај АПЛ се користи поради директниот антилеукемиски ефект
Доза за возрасни	60 мг/м ² орално, 4 пати на ден, во тек на 28 дена во индукција, со намалување на дозите во тек на 10 дена
Педијатриска доза	Не е утврдена
Контраиндикации	Утврдена хиперсензитивност; вирусни инфекции, улкусна болест, хепатална дисфункција, инфекција на сврзливото ткиво, габична или туберкулозна инфекција, гастроинтестинална болест
Интерреакција	Истовременото давање естрогени го зголемува клиренсот; истовремената употреба на препарати на дигиталис доведува до зголемување на токсичноста на дигиталис како последица на хипокалемијата; фенобарбиталот, фениитоинот и рифампинот може да го зголемат метаболизмот на кортикостероидите (да се размисли за зголемување на дозата на одржување), да се следи хипокалемијата при истовремено давање диуретици
Бременост	Не е утврдена безбедноста од нивна употреба во текот на бременоста
Мерки на претпазливост	Мора да се мониторираат несаканите ефекти: хипергликемија, хипертензија, зголемен ризик од инфекција, васкуларна некроза (при долготрајна употреба). Пациентите може воопшто да немаат или да имаат многу лесни знаци при инфекција

АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ ЛЕКОВИ - се користат во текот на индукцијата, консолидацијата, терапијата на одржување и ЦНС-профилактиката	
Име на лекот	Vincristine: вина алкалоид кој дејствува со стопирање на клеточниот циклус во метафаза
Доза за возрасни	2 мг/м ² венски, 4 пати, еднаш неделно во текот на индукцијата. Најголем број онколози ја ограничуваат дозата на винкрестин на 4 мг за помлади пациенти и 2.5 мг за постари пациенти
Педијатриска доза	Не е утврдена
Контраиндикации	Утврдена хиперсензитивност; невропатија и тешка констипација
Интерреакција	Истовременото давање Л-аспаргиназа може да ја зголеми невротоксичноста; токсичноста е помала ако аспаргиназата се дава по отколку пред винкрестинот
Бременост	Не е безбедна употребата во текот на бременоста
Мерки на претпазливост	Невнимателната интратекална апликација завршува со смрт; екстравазацијата на местото на апликација доведува до тешко оштетување на ткивото; по венската апликација на лекот треба да се контролира појавата на знаци на периферна невропатија и констипација
Име на лекот	Asparaginase: го разградува екстрацелуларниот аспаргин во аспартска киселина и амониум. Нормалните клетки се во состојба да синтетизираат сопствен аспаргин за разлика од малигните клетки кои не можат
Доза за возрасни	6.000-12.000 U/м ² мускулно
Педијатриска доза	Не е утврдена
Контраиндикации	Утврдена хиперсензитивност; анамнестички податок за панкреатитис

Интерреакција	Може да го инхибира ефектот на метотрексатот на неопластичните клетки; токсичноста може да се зголеми со давање винкристин и преднизон
Бременост	Не е утврдена безбедноста при употребата во текот на бременоста
Мерки на претпазливост	Пациентот треба да се мониторира за потенцијалните токсични ефекти, вклучувајќи алергични реакции, панкреатитис, епизоди на крвање или тромботични компликации (поради неговото влијание на факторите на коагулација) и хипергликемија
Име на лекот	Methotrexate: антиметаболит на фолната киселина. Ја инхибира дихидрофолат редуктазата, предизвикувајќи инхибиција на ДНК-синтеза, репарација и клеточна репликација
Доза за возрасни	15 мг/м ² орално 4 пати, еднаш неделно во текот на индукцијата
Педијатриска доза	Не е утврдена
Контраиндикации	Да не се употребуваат високи дози кај пациенти со креатинин клиренс < 60 mL/мин.; зголемена токсичност може да се јави кај болни со асцит или плеврален излив
Интерреакција	Оралните аминокликозиди може да ја намалат апсорпцијата и нивото во крвта; јагленот го намалува нивото; коадминистрација со етретинат може да ја зголеми хепатотоксичноста; фолната киселина или нејзините деривати во одредени витамински препарати може да го намалат дејството; коадминистрацијата со нестероидни антиревматички може да биде фатална; индометацин и фенилбутазон може да го покачат нивото на метотрексат во плазмата; пробеницидот, салицилатите, прокарбазиот и сулфонамидите може да го зголемат ефектот и токсичноста; лекот може да го зголеми нивото на тиопурините
Бременост	Контраиндициран во текот на бременоста
Мерки на претпазливост	Треба да се следи бројот на крвните клетки месечно, како и хепаталната и реналната функција на 1-3 месеци во текот на терапијата (да се следи почесто, на пример, секојдневно при иницијалното дозирање, адаптирање на дозата или кога постои ризик од покачување на нивото - при дехидратација); лекот има токсичен ефект на хематопоетскиот, реналниот, гастроинтестиналниот, пулмоналниот и невролошкиот систем. Да се прекине давањето при значаен пад на бројот на крвните клетки; аспирин, нестероидни антиревматички или мали дози стероиди може да се дадат истовремено (не е тестирана евентуална зголемена токсичност при истовремена употреба на нестероидни антиревматички)
Име на лекот	Mercaptopurine: пуриински аналог со антиметаболно дејство. Примарен ефект е инхибиција на ДНК-синтеза
Доза за возрасни	100 мг/м ² орално, 4 пати дневно во текот на терапијата на одржување
Педијатриска доза	Не е утврдена
Контраиндикации	Утврдена хиперсензитивност
Интерреакција	Истовремената употреба на алопуринол може значајно да ја зголеми активносста и токсичноста; токсичноста се зголемува при истовремена употреба на алопуринол; хепатотоксичноста се зголемува кога се комбинира со доксорубицин
Бременост	Не е безбедна употребата во текот на бременоста
Мерки на претпазливост	Внимателно треба да се употребува кај пациенти со ренално или хепатално оштетување; употребата е поврзана со зголемен ризик од панкреатитис; да се мониторира миелосупресивниот ефект

Име на лекот	Cyclophosphamide: алкилирачки агенс на нитроген мустард
Доза за возрасни	1 г/м ² венски во текот на индукцијата
Педијатриска доза	Не е утврдена
Контраиндикации	Утврдена хиперсензитивност; тешко супримирана функција на коскената срцевина
Интерреакција	Алопуринолот може да го зголеми ризикот од крвавење или инфекција и го нагласува миелосупресивниот ефект; лекот може да го потенцира кардиотоксичниот ефект на доксорубицинол; може да го редуира серумското ниво на дигоксин и антимикробното дејство на хинолоните. Хлорамфениколот може да го зголеми полуживотот, намалувајќи ја концентрацијата на метаболитите; може да го зголеми ефектот на антикоагулантите лекови; коадминистрацијата со високи дози на фенбарбитол може да го зголеми метаболизмот и леукопенискиот ефект на лекот; тијазидинските диуретици може да ја пролонгираат леукопенијата предизвикана од лекот и да доведат до невромускуларна блокада преку инхибиција на холинестеразата
Бременост	Не е безбедна употребата во текот на бременоста
Мерки на претпазливост	Редовна проверка на хемограмот (особено бројот на неутрофилите и на тромбоцитите) за да се следи хематолошката супресија; редовно да се проверува присуство на еритроцити во урината како ран знак на хеморагичен циститис
Име на лекот	Cytosine arabinoside: антимераболит чие дејство се должи на активација на цитарабин трифосфат, предизвикува инхибиција на ДНА-полимераза и се инкорпорира во ДНК и РНК
Доза за возрасни	100 мг/м ² венски како 24-часовна континуирана инфузија во тек на 7 дена или 3 г/м ² венски како 3-часовна во тек на 5 дена
Педијатриска доза	Не е утврдена
Контраиндикации	Утврдена хиперсензитивност
Интерреакција	Го намалува дејството на гентамицинол и на флуцитосинол; другите алкирирачки агенси и радијационата терапија ја зголемуваат токсичноста на лекот
Бременост	Не е утврдена безбедноста на употребата во текот на бременоста
Мерки на претпазливост	Ако се јави силна супресија на коскената срцевина може да се траењето на третманот; болните со хепатална или ренална инсуфициенција се изложени на поголем ризик од ЦНС-токсичност (може да се редуцираат дозите)
Име на лекот	Daunorubicin: антрациклин кој ја инхибира топоизомеразата 2. Исто така, ја инхибира ДНК и РНК-синтезата со интеркалирање во ДНК-хеликс
Доза за возрасни	45-60 мг/м ² венски како 30-минутна инфузија во тек на три дена
Педијатриска доза	Не е утврдена
Контраиндикации	Утврдена хиперсензитивност, конгестивна срцева слабост
Интерреакција	Не се реферирани
Бременост	Не е безбедна употребата во тек на бременост.

Мерки на претпазливост	Пациентите треба да се мониторираат; да се контролира ежекционата фракција кај пациенти кои примале поголеми кумулативни дози; кај пациенти со ренална или хепатална инсуфициенција треба де се редуцираат дозите
Име на лекот	Idarubicin: инхибитор на топоизомераза 2. Ја инхибира клеточната пролиферација, инхибирајќи ја ДНК и РНК-полимеразата
Доза за возрасни	12 мг/м ² венски како 30-минутна инфузија во тек на три дена
Педијатриска доза	Не е утврдена
Контраиндикации	Утврдена хиперсензитивност, конгестивна срцева слабост
Интерреакција	Не се реферирани
Бременост	Не е безбедна употребата во текот на бременоста
Мерки на претпазливост	Пациентите треба да се мониторираат поради миелосупресија; да се контролира ежекционата фракција особено кај пациенти кои примале поголеми кумулативни дози; кај пациенти со ренална или хепатална треба деа се редуцираат дозите
Име на лекот	Mitoxantrone: инхибитор на топоизомераза 2. Ја инхибира клеточната пролиферација, интеркалирајќи со ДНК и инхибирајќи ја топоизомеразата 2
Доза за возрасни	12 мг/м ² венски како 30-минутна инфузија во тек на три дена
Педијатриска доза	Не е утврдена
Контраиндикации	Утврдена хиперсензитивност, конгестивна срцева слабост, редукција на дозите при хепатална и/или ренална инсуфициенција
Интерреакција	Не се реферирани
Бременост	Не е безбедна употребата во текот на бременоста
Мерки на претпазливост	Внимателно треба да се дава кај болни со хепатално и срцево заболување (кардиотоксичноста често се манифестира при кумулативни дози од 120 до 160 мг/м ² ; потребно е да се направи дводимензионално ехо и да се одреди ежекционата фракција пред почнување и во текот на третманот со митоксантрон; треба да се следи миелосупресивниот ефект на лекот
КОЛОНИ-СТИМУЛИРАЧКИ ФАКТОРИ - влијаат како хематопоетски фактори на раст и го стимулираат развојот на гранулоцитите. Се користат во третманот или превенцијата на неутропенијата предизвикана од миелосупресивна хемотерапија и за да го скратат периодот на неутропенијата поврзан со трансплантација на коскена срцевина. Се користат и за мобилизација на прогениторски клетки кај аутологната трансплантација и во третманот на хроничната неутропенија	
Име на лекот	Filgrastim – G-CSF ја активира и ја стимулира продукцијата, матурацијата, миграцијата и цитотоксичноста на неутрофилите
Доза за возрасни	5 mcg/м ² супкутано
Педијатриска доза	Не е утврдена
Контраиндикации	Утврдена хиперсензитивност
Интерреакција	Не се употребува 12-24 часа пред давањето на цитостатската хемотерапија или 24 часа по неа, затоа што ја зголемува сензитивноста кон цитостатиките особено на клетките кои интензивно се делат
Бременост	Не е утврдена безбедноста од нивната употреба во текот на бременоста
Мерки на претпазливост	Ризик од развој на миелодиспластичен синдром или акутна леукемија кај одредени пациенти; леукоцитоза; може да предизвика раст на туморот

Име на лекот	Pegfilgrastim – долгодејствувачки филграстим добиен со ковалентна конјугација на рекомбинантниот G-CSF и монометоксиполиетилен гликол. Влијае на хематопоетските клетки, врзувајќи се за специфичен рецептор на површината на клетките. На таков начин ги активира неутрофилите и ја стимулира нивната продукција, матурацијата, миграцијата и цитотоксичноста на неутрофилите
Доза за возрасни	6 mg/m ² супкутано еднаш во текот на хемотерапискиот циклус
Педијатриска доза	Не е утврдена за деца < 45 кг, а за деца со > 45 кг дозата е како и кај возрасни пациенти
Контраиндикации	Утврдена хиперсензитивност кон протеини од <i>Escherichia coli</i> , полиетилен гликол (ПЕГ) или филграстим
Интерреакција	Не се употребува 14 дена пред давањето цитостатска хемотерапија или зрачна терапија или 24 часа по нив, затоа што цитостатите ја зголемуваат сензитивноста на клетките кои интензивно се делат
Бременост	Не е утврдена безбедноста од нивната употреба во текот на бременоста
Мерки на претпазливост	Руптура на лиен е ретка, но реферирана компликација, АДС може да се јави поради инфлукс на неутрофили во белите дробови на местата на воспаление; може да преципитира криза на српеста анемија, предизвикува болки во коските, постои ризик од развој на миелодиспластичен синдром или акутна миелоидна леукемија кај одредени пациенти; леукоцитоза; може да предизвика раст на туморот

РЕФЕРЕНЦИ

1. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.:DARE-989011. In: The Cochane Library, Issue 3, 2000.Oxford:Update Software
2. Jaffe E., Harris N., Stein H., Varidman J. Tumors of haematopoetic and lymphoid tissues. IACR Press, Lyon, 2001
3. Faderi S., Jeha S., Kantarjian H. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2003; 98: 1337-1354
4. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, et al: Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. Lancet* 1998 Mar 7; 351(9104): 700-8
5. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al: Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998 Dec 3; 339(23): 1649-56
6. Chen ZX, Xue YQ, Zhang R., et al: A clinical and experimental study on all-trans retinoic acid-treated acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1991 Sep 15; 78(6): 1413-9
7. Dombret H., Chastang C., Fenaux P., et al: A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. *AML Cooperative Study Group. N Engl J Med* 1995 Jun 22; 332(25): 1678-83
8. Estey E., Kornblau S., Pierce S., et al: A stratification system for evaluating and selecting therapies in patients with relapsed or primary refractory acute myelogenous leukemia. *Blood* 1996 Jul 15; 88(2): 756
9. Fenaux P., Chastang C., Chevret S., et al: A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *The European*

- APL Group. *Blood* 1999 Aug 15; 94(4): 1192-200
10. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, et al: The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1992 Aug 15; 117(4): 292-6
 11. Godwin JE, Kopecky KJ, Head DR, et al: A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study (9031). *Blood* 1998 May 15; 91(10): 3607-15
 12. Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B.: Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood* 1997 Oct 15; 90(8): 2978-86
 13. Lowenberg B., Verdonck LJ, Dekker AW, et al: Autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia in first remission: results of a Dutch prospective study. *J Clin Oncol* 1990 Feb; 8(2): 287-94
 14. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994 Oct 6; 331(14): 896-903
 15. Ohno R., Tomonaga M., Kobayashi T., et al: Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med* 1990 Sep 27; 323(13): 871-7
 16. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, et al: A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood* 1995 Jul 15; 86(2): 457-62
 17. Stone RM, Berg DT, George SL, et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1995 Jun 22; 332(25): 1671-7
 18. Zittoun R., Suciu S., Mandelli F., et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor associated with induction treatment of acute myelogenous leukemia: a randomized trial by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996 Jul; 14(7): 2150-9 Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al: Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med* 1995 Jan 26; 332(4): 217-23
 19. Arlin ZA, Feldman EJ, Finger LR, et al: Short course high dose mitoxantrone with high dose cytarabine is effective therapy for adult lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1991 Aug;5(8):712-4.
 20. Attal M., Blaise D., Marit G., et al: Consolidation treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective, randomized trial comparing allogeneic versus autologous bone marrow transplantation and testing the impact of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. BGMT Group. *Blood* 1995 Aug 15;86(4): 1619-28
 21. Bassan R., Lerede T., Di Bona E., et al: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, filgrastim) after or during an intensive remission induction therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: effects, role of patient pretreatment characteristics, and costs. *Leuk Lymphoma* 1997 Jun; 26(1-2): 3135-42
 22. Charrin C: Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlation with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Group Francais de Cytogenetique Hematologique (published erratum appears in *Blood* 1996 Oct

- 1;88(7):2818). *Blood* 1999 Apr 15;87(8): 3135-42
23. Cortes J., O'Brien SM, Pierce S., et al: The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995 Sep 15; 86(6): 2091-7
24. Cuttner J., Mick R., Budman DR, et al: Phase III trial of brief intensive treatment of adult acute lymphoblastic leukemia comparing daunorubicin and mitoxantrone: a CALGB Study. *Leukemia* 1991 May; 5(5): 425-31
25. Czuczman MS, Dodge RK, Stewart CC, et al: Value of immunophenotype in intensively treated adult acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia Group B study 8364. *Blood* 1999 Jun 1; 93(11): 3931-9
26. Dekker AW, van't Veer MB, Sizoo W, et al: Intensive postremission chemotherapy without maintenance therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. Dutch Hemato-Oncology Research group *J Clin Oncol.* 1997 Feb;15(2):476-82
27. Durrant IJ, Prentice HG, Richards SM: Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukaemia: results of U.K. Medical Research Council randomized trial UKALL XA. Medical Research Council Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol.* 1997 Oct;99(1):84-92
28. Ellison RR, Mick R., Cuttner J., et al: The effects of postinduction intensification treatment with cytarabine and daunorubicin in adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized clinical trial by Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 1991 Nov;9(11):2002-15
29. Fiere D., Extra JM, David B., et al: Treatment of 218 adult acute lymphoblastic leukemias. *Semin Oncol.* 1987 Jun;14(2 Suppl 1):64-6
30. Fiere D., Lepage E., Sebban C., et al: Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. The French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 1993 Oct;11(10):1990-2001
31. Geissler K., Koller E., Hubmann E., et al: Granulocyte colony-stimulating factor as an adjunct to induction chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia--a randomized phase-III study. *Blood.* 1997 Jul 15;90(2):590-6
32. Giona F., Annino L., Rondelli R., et al: Treatment of adults with acute lymphoblastic leukaemia in first bone marrow relapse: results of the ALL R-87 protocol. *Br J Haematol.* 1997 Jun;97(4):896-903
33. Hoelzer D., Ludwig WD, Theil E., et al: Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996 Jan 15; 87(2): 495-508
34. Hoelzer D., Thiel E., Loffler H., et al: Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. *Blood.* 1984 Jul;64(1):38-47
35. Ifrah N., Witz F., Jout JP, et al: Intensive short term therapy with granulocyte-macrophage-colony stimulating factor support, similar to therapy for acute myeloblastic leukemia, does not improve overall results for adults with acute lymphoblastic leukemia. GOELAMS Group. *Cancer.* 1999 Oct 15;86(8):1496-505
36. Kantarjian H., O'Brien S., Keating M.: Update of the hyper-CVAD dose-intensive regimen in adult acute lymphocytic leukemia (ALL). *Blood* 1999; 94 (10, suppl 1): 1285a
37. Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D., et al: The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1997 Dec;11(12):2039-44
38. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al: A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood.* 1998 Sep 1;92(5):1556-64

39. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al: A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. 1995 Apr 15;85(8):2025-37
40. Ludwig WD, Reider H., Bartram CR, et al: Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics, and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: results of the German multicenter trials GMALL 03/87 and 04/89. *Blood*. 1998 Sep 15;92(6):1898-909
41. Mandelli F., Annino L., Rotoli B.: The GIMEMA ALL 0183 trial: analysis of 10-year follow-up. GIMEMA Cooperative Group, Italy. *Br J Haematol*. 1996 Mar;92(3):665-72
42. Martino R., Bellido M., Burnet S., et al: Allogeneic or autologous stem cell transplantation following salvage chemotherapy for adults with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 1998 May;21(10):1023-7
43. Preti HA, Huh YO, O'Brien SM, et al: Myeloid markers in adult lymphoblasti leukemia. Correlations with patient and disease characteristics and with prognosis. *Cancer* 1995 Nov 1; 76(9): 1564-70
44. Ribiera JM, Ortega JJ, Oriol A., et al: Late intensification chemotherapy has not improved the results of intensive chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia. Results of a prospective multicenter randomized trial (PETHEMA ALL-89). Spanish Society of Hematology. *Haematologica*. 1998 Mar;83(3):222-30
45. Sarris A., Cortes J., Kantarjian H., et al: Disseminated intravascular coagulation in adult lymphoblastic leukemia: frequent complications with fibrinogen levels less than 100 mg/dl. *Leuk Lymphoma* 1996 Mar; 21(1-2): 85-92
46. Sebban C., Browman GP, Lepage E., Fiere D.: Prognostic value of early response to chemotherapy assessed by the day 15 bone marrow aspiration in adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective analysis of 437 cases and its application for designing induction chemotherapy trials. *Leuk Res*. 1995 Nov;19(11):861-8
47. Sebban C., Lepage E., Vernant JP, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 1994 Dec;12(12):2580-7
48. Secker-Walker LM, Prentice HG, Durrant J., et al: Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRC trial UKALL XA. MRC Adult Leukaemia Working Party. *Br J Haematol*. 1997 Mar;96(3):601-10
49. Testi AM, Moleti ML, Giona F., et al: A single high dose of idarubicin combined with high-dose ARA-C for treatment of first relapse in childhood 'high-risk' acute lymphoblastic leukaemia: a study of the AIEOP group. *Br J Haematol*. 2002 Sep;118(3):741-7
50. Thomas DA, Cortes J., O'Brien S., et al: Hyper-CVAD program in Burkitt's type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999 Aug; 17(8): 24161
51. Weisdorf DJ, Billet AL, Hannan P., et al: Autologous versus unrelated donor allogeneic marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1997 Oct 15;90(8):2962-8
52. Weiss M., Maslak P., Feldman E., et al: Cytarabine with high-dose mitoxantrone induces rapid complete remissions in adult acute lymphoblastic leukemia without the use of vincristine or prednisone. *J Clin Oncol*. 1996 Sep;14(9):2480-5
53. Weiss MA, Drullinsky P., Maslak P., et al: A phase I trial of a single high dose of idarubicin combined with high-dose cytarabine as induction therapy in relapsed or refractory adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1998 Jun;12(6):865-8
54. Wassmann B., Gokbuget N., Scheuring UJ, Binckebanck A., Reutzel R., Gschaidmeier H., Hoelzer D., Ottmann OG; GMALL Study Group. A randomized multicenter

open label phase II study to determine the safety and efficacy of induction therapy with imatinib (Glivec, formerly STI571) in comparison with standard induction chemotherapy in elderly (>55 years) patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+/BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) (CSTI571ADE10) Ann Hematol. 2003 Nov;82(11):716-20

55. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00328 (015.045)2005 Duodecim medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 12.8.2004, www.ebm-guidelines.com
2. PDQ®-NCI's Comprehensive Cancer Database, Januari 2005 (200 референци), www.cancer.gov
3. Упатството треба да се ажурира на една година
4. Predvideno sledno a`urirawe do avust 2006 godina

ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕУКЕМИЈА (ХЛЛ)

- Основни правила
- Патологија
- Епидемиологија
- Етиологија
- Дијагноза
- Диференцијална дијагноза
- Лабораториски анализи и клиничка слика
- Основни иследувања
- Специјални иследувања
- Прогресија на болеста и прогноза
- Компликации
- Хемотерапија
- Следење
- Поврзани докази
- Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Обично се открива случајно (лимфоцитоза) во текот на иследувањата за некоја друга болест
- Имунолошки условени цитопении (АИХА и ИТП) се откриваат врз основа на анемија и склоност кон крвањење
- При постоење херпес зостер, веднаш треба да се даваат антивирусни лекови

(ацикловир, пенцикловир, валацикловир)

- Треба да се одбегнува вакцинација со живи вакцини
- На пациентот треба да му се објасни хроничниот тек на болеста
- Во случај на брзо напредување на болеста (време на удвојување на лимфоцитите во крвата < 6 месеци) и постоење висок ризик за морталитет, може да се направи обид со радикални цитостатици (fludarabin ± ciklofosamid) во комбинација со трансплантација на хематопоетски стем-клетки

ПАТОЛОГИЈА

- ХЛЛ е хематолошко малигно заболување кое се карактеризира со бавна акумулација на зрели лимфоцити во коскената срцевина, крвата и во лимфатичните ткива
- Според сегашната класификација, ХЛЛ е болест на Б-лимфоцитите

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- ХЛЛ е леукемија со најголема преваленција во западните земји, приближно 30% од сите леукемии
- 90% од пациентите се постари од 50 години. ХЛЛ не е најдена кај деца
- ХЛЛ е двапати почеста кај мажите во однос на жените

ЕТИОЛОГИЈА

- Етиологијата е непозната. За разлика од другите леукемии, јонизирачкото зрачење и вирусните инфекции не се поврзуваат со леукемогенезата кај ХЛЛ

ДИЈАГНОЗА

1. Апсолутна хронична лимфоцитоза ($> 15 \times 10^9/l$)
2. Коскена срцевина: хиперцелуларна или нормоцелуларна, над 30% од клетките се мали, зрели лимфоцити
 - Доколку пациентот е без симптоми, не е неопходна ургентна дијагноза. Прегледот на коскената срцевина е доволен за дијагностицирање на ХЛЛ

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- Други леукемии настанати од зрели лимфоцити: хистологијата (биопсија на лимфна жлезда, биопсија на коскена срцевина) може да биде корисна
- Реактивни лимфоцитози

ЛАБОРАТОРИСКИ ИСЛЕДУВАЊА И КЛИНИЧКА СЛИКА

- Лимфоцитоза која полека се наголемува
- Приближно 50% од пациентите имаат хипогамаглобулинемија, а околу 5% имаат серумска М-компонента (парапроетин)
- Во текот на прогресијата на болеста доаѓа до наголемување на лимфните јазли, слезината и на црниот дроб. Знаци за напредната болест се и покачена температура, ноќни потења, замор и загуба на телесна тежина
- Клиничките проблеми се јавуваат како резултат на анемија, продлабочување на

други цитопени, инфекции или лимфоидни инфилтрати во други органи

ОСНОВНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Доколку основната дијагноза е потврдена, иследувањата можат да бидат одложени до појава на подоцнежните, симптоматски стадиуми. Сите иследувања мора да бидат направени пред почетокот на лекувањето
- Рендгенографија на граден кош (медијастинум, белодробни хилуси и паренхим)
- Ултрасонографија на абдоменот (големина и паренхим на слезината и црниот дроб), лимфни јазли
- Електрофореза на серумски протеини (М-компонента), серумски имуноглобулини (IgG, IgA, IgM и, доколку е можно, поткласи на IgG)
- Директен антиглобулински тест (Coombs-ов тест)
- Серумски креатинин и урична киселина

СПЕЦИЈАЛНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Доколку болеста напредува бргу или ако поради други причини е потребно лекување, наведените иследувања се прават со цел да се одреди ризикот за смрт на пациентот:
 - Имунофенотипизација со проточна цитометрија (вклучувајќи CD38 антиген и ZAP-70)
 - Анализа на хромозомски промени
 - „CLL-FISH“⁷ станува рутинско прогностичко иследување (ги вклучува хромозомите 11q,12, 13q и 17p)
 - Процена на мутациониот статус на имуноглобулинските гени со секвенционирање на гените (врз основа на овие иследувања, пациентите можат да бидат поделени во две групи во однос на прогнозата, медијаната на очекувано преживување кај поволната група е двојно поголема во однос на неповолната група)

ПРОГРЕСИЈА НА БОЛЕСТА И ПРОГНОЗА

- Кај половина од пациентите прогресијата е бавна
- Медијаната на преживувањето се движи во распон 5-10 години
- Може да се трансформира во поагресивна форма со морфологија на незрели клетки (приближно 5-10% од случаите)
 - Пролимфоцитна леукемија
 - Richter-ов синдром (имунобластичен лимфом)
 - Состојба која личи на акутна лимфоидна леукемија
- Стадиумот, според класификацијата на Бинет или Раи, одредува кога и дали се почнува со лекување, а дава и поточна прогностичка информација

КОМПЛИКАЦИИ

- АИХА (автоимунa хемолитичка анемија) кај 5-10%
- ИТП (имунолошка условена тромбоцитопенија) кај 1% или повеќе
- Инфекции кои ја следат тешката хипогамаглобулинемија, но и поради други причини

⁷ Недостапно во Р. Македонија

- ни. Рекурентните бактериски инфекции можат да бидат тежок проблем
- Вирусните инфекции, кои обично се безопасни кај овие пациенти, можат да бидат тешки, па дури и фатални (херпес зостер, па дури и генерализирани херпес симплекс-инфекции). Треба да се одбегнува рутинско давање живи вакцини

ХЕМОТЕРАПИЈА

- Кај асимптоматските пациенти хемотерапијата не е корисна. Вакви пациенти можат да имаат висок број лимфоцити, на пример, $100-150 \times 10^9/\text{л}$

Индикации за хемотерапија

- Општи симптоми
- Брза прогресија
- Анемија предизвикана од инфилтрација во коскената срцевина (хемоглобин $< 100 \text{ г/л}$) или тромбоцитопенија ($< 100 \times 10^9/\text{л}$)
- Силно зголемени лимфни јазли или слезина
- Симптомите или цитопениите обично се јавуваат кога бројот на леукоцитите надмине $100 \times 10^9/\text{л}$

Третман на болеста во рана фаза

- (Binet стадиум А и Б без симптоми; Rai 0, и I и II без симптоми)
- Стандарден третман за пациентите во рана фаза на болеста е стратегијата „следеди и чекај“ со редовни контроли на секои три месеци на комплетната крвна слика и клинички испитувања (**ннд-А**). Пациентите со брза прогресија на болеста (време на удвојување на лимфоцитите < 12 месеци) треба да се третираат како оние во напредната фаза

Во напредната фаза

(Binet стадиум А и Б со симптоми; Binet стадиум Ц; Rai 0, и I, II со симптоми, Rai III–IV)

- Б-симптоми, цитопениии кои не се предизвикани од автоимуни феномени и симптоми или компликации од лимфаденопатија, спленомегалија или хепатомегалија, се индикација за хемотерапија (**ннд-А**)
- Се користат пурински аналози (fludarabine, cladribine) или chlorambucil. Досегашните рандомизирани студии не покажале предност во преживувањето за која било од овие опции (**ннд-А**)
- Кај помлади пациенти (≤ 65 години, физички активни, без мајорни здравствени проблеми) пуринските аналози се препорачуваат како иницијален третман, бидејќи се постигнува повисок степен на комплетни ремисии и подолготраен период без прогресија на болеста и потреба од третман отколку со chlorambucil. Најдобро се документирани предностите и ризиците на третманот со флударабине во однос на другите пурински аналози. Комбинацијата на пуринските аналози со други лекови, особено сулфосамиди, резултира со поголем процент на комплетни ремисии отколку третманот само со пурински аналог, но комбинацијата е потоксична
- Кај постари пациенти chlorambucil-от се дава како прволиниски третман, бидејќи е помалку миелототоксичен и имunosупресивен од пуринските аналози, што резултира со помала појава на инфекции

Претходно нетретирани пациенти со интермедиерна или високоризична хронична лимфатична леукемија

- Како прволиниски третман кај пациентите со интермедиерна или високоризична хронична лимфатична леукемија прифатливи терапевски опции се fludarabine или конвенционалната хемотерапија (chlorambucil). Fludarabine-от го продолжува периодот без прогресија на болеста, но носи поголем ризик од токсичност, вклучувајќи и специфични инфекции
- Изборот на пациентот и клиничката проценка треба да влијаат на изборот на третманот. Факторите што треба да се земаат предвид при селектирање на третманот вклучуваат начин на администрација на лекот и балансирање на потенцијално подолгиот период без прогресија на болеста со зголемениот ризик од токсичноста поврзана со третманот

Претходно третирани пациенти со интермедиерна или високоризична хронична лимфатична леукемија

- Доказите кај претходно третираниите пациенти со интермедиерна или високоризична хронична лимфатична леукемија се базираат на една рандомизирана контролирана студија на fludarabine версус cyclophosphamide, adriamycin, prednisone, и шест фази на II студији. Рандомизираната контролирана студија открива супериорен одговор и тренд кон подолг период без прогресија на болеста за флударабинот, но вкупното преживување не се разликува значајно
 - Fludarabine е прифатлива терапевска опција по неуспешната прволиниска терапија
 - На изборот на третманот треба да влијае претходно користениот протокол и изборот на пациентот

Дозирање и посебни услови

- Врз основа на препораките на Canadian Blood Services и British Committee for Standards in Hematology Blood Transfusion Task Force, се препорачува пациентите третирани со флударабине да примаат зрачена крв поради ризикот од пренос на болеста графт против домаќин, поврзана со трансфузија
- Автоимуната хемолитичка анемија може да се активира или да се поттикне со третман со флударабин и затоа производителот ја смета како контраиндикација за примена на овој лек
- Се препорачува доза од 25 mg/m² дневно во тек на 5 дена интравенски секои четири недели, вкупно шест циклуси или два циклуса плус откако ќе се постигне максималниот одговор

Второлиниска хемотерапија

- Прволинискиот третман може да се повтори ако до релапс или прогресија дојде по 6 месеци од завршувањето со инцијалниот третман (**ннд-D**)
- Ако дојде до релапс во првите 6 месеци или ако болеста е рефрактерна на инцијалниот третман, се препорачуваат следниве терапевски опции (**ннд-D**):
 - Fludarabine по chlorambucil
 - Fludarabin во комбинација со cyclophosphamide и/или mitoxantrone (FCM) кај пациенти рефрактерни на fludarabin

- Моноклонални антитела (alemetuzimab)⁸ кај пациентите рефрактерни на хемотерапија
- Високодозната терапија следена со автологна или алогена трансплантација на прогениторски стем сè уште останува во фаза на истражување

Евалуација на одговорот

- Евалуацијата на одговорот вклучува комплетна крвна слика и биопсија на коскена срцевина (само кај пациенти во комплетна хематолошка ремисија), исто така, рендгенографија на граден кош и абдоминална ултрасонографија или компјутеризирана томографија (**ннд-D**)

СЛЕДЕЊЕ

- По поставување на дијагнозата, секои 2-4 месеци. Доколку прогресијата е бавна, на секои 6-12 месеци
- Иследувања:
 - Лабораториски анализи: вредностите на хемоглобин < 100 г/л и број на тромбоцити < 100 x 10⁹/л се знаци за инсуфициенција на коскената срцевина и се земаат предвид при одредување на клиничкиот стадиум
 - Инфекции
 - Лимфни јазли
 - Големина на слезината
 - Кога ќе се постигне вкупен одговор од терапијата, резидуалната болест во коскената срцевина се следи со помош на проточна цитометрија, FISH и понекогаш со PCR
- Хемотерапијата и специјалните иследувања ги планира специјалист, но локалниот лекар од општа практика може да биде вклучен во интермитетните анализи

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Не постојат конклузивни докази за ефективноста на трансплантацијата на периферни хематопоетски стем-клетки во однос на конвенционалното лекување во поглед на преживувањето или преживувањето без прогресија на заболувањето (**ннд-C**)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Kipps TJ. Chronic lymphocytic leukemia. Curr Opin in Hematol 1998;5:244-53
2. Johnson PW, Simnett SJ, Sweetenham JW, Morgan GJ, Stewart LA. Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for malignancy. Health Technology Assessment 1998;2:1-188
3. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-989011. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software
4. Shanafelt TD, Call TG. Current approach to diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia. Mayo Clin Proc 2004; 79:388-398
5. de Lima M., O'Brien S., Lerner S., Keating M. Chronic lymphocytic leukemia in the young patient. Semin Oncol 1998; 25: 107-116

⁸ Недостапно во Р. Македонија

6. Herrinton LJ. Epidemiology, of the Revised European–American Lymphoma Classification Subtypes. *Epidemiol Rev* 1998; 20:187–203
7. Cheson BD, Bennett JM, Grever M., et al. National Cancer Institute-Sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87: 4990–4997
8. DiGiuseppe JA, Borowitz MJ. Clinical utility of flow cytometry in the chronic lymphoid leukemias. *Semin Oncol* 1998; 25: 6–10
9. Doñner H., Stilgenbauer S., Benner A., et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1910–1916
- 10.1 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J., et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835–3849
- 11.1 Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1750–1757
- 12.1 Robak T., Blonski JZ, Kasznicki M., et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2000; 96: 2723–2729
- 13.1 Morrison VA, Rai KR, Peterson BL et al. Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3611–3621
- 14.1 CLL Trialists' Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 861–868
- 15.1 Dighiero G., Maloum K., Desablens B., et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1506–1514
- 16.1 Juhani Vilpo, Article ID: ebm00320 (015.043) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. **EBM-Guidelines, 17.1.2005, www.ebm-guidelines.com**
2. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of chronic lymphocytic leukemia. *Annals of Oncology (Supp I)*, 2005; 16:i50-i51, www.esmo.org**
3. **PDQ® - NCI's Comprehensive Cancer Database, 21.11.2005, www.cancer.gov**
4. **Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative (CCOPGI). Fludarabine in intermediate-and high-risk chronic lymphocytic leukemia [full report]. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2002 Feb. Various p. (Practice guideline; no. 6-1). [45 references] www.cancercare.on.ca**
5. **Упатството треба да се ажурира на една година**
6. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година**

ХРОНИЧНА МИЕЛОИЧНА ЛЕУКЕМИЈА (ХМЛ)

- ▶ Основни правила
- ▶ Патологија
- ▶ Епидемиологија
- ▶ Етиологија
- ▶ Дијагностички критериуми
- ▶ Диференцијална дијагноза
- ▶ Клиничка слика и лабораториски наоди
- ▶ Основни иследувања
- ▶ Компликации
- ▶ Тек на болеста и прогноза
- ▶ Лекување
- ▶ Следење
- ▶ Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Потребно е да се препознаат ретките случаи на ХМЛ меѓу честите случаи на неутрофилија
- За поставување дијагноза неопходен и доволен е наод на Филадельфија-хромозом или соодветната генетска абнормалност (BCR/ABL) во специјализирана лабораторија

ПАТОЛОГИЈА

- ХМЛ е бавно прогредирачко заболување на хематопоетската стем-клетка и се карактеризира со значајно покачен број на леукоцитите и акумулација на сите форми на зрели и незрели гранулоцити во периферната крв и коскената срцевина. Често пати бројот на мегакариоцитите (во коскената срцевина) и тромбоцитите (во периферната крв), исто така, е зголемен

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Инциденца 1/100.000 годишно
- ХМЛ опфаќа 20% од сите леукемии
- Инциденцата на ХМЛ кај жени и мажи не се разликува
- Повеќето пациенти се на возраст од 30 до 60 години, а максималната инциденца е приближно на возраст од 45 години
- Болеста ретко се јавува кај деца

ЕТИОЛОГИЈА

- Непозната кај поединечни случаи
- Ризикот од појава се зголемува со експозиција на јонизирачко зрачење, а се прави со експозиција на бензен

ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИУМИ

- Филадельфија-хромозом или соодветната генетска абнормалност (BCR/ABL)

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- Други леукоцитози (инфекции, ткивна некроза, неоплазми, други миелопролиферативни заболувања)

КЛИНИЧКА СЛИКА И ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Леукоцитоза која постојано расте
- Анемија
- Спленомегалија (често)
- Симптоми и знаци кои се јавуваат при хиперметаболизам: ноќно потење, лесно покачена температура, слабост, загуба на телесна тежина
- Болеста има три фази: асимптоматска фаза, хронична фаза и фаза на трансформација, која, пак, може да се подели на фаза на акцелерација и акутна трансформација, бластна криза. Понекогаш болеста првпат се открива во фаза на бластна криза

ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Кореспондираат со фазата на болеста
- Леукоцитоза и незрели форми на гранулоцити, често пати и тромбоцитоза
- Бластна криза: бласти > 30% во периферна крв и коскена срцевина

ОСНОВНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Крвна слика (нумеричка и диференцијално-периферна размаска)
- Преглед на коскена срцевина
- Ултрасонографија на абдомен (големина на слезината)
- Урати во серум (хиперурикемија, па дури и гихт, е честа)
- Лактат дехидрогеназа (промените се одраз на активноста на болеста или миелоидната маса)
- Серумски креатинин
- Дијагнозата секогаш се потврдува со одредување кариотип и ДНК-тест

КОМПЛИКАЦИИ

- Крвавења
- Тромбози и инфаркти како резултат на леукоцитозата
- „Џиновска“ спленомегалија
- Бластната криза се јавува како природна фаза во текот на болеста

ТЕК НА БОЛЕСТА И ПРОГНОЗА

- Доколку не се лекува, обично текот на болеста е типичен, иако траењето на поединечните фази може да варира: асимптоматска фаза, хронична фаза, фаза на трансформација
- Медијана на преживување е 4-5 години. Постарите генерации на цитостатици имаат мал ефект врз преживувањето, иако го продолжуваат траењето на асимптоматската фаза
- Новите терапевтски пристапи ќе донесат промени, иако конечните резултати сè уште не се сосема познати

ЛЕКУВАЊЕ

- Единствен достапен куративен третман претставува алогената стем-клеточна трансплантација. Помладите пациенти со соодветен дарител, особено оние пациенти чија болест има неповолни прогностички знаци, веднаш по дијагностицирањето се кандидати за оваа терапевска опција. Пациентите треба активно да се вклучат во процесот на одлучување за терапевската постапка и сами да си ги избалансираат можностите за излекување со ризикот од mortalitetот поврзан со процедурата
- Инхибиторот на тирозин-киназата imatinib⁹ е високо ефективен во индуцирањето хематолошки и цитогенетски ремисии (**ннд-А**)
Imatinib (400 mg, дневно per os) е прволиниска стандардна хемотерапија, бидејќи подобро се толерита, се постигнува многу повисок процент на цитогенетски одговор и има помал процент на прогресии на болеста до фаза на акцелерација и акутизација во споредба со протоколот интерферон α / ara C. Сепак, неговиот долготраен ефект сè уште не се знае (**ннд-А**)
 - Иматинобот се препорачува како прволиниска терапија кај новодијагностицирани пациенти со хронична миелоична леукемија и позитивен Филадельфија-хромозом. Препорачана иницијална доза изнесува 400 mg, per os еднаш дневно (**ннд-А**)
 - Пациентите кои по тримесечна терапија со иматиноб не се во комплетна хематолошка ремисија или немаат барем минорен цитогенетски одговор по 12-месечен третман дозата на иматиноб треба да се покачи на 400 mg, два пати дневно per os (**ннд-А**)
 - Иматиноб се препорачува и кај пациенти кои се рефрактерни или индолентни на претходната терапија (интерферон +/- cytarabine, hydroxyurea) или, пак, болеста им прогредира кон фаза на акцелерација или миелоидна бластна фаза на болеста
 - За пациентите кои се во фаза на акцелерација или миелоидна бластна фаза на болеста почетната доза на иматиноб изнесува 600 mg, per os еднаш дневно, со зголемување на дозата на 400 mg, два пати дневно per os, ако не дојде до адекватен хематолошки или цитогенетски одговор (**ннд-А**)
 - Кај пациентите чија болест има добра прогноза, како алтернатива, може да се земе предвид третманот со interferon alfa 3-5MU/m² дневно
 - Клиничките предности на интензивната хемотерапија со или без автологна стем-клеточна трансплантација сè уште не се докажани
 - Ако цел на третманот е намалување на тежобите, треба да се дава hydroxyurea (**ннд-А**)

⁹ Ограничено достапен во Р. Македонија

СЛЕДЕЊЕ

- Пациентите се следат преку комплетна крвна слика еднаш неделно во текот на првите неколку недели од третманот, а подоцна секој месец или еднаш на два месеца
- Цитогенетски испитувања на коскената срцевина¹⁰ (и/или квантитативен PCR на bcr-abl онкогенот) треба да се прават еднаш на шест месеци кај пациентите кои се третираат со imatinib или со interferon. Кај пациентите со релапс на основната болест по алогената трансплантација сè уште постои куративна опција, на пример, донор-лимфоцитната трансфузија; кај овие пациенти има потреба од почести контроли

РЕФЕРЕНЦИ

1. Druker BJ, Talpaz M., Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2001;344: 1031-1037
2. Chronic Myeloid Leukemia Trialist's Collaborative Group. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta analysis of seven randomized trials. *Journal of the National Cancer Institute* 1997;89: 1616-1620
3. The Database of Abstracts and Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-971375. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
4. Johnson PW, Simnett Sj, Sweetenham JW, Morgan GJ, Stewart LA. Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for malignancy. *Health Technology Assessment* 1998; 2: 1-188
5. The Database of Abstracts and Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-989011. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software
6. Goldman J., Melo J. Chronic myeloid leukemia – advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003; 349: 1451-1464
7. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00321 (015.040) @2005 Duodecim Medical Publication
8. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M., et al. Prognostic discrimination in "good risk" chronic granulocytic leukaemia. *Blood* 1984; 63: 789–799
9. Hasford J., Pffirman M., Hehlmann R., et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukaemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850–858
10. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R., et al. An evidence-based analysis of the effect of Busulfan, Hydroxyurea, Interferon and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukaemia: Developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999; 94: 1517–1536
11. Enright H., McGlave P. Chronic myelogenous leukaemia. In Hoffman R., Benz EJ, Shattil SJ (eds): *Hematology: Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000
12. Kolb HJ, Mittermuller J., Clemm C., et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukaemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76: 2462–2465
13. O'Brien SG, Guilhot F., Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994–1004

14. Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1084-6.
15. Hehlmann R., Heimpel H., Hasford J., Kolb HJ, Pralle H., Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon- α with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994;84:4064-77
16. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon Alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994;330:820-5
17. Ohnishi K., Ohno R., Tomonaga M., Kamada N., Onozawa K., Kuramoto A., et al. A randomized trial comparing interferon- α with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1995;86:906-16
18. Allan NC, Richards SM, Shepherd PC. UK Medical Research Council randomized multi-centre trial of interferon- α 1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet* 1995;345:1392-7
19. Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: A meta-analysis of seven randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1616-20
20. Guilhot F., Chastang C., Michallet M., Guerci A., Harousseau J-L, Maloisel F., et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:223-9
21. Walker I., Benger A., Browman G., Messner H., Nicholson W., Samosh M., et al, and the Hematological Cancer Disease Site Group. Drug therapy for chronic myeloid leukemia. *Current Oncology* 2000;7:229-41. Gleevec Prescribing Information (U.S. only). Available at: http://www.gleevec.com/info/page/prescribing_info
22. Druker BJ, Talpaz M., Resta DJ, Peng B., Buchdunger E., Ford JM et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-7
23. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H., Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344:1038-42.
24. Larson R. Imatinib (STI571, Gleevec™) as initial therapy for patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia (CML): Results of a randomized phase III study vs interferon- α + cytarabine (IFN+AraC) [abstract]. *Blood* 2002;100(11):4a. Abstract 2
25. FDA/Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration website. Available at: <http://www.fda.gov/cder/cancer/whatsnew.htm>
26. Druker BJ. STI571 (Gleevec/Glivec, imatinib) versus interferon (IFN) + cytarabine as initial therapy for patients with CML: results of a randomized study [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:1a. Abstract 1
27. O'Brien SG, Guilhot F., Larson RA, Gathmann I., Baccarani M., Cervantes F., et al., for the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004
28. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F., et al., on behalf of the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) investigators. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS study. *J Clin Oncol* 2003;21:2138-46
29. Browman GP, Levine MN, Mohide EA, Hayward RSA, Pritchard KI, Gafni A., et al. The

- practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. *J Clin Oncol* 1995;13:502-12
30. Kantarjian HM, Cortes J., O'Brien S., Giles F., Thomas D., Garcia-Manero G., et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in early chronic phase (Ph+ CML Early CP) [abstract]. *Blood* 2001;98(11):137a. Abstract 577
 31. Kantarjian H., Jorge C., O'Brien S., Giles FJ, Thomas D., Faderl S., et al. High rates of early major and complete cytogenetic responses with imatinib mesylate therapy given at 400 mg or 800 mg orally daily in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase (Ph + CML-CP) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:261a. Abstract 1043
 32. Talpaz M., Silver RT, Druker B., Goldman JM, Gambacorti-Passerini C., Guilhot F., et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928-37
 33. Sawyers CL, Hochhaus A., Feldman E., Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002;99:3530-9
 34. Kantarjian HM, Cortes J., O'Brien S., Giles FJ, Albitar M., Rios MB, et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood* 2002;99:3547-53
 35. Hochhaus A., Lahaye T., Kreil S., Berger U., Müller MC, Merx K., et al. Interim analysis of imatinib treatment in 300 patients with chronic myelogenous leukemia (CML): evaluation of response and resistance [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:262a. Abstract 1045
 36. Rendo P., Bullorsky E., Lanari E., Garcia J., Fernandez Friere M., Stemelin G., et al. Imatinib (STI 571) in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML), in chronic, accelerated and blastic phases. Results of expanded access program in Argentina [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:274a. Abstract 1092
 37. Kantarjian H., Sawyers C., Hochhaus A., Guilhot F., Schiffer C., Gambacorti-Passerini C., et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002;346:645-52
 38. Rosti G., Alberti D., De Vivo A., Bonifazi F., Trabacchi E., Bassi S., et al. Hematologic, cytogenetic and molecular response to Glivec® (formerly STI571) in chronic phase Ph+ chronic myeloid leukemia (CML) patients who failed IFNa or did not tolerate IFNa: a prospective study of the Italian Cooperative Study Group on CML (ICSG on CML) [abstract]. *Blood* 2001;98(11):138a. Abstract 581
 39. Cortes JE, Talpaz M., Giles FJ, Rios MB, Thomas D., Garcia-Manero G., et al. High-dose imatinib mesylate (STI571, Gleevec) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) resistant or intolerant to interferon-alpha (IFN) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:262a. Abstract 1044
 40. Kantarjian HM, Dixon D., Keating M., Talpaz M., Walters RS, McCredie KB, et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988;61:1441-6
 41. O'Brien SG, Deininger MW. Imatinib in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003;40 (Suppl 2):26-30
 42. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Dobrez DG, Hensley ML, et al, for the IRIS Study Group. Quality of life in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: IRIS study results of interferon-alpha plus ara-C vs imatinib [abstract].

- Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:589. Abstract 2367
43. Hahn EA, Glendenning GA. Quality of life on imatinib. *Semin Hematol* 2003;40 (Suppl 2):31-6.
 44. Hughes T, Kaeda J, Branford S., Rudzki Z., Hochhaus A., Capdeville R., et al. Molecular responses to imatinib (ST1571) or interferon + Ara-C as initial therapy for CML; results in the IRIS study [abstract]. *Blood* 2002;100(11):93a. Abstract 345
 45. Mueller MC, Gattermann N., Lahaye T., Deininger MW, Berndt A., Fruehauf S., et al. Dynamics of BCR-ABL mRNA transcript expression in newly diagnosed CML patients treated with imatinib or interferon alpha [abstract]. *Blood* 2002;100(11):365a. Abstract 1413
 46. Branford S., Walsh S., Rudzki Z., Grigg A., Taylor K., Durrant S., et al. Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferon plus low dose Ara-C in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukaemia in chronic phase [abstract]. *Blood* 2002;100(11):96a. Abstract 352
 47. Dalziel K., Round A., Stein K., Garside R., Price A., for the Peninsula Technology Assessment Group, University of Exeter, Wessex Institute for Health Research and Development, and the University of Southampton. The effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase. March 2003. Available at: <http://www.nice.org.uk/Docref.asp?d=74650>. Accessed: July 2003
 48. National Institute for Clinical Excellence. Appraisal consultation document: imatinib for chronic myeloid leukaemia. June 2003. Available at: <http://www.nice.org.uk/article.asp?a=74583>. Accessed: July 2003
 49. Cervantes F., on behalf of the IRIS (International Randomized IFN vs. ST1571) Study Group. Durability of responses to imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML): 24-month update from the IRIS study [abstract]. *Blood* 2003;102(11): 181-2a. Abstract 633
 50. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, Appelbaum F., Chauncey TR, Clift RA, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:962-8
 51. Weisdorf DJ, Anasetti C., Antin JH, Kernan NA, Kollman C., Snyder D., et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: comparative analysis of unrelated versus matched sibling donor transplantation. *Blood* 2002;99:1971-7
1. **EBM-Guidelines, 14.6.2004, www.ebm-guidelines.com**
 2. **ESMO - Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of chronic myelogenous leukemia (CML). *Annals of Oncology (Supp I)*, 2005; 16: i52-i53, last update December 2004, www.esmo.org**
 3. **Упатството треба да се ажурира на две години**
 4. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година**

ЛЕУКЕМИЈА НА ВЛАКНЕСТИ КЛЕТКИ (HAIRY CELL)

- ▶ Основни правила
- ▶ Дефиниција
- ▶ Епидемиологија
- ▶ Етиологија
- ▶ Дијагностички критериуми
- ▶ Диференцијална дијагноза
- ▶ Клиничка слика и лабораториски наоди
- ▶ Примарни иследувања
- ▶ Прогноза и тек на болеста
- ▶ Компликации
- ▶ Следење
- ▶ Третман
- ▶ Тераписки режими
- ▶ Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Запомни дека леукемијата на влакнести клетки (ЛВК) е ретка причина за хиперспленизам

ДЕФИНИЦИЈА

- Хронично клонално Б-лимфопрлиферативно заболување што се карактеризира со панцитопенија, изразена спленомегалија и присуство на абнормални мононуклеарни клетки со цитоплазматски продолжетоци во периферната крв, коскената срцевина, слезината и другите ткива

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- ЛВК ги сочинува само 2% од сите форми на леукемија, а 8% ако се земат предвид само леукемиите на зрели Б и Т-клетки
- Се јавува 6-10 поретко од хроничната лимфатична леукемија
- Најчесто се јавува на средна возраст
- Соодносот мажи:жени изнесува 4.5:1

ЕТИОЛОГИЈА

- Непозната
- Се смета дека HTLV-II вирусот може да има улога во патогенезата на ова заболување

ДИАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИУМИ

- Докажување на карактеристични влакнести клетки во периферната крв
- Карактеристична инфилтрација на коскениот мозок со влакнести клетки

Дијагностички тестови

- Периферна размаска
- Биопсија на коскена срцевина со соецијални боења на секциите: CD20, DBA44, TRAP
- Flow-цитометрија на суспензија од клетки од периферна крв или коскена срцевина со панел за McAb:
 - Панел за Б-клетки: CD19, CD20, CD22, Smlg
 - Панел за ХЦЛ: CD11c, CD25, CD103, HC2

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- Други состојби што се манифестираат со панцитопенија, спленомегалија, хиперспленизам и миелофиброза
- Варијанти на Naïgу cell-леукемија. Варијантите имаат назначена леукоцитоза $40 - 60 \times 10^9/l$, немаат моноцитопенија, имаат различен имунофенотип и тераписки пристап (рефрактерни се на третман со интерферон α)
- Спленичен лимфом на циркулирачки вилозни лимфоцити

КЛИНИЧКА СЛИКА И ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Симптоми предизвикани од цитопени, имунодефициенција и туморска маса
 - Слабост
 - Крвавења (тромбоцитопенија и тромбоцитопатија)
 - Инфекции
 - Абдоминален дискомфорт
- Екстрамедуларни туморски инфилтрати
 - Спленомегалија (60-70%)
 - Хепатомегалија (40-50%)
 - Абдоминална лимфаденопатија (15-20%)
- Лабораториски наоди
 - Леукоцити $< 5 \times 10^9/l$ и многу ретко над $10 \times 10^9/l$
 - Влакнести клетки од 5-65% во периферната размаска (95%)
 - Моноцитопенија (90%)
 - Тромбоцитопенија (80%)
 - Неутропенија $< 1 \times 10^9/l$ (75%)
 - Анемија Хб $< 10g/l$ (70%)

ПРИМАРНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Крвна слика и периферна размаска
- Биопсија на коскена срцевина со аспирација (најчесто се добива „dry tab“)
- Имуноцитохемија, TRAP-тест
- Имунохистохемија
- Имунофенотипизација со проточен цитометар
- Ултрасонографија на абдоменот

ПРОГНОЗА И ТЕК НА БОЛЕСТА

- Варијабилен
- ЛВК е долготрајна болест и нејзината прогресија може да биде многу бавна
- Прогнозата зависи од:
 - Степенот на инфилтрација на коскениот мозок
 - Големината на спленомегалијата
 - Присуство на абдоминална лимфаденопатија
 - Одговорот на терапијата

КОМПЛИКАЦИИ

- Анемија
- Хеморагии
- Инфекции

ТРЕТМАН

Информации за стадиум

- Системот за одредување на стадиумот на болеста не е генерално прифатен, но е корисен и за прогноза и за третман на заболувањето
- За донесување одлука за третман најдобро е болеста да се подели во две големи категории: нетретирана ЛВК и прогресивна ЛВК, без разлика дали е по спленектомија или по системска терапија

Нетретирана леукемија на влакнести клетки

- Нетретираната ЛВК се карактеризира со:
 - Спленомегалија
 - Различен степен на леукопенија (ретко леукоцитоза) и/или панцитопенија
 - Инфилтрација на коскената срцевина со атипични клетки со приминентни цитоплазматски продолжетоци (наречени hairy cells - влакнести клетки)
- Коскената срцевина обично е фибротична и не се аспирира лесно. Поради тоа, потребно е да се направат коскени биопсии за дијагноза и евалуација на степенот на инфилтрација со влакнести клетки

Прогресивна леукемија на влакнести клетки

- Прогресивната ЛВК по спленектомија (или по спроведена системска терапија) се карактеризира со:
 - прогресивна замена на коскената срцевина со влакнести клетки
 - панцитопенија која е рефрактерна на терапија
- Преживувањето на пациентите со напредната ЛВК што се третираат со cladribine (2-chlorodeoxyadenosine, 2-CdA), пентостатин, интерферон алфа е над 85% за 5 години по започнувањето на кои било од третманите

Опции за третман

Иницијална терапија

- Избор за иницијална терапија е:

- **Cladribine** (2-chlorodeoxyadenosine, 2-cda) или
- **Пентостатин**
- Овие лекови имаат слични проценти на одговор, но не се компарирани во студии од трета фаза
- Cladribine се аплицира како еднократна континуирана инфузија или серија на супутани инјекции и е асоцирана со висок процент на фебрилна неутропенија
- Ретко е потребен повеќе од еден циклус за постигнување на бараниот одговор
- Третманот треба да се прекине кога ќе се постигне комплетна ремисија или стабилна парцијална ремисија со нормализирање на параметрите во крвната слика
- Присуството на резидуална болест може да биде предиктор на релапс, но не влијае на преживувањето

Консолидациона терапија

- Улогата на консолидацијата или терапијата на одржување во превенција на релапсот или прогресија на болеста по третман со пурински аналози не е евалуирана и останува недоказана
- **Пентостатин** се администрира интермитентно во подолг период, но може да резултира со пониска инциденца на фебрилни компликации
- Иако повеќето пациенти остануваат со преживување без болест подолго од 10 години по третманот со пуринските аналози, ниту еден пациент не е следен доволно долго за да се утврди излекување
- И двата нуклеозидни аналози причинуваат пролонгирана супресија на вредностите на CD4, кои можат да траат и една година
- Со примената на **cladribine**, зголемувањето на ризикот од секундарни малигноми е можно меѓу пациентите со ЛВК
 - Опсервиран спрема очекуван однос околу 1.8 во неколку серии по 6 години
 - Неколку серии кои користеле пентостатин не покажале зголемен ризик од секундарни малигноми
- За неколку пациенти, како што се оние со изразена тромбоцитопенија, може да се размислува за спленектомија
 - По спленектомија, 50% од пациентите немаат потреба од натамошна терапија и се можни долгогодишни преживувања
- Терапија со **интерферон алфа** е друга опција за третман, особено за пациенти со интеркурентни инфекции

Нетретирана леукемија на влакнести клетки

Иницијален третман

- Леукемијата на влакнестите клетки е заболување со високи можности за излекување. Со оглед дека лесно се контролира, многу пациенти имаат пролонгирано преживување со повремени терапии
- Одлуката за терапија се заснова на:
 - Цитопенија, особено ако е симптоматска
 - Зголемување на спленомегалијата
 - Индикации дека болеста прогредира или
 - Присуство на други компликации, обично инфективни
- Рационално е без терапија да се остават пациенти кои се асимптоматски и параметрите во крвната слика се одржуваат во прифатливи граници

Прогресивна леукемија на влакнести клетки

Стандардни терапевски опции

1. Cladribine (2-chloro-deoxyadenosine, 2-CdA)

- Се аплицира интравенски во континуирана инфузија или како дневна супкутана инјекција една недела со резултати за постигната комплетна ремисија од 50% до 80% и вкупно преживување од 85% до 95%
- Процентот на одговор е понизок кај група од 979 пациенти третирани во група С на механизам на NCI (на пример, 50% на комплетна ремисија, 37% парцијална ремисија)
- Одговорите се долготрајни по кратките курсеви на хемотерапијата и пациентите кои ќе направат релапс најчесто добро одговараат на ретретман со кладрибин
- Овој лек може да предизвика фебрилност и имunosупресија со 33% документирано инфекции меѓу лекуваните пациенти. Во ретроспективни студии на пациенти со неутропенична фебрилност асоцирана со кладрибин, филграстрим (G-CSF) не покажал намалување на процентот на фебрилните пациенти, бројот на фебрилните денови, ниту честота на апликација на антибиотици
- Потенцијалното зголемување на ризикот од секундарни малигноми со овој медикамент останува контроверзно

2. Пентостатин

- Се дава интравенски секоја втора недела во тек на 3-6 месеци
- Дава 50%-76% комплетен одговор и 80%-87% на вкупен одговор
- Комплетните ремисии се долготрајни
 - Во две студии со 9-годишно следење, преживувањето без болест се движи меѓу 56% и 67%
 - Несаканите ефекти вклучуваат фебрилност, имunosупресија, цитопенија и ренална дисфункција
- Рандомизирана компарација меѓу пентостатин и интерферон алфа демонстрира повисок и подолготраен одговор кај пентостатин

3. Интерферон алфа

- Се дава супкутано три пати неделно во тек на една година
- Се постигнува кај 10% комплетна ремисија и околу 80% вкупен одговор
- Лекот често предизвикува грипозен синдром во почетокот на третманот
- Доцните ефекти вклучуваат депресија и летаргија
- Пациентите кои одговориле на терапијата и кај кои настанал релапс обично одговараат на ретретманот со интерферон алфа
- Ремисијата може да се пролонгира со ниски дози терапија на одржување
- Рандомизирана компарација на пентостатин и интерферон алфа демонстрира сигнификантно повисок и подолг одговор на пентостатин

4. Спленектомија - делумно или комплетно ја нормализира вредноста на параметрите во крвната слика кај најголем број пациенти со ЛВК

- Најчесто промените во коскената срцевина се мали или воопшто не се јавуваат по спленектомија, така што буквално сите пациенти имаат прогресија на болеста во тек на 12-18 месеца. Поради тоа, со оглед на бројните и поефективни алтернативни терапии, спленектомијата е со сè помало значење во третманот на оваа болест

Релапсна или рефракторна hairy cell-леукемија

- Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine, 2-CdA) и пентостатин**, обата се високоефективни во третманот на пациентите со болест рефрактерна на интерферон алфа
 - Пациентите кои направиле релапс по cladribine или пентостатин најчесто одговараат на ретретманот со истиот или со друг пуриски аналог. Анти-CD22 рекомбинантен имунотоксин е во клиничка евалуација и може да индуцира комплетна ремисија кај пациентите со резистентни на ретретман со пуриски аналози (**ннд-D**)
- Rituximab** може да индуцира долготрајни комплетни ремисии со минимален токсичен ефект кај повеќето од пациентите со релапсна или рефрактерна болест по терапија со пуриски аналози (**ннд-D**)
 - Отсуството на супсеквентна имunosупресија со rituximab го прави овој третман како прв избор за пациентите со релапс во отсуство на клинички студии
- Алогена трансплантација** на коскена срцевина може да се направи кај селектирани пациенти во ретки случаи
 - Пациентите треба да бидат во добра состојба и да имаат ХЛА-идентичен дарител
 - Високата смртност на оваа процедура ја оправдува нејзината примена само кај рефрактерни случаи
- Агресивната високодозна хемиотерапија** се покажала корисна кај некои случаи, но е асоцирана со висок морбидитет и mortalитет. Не треба да се применува, освен доколку другите ефективни терапии се веќе искористени

ТЕРАПИСКИ РЕЖИМИ

Тераписки режими за ЛВК	Ниво на доказ
Pentostatin (2'-deoxycoformycin; 2'-DCF): 4 mg/m ² на секои 2 недели до постигнување максимален одговор плус 1 или 2 екстра-инјекции. Да се мери креатинин клиренс пред третманот – да се избегне давањето ако клиренсот е < 50 ml/min; се дава половина доза ако е 50–60 ml/min. Крвните продукти треба да бидат озрачени	B
Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine; 2-CDA): 0.1 mg/kg/ден како континуирана и.в. инфузија во тек на 7 дена и се повторува на 6 месеци ако не се постигне CR. Крвните продукти треба да бидат озрачени	B
Interferon-alpha (IFN-alfa): 3 мега U дневно до максимален одговор и се продолжува неопределено со истата доза 3 x неделно. Кај многу цитогенични пациенти се започнува со 3 x неделно	B
Спленектомија: Индицирана е само ако слезината е многу голема (> 10 cm вст) и ако коскената срцевина е само умерено засегната	D

СЛЕДЕЊЕ

- Одговорот на терапијата се следи со биопсија на коска и со абдоминални ултрасонографски прегледи. Пациентите се следат во интервали од 4 до 12 месеци; за време на хемотерапијата на 2-4 недели

- Во периодот на лифопенија се дава профилакса со cotrimoxazole 480мг/дневно, а кај некои пациенти е индициран и acyclovir

РЕФЕРЕНЦИ

- Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 1958; 13: 609–30
- Mercieca J., Puga M., Matutes E., Moskovic E., Salim S., Catovsky D. Incidence and significance of abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 1994; 14(Suppl 1): 79–83
- Catovsky D., Foa R. *The Lymphoid Leukaemias*. Butterworth, London, 1990
- Bennett JM, Catovsky D., Daniel M-T, et al. The French-American-British (FAB) Cooperative Group. Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. *J Clin Pathol* 1989; 42: 567–84
- Moreau EJ, Matutes E., A'Hern RP, et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 378–82
- Matutes E., Morilla R., Owusu-Ankomah K., Houlihan A., Meeus P., Catovsky D. The immunophenotype of hairy cell leukemia (HCL). Proposal for a scoring system to distinguish HCL from B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Leuk Lymphoma* 1994; 14(Suppl 1): 57–61
- Jansen J., Hermans J. Splenectomy in hairy cell leukemia. A retrospective multicenter analysis. *Cancer* 1981; 47: 2066–76
- Golomb HM, Vardiman JW. Response to splenectomy in 65 patients with hairy cell leukemia: an evaluation of spleen weight and bone marrow involvement. *Blood* 1982; 61: 349–52
- Catovsky D., Matutes E., Talavera JG, et al. Long term results with 2'deoxycoformycin in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 1994; 14(Suppl 1): 109–13
- Golomb HM, Dodge R., Mick R., et al. Pentostatin treatment for hairy cell leukemia patients who failed initial therapy with recombinant alpha-interferon: a report of CALGB study 8515. *Leukemia* 1994; 8:2037–40
- Grever M., Kopecky K., Foucar MK, et al. Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukaemia: An intergoup study. *J Clin Oncol* 1995;13: 974–82
- Hoffman MA, Janson D., Rose E., Rai KR. Treatment of hairy-cell leukemia with cladribine: response, toxicity and long-term follow up. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1138–42
- Saven A., Burian C., Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 1998; 92: 1918–26
- Lauria F., Rondelli D., Zinzani PL et al. Long-lasting complete remission in patients with hairy cell leukemia treated with 2-CdA: a 5-year survey. *Leukemia* 1997; 11: 629–32
- Dearden CE, Matutes E., Hilditch BL, Swansbury GJ, Catovsky D. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukaemia after treatment with Pentostatin or Cladribine. *Br J Haematol* 1999; 106: 515–19
- Mercieca J., Matutes E., Emmett E., Coles H., Catovsky D. 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukaemia: differences in response in patients with and without abdominal lymphadenopathy. *Br J Haematol* 1996; 93: 409–11
- BCSH Blood Transfusion Task Force. Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion Med* 1996; 6: 261–71

18. Dearden C., Catovsky D. Treatment of hairy cell leukemia with 2'-deoxycoformycin. *Leuk Lymphoma* 1990; 1: 179–85
 19. Habermann TM, Anderson JW, Cassileth PA, Bennett JM, Oken MM. Sequential administration of recombinant interferon alpha and deoxycoformycin in the treatment of hairy cell leukemia. *Br J Haematol* 1992; 80: 466–71
 20. Catovsky D. Clinical experience with 2'-deoxycoformycin. *Hematol Cell Therapy* 1996; 38: S103–S107
 21. Sainati L., Matutes E., Mulligan SP et al. A variant form of hairy cell leukemia resistant to alpha-interferon: clinical and phenotypic characteristics of 17 patients. *Blood* 1990; 76: 157–62
1. Working party of the British Committee for Standards in Hematology Clinical Hematology TASK Force. Guidelines on diagnosis and therapy of Hairy cell leukaemia, 2000. www.bcsghguidelines.com
 2. NCI National Cancer Institute, Hairy Cell Leukemia (PDQ®) (35 referenci), 21.11.2005, www.nci.org
 3. Упатството треба да се ажурира на една година
 4. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ (МДС)

- ▶ Дефиниција
- ▶ Епидемиологија
- ▶ Етиологија
- ▶ Дијагностички критериуми
- ▶ Диференцијална дијагноза
- ▶ Клиничка слика и лабораториски наоди
- ▶ Примарни иследувања
- ▶ Клинички тек и прогноза
- ▶ Компликации
- ▶ Терапија и прогноза
- ▶ Референци
- ▶ Алгоритам 3

ДЕФИНИЦИЈА

- Хетерогена група заболувања на матичните хематопоетски клетки
- Заболувањето клинички се манифестира со цитопении (анемија, неутропенија, тромбоцитопенија) или со дисфункција на крвните клетки

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Инциденцата е 1.5-2 пати поголема од акутната леукемија. Инциденцата се зголемува со возраста; под 50 години е 0.5/100.000, над 80 години е 90/100.000
- Средна возраст при поставувањето на дијагнозата е околу 70 години. Заболувањето е ретко кај деца и млади

ЕТИОЛОГИЈА

- Етиологијата е непозната
- Јонизирачкото зрачење, цитостатите (претходно антинеопластични лекови), бензените и другите хемикалии го зголемуваат ризикот
- Генетските фактори веројатно имаат улога во етиопатогенезата на миелодисплазијата

ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИУМИ

- Сегашната класификација со 8 субгрупи е на СЗО од 2001 (види за тумори на хематопоетско и лимфоидно ткиво: општи препораки)
- Класификацијата бара неколку специјалистички иследувања и може да биде тешка за изведување. Основна појдовна точка е испитувањето на коскениот мозок, што овозможува класификација на некои поттипови. Внимание се посветува на следново:
- Цитопении во крвта
- Клеточната морфологија, каде што, на пример, патолошката лобулираност на јадрото (на пример, pseudo-Pelger-Huet аномалија и зголемена лобулираност), неутрофилната хипогранулираност и микромегакариоцитите укажуваат на дисплазија
- Број на бласти во коскениот мозок (граници за класификација во соодветните поттипови се 5%, 10% и 19%)
- Присуство на патолошки „ring“-сидеробласти

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- Акутна миелоидна леукемија, хронично миелопрлиферативно заболување, хронична миеломоноцитна леукемија
- Мегалобластни анемии и токсични оштетувања на коскен мозок (на пример, етанол)

КЛИНИЧКА СЛИКА И ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Хетерогена група
- Некои пациенти се без симптоми; за дијагнозата се сомневаме при случаен наод на цитопении во крвната слика
- Симптоми што се резултат на цитопении или нарушена функција на крвните клетки:
 - Анемија
 - Инфекции
 - Крвавење
- Лабораториски наоди

- Цитопении
- Макроцитоза кај некои пациенти
- Структурни аномалии на неутрофилите
- Диспластични промени во коскениот мозок
- Нарушена функција на неутрофилите и на тромбоцитите
- Многу пациенти имаат хромозомски аберации во коскениот мозок

ПРИМАРНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Периферна крвна слика
- Иследување на коскениот мозок (боење за железо за детекција на „ринг“ сидеробласти)
- Класификацијата според СЗО бара кај голем број случаи, покрај иследувања на коскениот мозок, хромозомски и молекуларни иследувања (види за тумори на хематопоетско и лимфоидно ткиво: општи препораки). Терапијата и прогнозата зависат од поттипот на MDS и е потребна консултација со хематолог¹¹

КЛИНИЧКИ ТЕК И ПРОГНОЗА

- Клиничкиот тек и прогнозата многу се разликуваат. Прогнозата е во зависност од MDS-поттипот и клиничките карактеристики. Во неповолната класа средното преживување е помало од 1 месец, а повеќе од 24 месеци кај најповолната класа

КОМПЛИКАЦИИ

- Анемија
- Инфекции
- Квањење
- Акутна леукемија

ТЕРАПИЈА И ПРОГНОЗА

- Нема специфична и излекувачка терапија за најголем број пациенти
- Алогена стем-клеточна трансплантација може да се примени кај млади пациенти и кај случаи каде што се очекува брза прогресија на заболувањето. Следењето со активна супортивна терапија е обично најдобра опција
 - Терапија на инфекции (антибиотици)
 - Контрола на крвањењето (тромбоцитни трансфузии)
 - Трансфузии на еритроцити (фреквенцијата се одредува индивидуално, обично вредностите на хемоглобинот од 70g/l бараат трансфузии)
- Хемотерапијата во некои случаи овозможува долготрајни ремисии кои можат да се одржуваат со интензивна хемотерапија и, ако е потребно, со трансплантација на матични клетки
- Некои пациенти имаат одговор со разни други третмани (еритропоетин и други, хематопоетски фактори на раст, G-CSF и GM-CSF, витамин А, ретиноиди, глюкокортикоиди, pyridoxal phosphate, haemearginate, apoptosis-инхибитори, антиангиогенеза)

¹¹ Поставеноста на системот на здравствена заштита во Р. Македонија бара секоја анемија рефрактерна на третман и секој пациент со суспектен МДС да се упати кај специјалист-хематолог за понатамошно иследување и третман

тици, инхибитори на tumor necrosis factor alpha (анти-TNF)¹²

- Терапијата се планира од хематолог-специјалист
- Интервали за следење се 1-6-12 месеци, во зависност од состојбата на пациентот

РЕФЕРЕНЦИ

1. Preisler H. The treatment of the myelodysplastic syndromes. Cancer 1999;86:1893-1899
2. Steensma D., Tefferi A. The myelodysplastic syndrome(s): a perspective and review highlighting current controversies. Leukemia Res 2003;27:95-120
3. Jaffe E., Harris N., Stein H., Vardiman J. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IACR Press, Lyon, 2001
4. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00327 (015.048) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. EBM-Guideline, 11.6.2004, www.ebm-guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година

ЛИМФОМИ

- ▶ Основни правила
- ▶ Дефиниција
- ▶ Епидемиологија
- ▶ Знаци и симптоми
- ▶ Дијагноза и одредување на стадиумот
- ▶ Третман и прогноза
- ▶ Следење
- ▶ Поврзани докази
- ▶ Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Возрасни индивидуи со зголемени лимфни јазли (> 2 см), кои не се намалуваат во текот на едно месечно следење, треба да се упатат на специјалист за да се направи биопсија
- Ако пациентот бил лекуван од лимфом и има повторна појава на симптоми, треба да биде детално испитан за да се открие евентуалниот релапс
- Секогаш треба да се земат предвид и доцните несакани ефекти од претходен хемотераписки третман (рана менопауза, хипотироидизам, срцево заболување, инфекции или секундарни малигнитети)

ДЕФИНИЦИЈА

¹² Haemearginate, apoptosis-inhibitori, antiangiogenetici, inhibitori на tumor necrosis factor alpha (anti-tnf) се достапни во Р. Македонија

- Хочкиновите и не-Хочкиновите лимфоми се хетерогена група заболувања на лимфоретикуларниот систем, во поглед на клиничката слика и прогнозата на болеста. Не-Хочкиновите лимфоми се делат на индолентни (бавнорастечки) лимфоми (како: фоликуларен, лимфоцитен, лимфом од маргиналната или mantle-зона) и на агресивни (брзорастечки) лимфоми (како: крупноклеточен Б-лимфом, Буркитов и лимфобластен лимфом, како и повеќето Т-лимфоми)

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Годишната инциденца на Хочкиновата болест е околу 2/100.000 во нордиските земји. Возрасната дистрибуција на пациентите е бимодална: првиот пик е на возраст од 30 години, а вториот на возраст од 50 години
- Годишната инциденца на не-Хочкиновите лимфоми е околу 19/100.000 во нордиските земји. Средна возраст на појавување на болеста е околу 60 години
- Инциденцата на не-Хочкиновите лимфоми е во пораст во сите западни земји, особено во нордиските земји. Причината за тоа не е позната. Инциденцата на Хочкиновата болест е во благо опаѓање во последните декади

ЗНАЦИ И СИМПТОМИ

Хочкинова болест

- Голем број пациенти воопшто немаат симптоми или симптомите што ги имаат се поврзани со притисокот што го врши туморската маса. Такви се кашлицата кај хиларна лимфаденопатија, или ретростернален притисок и чувство на тежина, или синдром на горна вена кава кај медијастинален тумор
- Помал процент пациенти имаат системски симптоми: покачена температура, ноќно потење, губење телесна тежина (Б-симптоми), чешање или болка во зафатените жлезди по конзумирање алкохол. Последниот симптом се јавува само кај Хочкиновата болест
- Болеста обично почнува во супраклавикуларните лимфни јазли и се шири преку лимфатичниот систем во аксилите и медијастиnumот, или двете, а потоа и во ретроперитонеалните лимфни јазли
- Болеста може да инфилтрира од лимфните јазли во меките ткива (на пример, од медијастиналните лимфни јазли во перикардот, од хиларните лимфни јазли во белодробното ткиво или од парааорталните лимфни јазли во 'рбетот)
- Медијастиналните тумори кај млади индивидуи често се асоцирани со Хочкинова болест
- Типичната жлезда кај Хочкиновата болест е тврда и мултилобулирана
- Хематолошката дисиминација и зафаќањето на коскената срцевина или црниот дроб се доцни манифестации на болеста, што е последица на ширење на болеста во слезината од долниот медијастиnum или параорталната регија

Не-Хочкинови лимфоми

- Постојат различни класификации на не-Хочкиновите лимфоми
- Денес во клиничката практика, од терапевски поглед, се делат на индолентни и агресивни лимфоми
- Во групата агресивни лимфоми се:

- Дифузен крупноклеточен лимфом
- Лимфобластен
- Анапластичен лимфом
- Имунобластен
- Ангиоимунобластен лимфом
- Aids врзани лимфоми и
- Примарни ЦНС-лимфоми
- Во индолентните лимфоми спаѓаат:
 - Фоликуларни лимфоми
 - МАЛТ-лимфоми
 - Marginal cell-лимфоми
 - Mantle cell-лимфоми
 - Лимфоплазмоцитоиден лимфом и
 - Сите други Т-лимфоми
- Симптомите се неспецифични и зависат од тоа кој орган е инфилтриран од туморската маса. Голем број пациенти се асимптоматски во моментот на дијагностицирањето
- Околу 25% пациенти со не-Хочкинови лимфоми имаат барем еден од спомнатите Б-симптоми. Колку е понапредната болеста толку се почести и симптомите. Појавата на симптомите, исто така, зависи од хистолошкиот тип лимфом; пациентите со агресивни не-Хочкинови лимфоми почесто имаат Б-симптоми
- Околу 50% пациенти имаат зафаќање само на лимфните јазли при дијагностицирање, додека кај околу 20% пациенти при дијагностицирање е зафатен само некој екстранодален орган (стомак, кожа, коски, мозок, тироидеја или црева)
- Иако дијагнозата не може да се постави само врз основа на клиничката презентација, сомневање за не-Хочкинов лимфом мора да се јави во следниве случаи:
 - Лимфаденопатија која зафаќа повеќе регии кај повозрасен пациент е често индикативна за индолентен не-Хочкинов лимфом, најчесто фоликуларен тип
 - Лимфоцитоза кај повозрасен пациент е често индикативна за не-Хочкинов лимфом
 - Пролонгиран тонзилитис кој не реагира на антибиотици може да упатува на лимфом
 - Брзорастечка локална лимфаденопатија често е предизвикана од агресивен не-Хочкинов лимфом

ДИЈАГНОЗА И ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМОТ НА БОЛЕСТА

- Дијагнозата на Хочкиновата болест и Не-Хочкиновите лимфоми секогаш се базира на темелна хистопатолошка анализа. Хируршката биопсија е неопходна. Пациентот треба да се упати на специјалист со цел да се направи биопсија ако има палпабилна жлезда поголема од 2 см во дијаметар и ако не се намалува по следење од еден месец или ако се најде слична лимфаденопатија на рендгенографија на градниот кош
- Лабораториските иследувања не се особено корисни при дијагностицирање, со исклучок на индолентните лимфоми, каде што може да се најде значајна лимфоцитоза
- За хистопатолошката дијагноза треба да се користи класификацијата на Светската здравствена организација за хематолошки малигни заболувања
- Класичната Хочкинова болест ги вклучува поттиповите: нодуларна склероза, мешана целуларност, калсичен тип богат со лимфоцити и лимфоцитна деплеција, а

- се разликува од лимфоцитната преобладација (ЛПХБ) во прогностички поглед
- Одредувањето на туморската дехидрогеназа (LDH) служи како маркер за полоша прогноза
 - Раширеноста на Хочкиновата болест се одредува со клинички преглед, ултрасонографски преглед на абдомен, компјутеризирана томографија и коскена биопсија
 - Истите методи се користат и за одредување на стадиумот кај не-Хочкиновите лимфоми
 - Кај двата типа лимфоми стадиумот на болеста се одредува со користење на Ann Arbor-системот (I-IV A-B)
 - Прогнозата кај Хочкиновата болест е подобра ако стадиумот по Ann Arbor е понизок. Присуството на Б-симптоми укажува на полоша прогноза
 - Прогнозата на не-Хочкиновите лимфоми може да се процени и според Интернационалниот прогностички индекс за НХЛ (ИПИ). Фактори што укажуваат на полоша прогноза во овој систем се:
 - Возраст > 60 години
 - Ann Arbor стадиум > II
 - СЗО перформанс статус > 1 (неспособен за работа поради присутните симптоми)
 - Висока серумска лактат дехидрогеназа (ЛДХ)
 - Раширеност на болеста на повеќе од еден екстранодален орган
 - Колку е повисок збирот толку е полоша прогнозата

ТРЕТМАН

Хочкинова болест

- ЛПХБ е индолентно заболување со тенденција за спонтано закрепнување. ЛПХБ I стадиум може да се третира со зрачење на инволвираното поле (30Gy). Кај рекурентните форми треба да се избегнува агресивна хемотерапија. Rituximab-от претставува терапевска опција
- Кај сите други пациенти треба да се има мултидисциплинарен пристап во планирањето на третманот. Следниве третмани се препорачуваат за пациенти кои толерираат антрациклини

Пациенти со ран стадиум на болеста

- Два-четири циклуси според протоколот ABVD (Adriamycin/doxorubicin, bleomycin, vincristine и dacarbazine) или еквивалентен протокол, комбиниран со радиотерапија на инволвираната регија (30-36 Gy)

Пациенти со интермедиерен стадиум на болеста

- Четири циклуси по ABVD протокол (или еквивалентен протокол), комбиниран со радиотерапија на инволвираната регија (30-36 Gy) (**ннд-А**)

Пациенти со напреднат стадиум на болеста

- Осум циклуси на ABVD или BEACOP (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine ili prednisolone). Радиотерапија на ин-

волвираната регија (30-36 Gy) треба се спроведе само ако имало иницијално голема туморска маса (> 7,5cm) или ако постои резидуална туморска маса во одредена регија по хемотерапијата (**ннд-А**). Можната супериорност на ескалираниот BEACOP над ABVD за напреднатиот стадиум на болеста сè уште бара подолготрајна потврда од тековните рандомизирани студии

Евалуација на одговорот

- Се прават 4 циклуси и по последниот циклус на хемо или хеморадиотерапија преку физикален преглед, лабораториски анализи како претходнонаведените и истите иницијални абнормални радиографски тестови. Пациентите со некомплетен радиолошки одговор треба да се евалуираат за активна болест преку биопсија или барем преку повторени радиолошки тестови. Ако е можно, се прави ПЕТ (позитронско-емисиона томографија) скен кој може да ги идентификува парцијалните респондери што се под висок ризик за ран релапс (**ннд-С**)

Следење

- Анамнеза и физикален преглед секои 3 месеци во текот на првата година, секои 6 месеци до три години, потоа еднаш годишно (**ннд-Д**)
- Претходнонаведените лабораториски анализи и пулмо рендгенографија на 6,12 и 24 месеци, потоа ако има клиничка индикација кај пациентите погодни за понатамошна терапија (**ннд-Д**)
- КТ-скен и повторување на иницијалните патолошки радиографски тестови за да се потврди ремисијата. Понатамошни регуларни КТ-скенови не се препорачуваат, освен за евалуација на резидуалната болест.
- Евалуација на тироидната функција (ТСХ) кај зрачените пациенти во вратната регија се прави 1, 2 и последен пат 5 година (**ннд-С**)
- По зрачење на граден кош во пременопаузалниот период, особено на возраст под 25 години, жените треба да одат на клинички скрининг за секундарен карцином на града (**ннд-С**), а по 40–50 години, треба да прават мамографија (**ннд-Д**)

Третман на пациенти со релапс на Хочкиновата болест по завршена хемотерапија

- Индицирани се различни хемотераписки протоколи како DHAP, EPOCH, или Dexamethasone, Etoposide, and Arabinoside (DEA). Ако болеста е хемосензитивна, кај пациенти со добар перформанс-статус е индицирана харвестрација на матични клетки, високодозна хемотерапија и автологна трансплантација
- Нискоинтензивниот третман кој вклучува нова монотерапија и/или регионалната радиотерапија можат да понудат добар квалитет на живеење за другите пациенти

Не-Хочкинови лимфоми (ЕСМО)

Индолентни лимфоми

Стадиум I

- Кај мал процент пациенти со локализирана болест, I стадиум, радиотерапијата на зафатената регија е терапија на избор со куративен потенцијал. Зрачењето треба да се спроведе како ирадијација на пошироко поле (**ннд-С**)

- Кај селектирани пациенти со голема туморска маса се дава терапија како кај напреднатите стадиуми на болест (**ннд-D**)
- Асимптоматските пациенти со проширена болест во почетокот може да се опсервираат без терапија, но ако пациентот пројави симптоми или ако болеста почне да се шири, индицирани се орални цитостатици (на пример, *chlorambucil*). Колку што е понизок ИПИ-скорот толку е подобро преживувањето. Средно преживување кај овие болни е 6-9 години; пациентите не се излекуваат во целост. Пациентите со mantle zone лимфом имаат средно преживување од околу три и пол години. Затоа овој поттип лимфом се третира како и агресивните лимфоми

Стадиум II-IV

- За голем процент пациенти со напредната болест, стадиум III-IV, не постои куративен третман. Бидејќи природниот тек на болеста се карактеризира со спонтани регресији кај 15-20% од случаите и варира од случај до случај, со хемотерапија се започнува само при појава на Б-симптоматологија, оштетување на хематопоезата, појава на голена туморска маса или прогресија на лимфомот (**ннд-С**)
- Ако целта е да се постигне комплетна ремисија и долг период без прогресија на болеста, треба да се даде *rituximab* во комбинација со хемотерапија
- Следните протоколи треба да се земат во обзир: COP, CHOP и протоколи кои содржат флударабин, како FCM (**ннд-В**)
- Монотерапијата со флударабин и хлорамбуцил сè уште останува како алтернативен третман (**ннд-С**)
- Кај одделни пациенти со контраиндикација за хемотерапија треба да се дискутира за монотерапија со антитела (**ннд-С**)

Консолидација

- Мата-анализите сугерираат дека е подобро преживувањето на пациентите што се на терапија на одржување со интерферон α , што треба да се избалансира со неговиот несакан токсичен ефект. Во рандомизираните студии е покажано дека и *rituximab*-от го продолжува времето без прогресија на болеста. Ефектот на миелобластивната радиохемотерапија со аутологната трансплантација сè уште се испитува (**ннд-В**)
- Радиоимунотерапијата и потенцијално куративната алогена трансплантација можат да се разгледуваат во вториот или по понатамошните релапси

Евалуација на одговорот

- Адекватни радиолошки тестови треба да се прават на секои 2-3 циклуси од терапијата и по завршување на хемотерапијата. Пациентите со некомплетен одговор или без одговор на терапијата треба да се евалуираат за рани спасителни протоколи

Следење

- Анамнеза и физикален преглед на секои 3 месеци во текот на првите 2 години, секои 6 месеци наредните 3 години и потоа еднаш годишно со посебно внимание на трансформациите и секундарните малигноми, вклучувајќи и секундарна леукемија (**ннд-D**)
- Комплетна крвна слика на 3, 6 и 12 месеци, потоа само ако е потребна за евалуација

- ција на сомнителни симптоми
- Евалуација на тироидната функција кај пациенти зрачени во вратната регија 1, 2 и 5 година
- Минимални адекватни радиолошки или ултрасонографски испитувања на 6, 12 и 24 месеци по завршувањето со третманот

Агресивни лимфоми

Новодијагностицирани лимфоми

Третманот се планира мултидисциплинарно:

- **Третман со намера за излекување**
 - CHOP-протокол комбиниран со rituximab секои 21 ден, обично 8 циклуси во моментот се стандард за лекување на CD20+ агресивни лимфоми во сите стадиуми на болеста (**ннд-А**)
 - Кај Т-лимфомите се дава само CHOP. Може да се скрати интервалот помеѓу секој циклус на 14 дена ако се додадат и фактори на раст како супортивна терапија (**ннд-С**)
 - Кај високоризичните пациенти интензивната хемотерапија со стем-клеточна трансплантација сè уште е експериментален третман
 - Нема предност примената на консолидацијата со радиотерапија на афектираната регија со голема туморска маса (**ннд-Д**)
 - Не треба да се редуцираат дозите поради хематолошката токсичност, а фебрилните неутропении ја оправдуваат профилактичката примена на факторите на раст кај пациентите кај кои намерата е да се постигне излекување

Евалуација на одговорот

- Адекватни радиолошки тестови треба да се направат по 2 и 4 циклуси од терапијата и по последниот циклус на CHOP или CHOP + радиотерапија и секогаш кога има дилеми во поглед на адекватниот одговор
- Иницијалната патолошка коскена биопсија/аспират или спиналната пункција треба да се повтори на крајот од третманот
- Пациентите со некомплетен одговор или без одговор на терапијата треба да се евалуираат за рани спасителни протоколи

Следење

- Анамнеза и физикален преглед на секои 3 месеци во текот на првите 2 години, секои 6 месеци наредните 3 години и потоа еднаш годишно со посебно внимание на трансформациите и секундарните малигноми, вклучувајќи и секундарна леукемија (**ннд-Д**). Високоризичните пациенти со можност за излекување, како високодозната хемотерапија со стем-клеточна поддршка, бараат почести контроли
- Комплетна крвна слика и ниво на LDH во серум на 3, 6 и 12 месеци, потоа само ако е потребна за евалуација на сомнителни симптоми или клинички знаци кај пациентите погодни за понатамошен третман (**ннд-Д**)
- Евалуација на тироидната функција кај пациенти зрачени во вратната регија 1, 2 и 5 година (**ннд-Д**)
- По зрачење на граден кош во пременопаузалниот период, особено на возраст под

25 години, жените треба да одат на клинички скрининг за секундарен карцином на града (**ннд-С**), а по 40–50 години, треба да прават мамографија (**ннд-Д**)

- Минимални адекватни радиолошки или ултрасонографски испитувања на 6, 12 и 24 месеци по завршувањето со третманот, со КТ-скен само кога има индикација од местото на зафаќање со болеста (**ннд-Д**)

Релапсни лимфоми

- Кај CD 20 + Б-клеточни лимфоми примената на rituximab покажала активност и како монотерапија дури и по неуспешна трансплантација и може да се комбинира со конвенционална или интензивна salvage-терапија која е наведена подолу. Сепак, неговото влијание на процентот одговори и долготрајната прогноза сè уште бара докази и нови рандомизирани студии
- Следниве препораки за второлиниска терапија се применуваат кај пациенти со адекватна, антрациклин содржечка прволиниска терапија

Третман со намера за излекување

- Кај пациентите без мајорни органски дисфункции и возраст < 65 години се препорачува конвенционално дозирана salvage (спасувачка) хемотерапија во комбинација со аутологна трансплантација (**ннд-А**)
- Кој било од публицираните протоколи: (R)-DHAP, (R)-ESHAP, (R)-EOPCH, (R)-ICE и други, може да биде подобен, бидејќи нема компаративни студии. Исто така, изборот на протокол зависи и од локалното искуство. Може да се примени и додатна радиотерапија на зафатеното поле или iceberg-радијација

Третман на пациенти кои не се подобни за интензивна хемотерапија

- Истата конвенционална salvage-терапија се применува и може да се комбинира со радиотерапија на инволвираното поле. Индивидуализирана палијативна нега може да биде потребна кај постари пациенти, пациенти со коморбидни состојби или со ХИВ +

Евалуација на одговорот

- Адекватни радиолошки тестови треба да се направат по 2-4 циклуси од спасителната терапија или пред аутологната стем-клеточна колекција и високодозната терапија и потоа на крајот од третманот
- Иницијалната патолошка коскена биопсија/аспират или спиналната пункција треба да се повтори на крајот од третманот

Следење

- Анамнеза и физикален преглед на секои 3 месеци во текот на првите 2 години, секои 6 месеци наредните 3 години и потоа еднаш годишно со посебно внимание на можноста за развивање секундарни тумори (**ннд-Д**)
- Комплетна крвна слика и ниво на LDH во серум на 3, 6 и 12 месеци, потоа само ако е потребна за евалуација на сомнителни симптоми или клинички знаци кај пациенти погодни за понатамошен третман (**ннд-Д**)
- Евалуација на тироидната функција кај пациенти зрачени во вратната регија 1, 2 и 5 година (**ннд-Д**)
- По зрачење на граден кош во пременопаузалниот период, особено на возраст под

25 години, жените треба да одат на клинички скрининг за секундарен карцином на града (**ннд-С**), а по 40.–50. година треба да прават мамографија (**ннд-Д**)

- Минимални адекватни радиолошки (со КТ-скен барем еднаш) на 6, 12 и 24 месеци по завршувањето со третманот, потоа само ако е потребна за евалуација на сомнителни симптоми или клинички знаци кај пациенти погодни за понатамошен третман (**ннд-Д**)

СЛЕДЕЊЕ

- Ризикот од повторна појава на Хочкиновата болест е поголема во првите 5 години од појавата на болеста
- Агресивните лимфоми ретко релапсираат по три години од завршување на третманот
- Индолентните лимфоми може да се јават повторно кога било во текот на преостанатиот животен век на болниот
- Во раниот период по завршување на третманот целта на следењето е рано откривање на релапс на болеста. Бидејќи во тој период ризикот за релапс е висок, контролите треба да се прават на 3 месеци. При прегледите е неопходно внимателно земање анамнеза и преглед на палпабилните лимфни јазли. Секој симптом кој трае повеќе недели, и/или се влошува притоа, бара темелно иследување за да се исклучи некаков релапс. Во тоа најзначајни иследувања се компјутеризираната томографија или магнетната резонанца
- Покачена седиментација може да укажува на релапс на Хочкиновата болест; додека покачени вредности на LDH укажуваат на релапс на не-Хочкиновите лимфоми. Другите лабораториски тестови не се толку значајни
- Ризикот од релапс се намалува и со текот на времето, при што се зголемува ризикумот од појава на доцни секвени од третманот на болеста

Радиотерапија

- Следењето зависи од регијата која е зрачена
 - Тироидеја - ризик од хипотиреоза
 - Овариуми - ризик од рана менопауза
 - Срце - ризик од перикардит, срцева слабост, валвуларни мани, рана коронарна болест
 - Сите регии - зголемен ризик од секундарни малигнитети по повеќе од 10 години од првичниот третман
 - Прекин на пушење
 - Отстранување на невуси во регијата која е зрачена

Хемотерапија

- Следењето зависи од дадената комбинирана хемотерапија (протокол)
 - Алкилирачки агенси - ризик од секундарни леукемии по 3-6 години.
 - Алкилирачки агенси - ризик од рана менопауза, стерилитет
 - Антрациклини - ризик од срцева слабост

Спленектомија

- Ризик од септични инфекции
 - Вакцинација против пневмококи, хаемофилус и менонгококи

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Системската терапија е ефикасна и палијативна кај mycosis fungoides и Sezary синдром (**ннд-А**)
- Пациентите со интермедијарни и високоагресивни Не-Хочкинови лимфоми кои немаат комплетен одговор на прволиниската хемотерапија имаат лоша прогноза (**ннд-А**)
- Поради лошата прогноза на овие пациенти со парцијален одговор на прволиниската хемотерапија, треба да им се понуди третман со автологна трансплантација на коскена срцевина, која покажа добри резултати во некои студии (**ннд-С**)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Sprecht L., Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of moere extnsive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome in early-stage Hodgkins disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3 888 patients. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16:830-843
2. The database of Abstract of Reviews of Effectivness (University of York), Database no.: DARE-980477. In: *The Cochrane Library*, Issue 1,2000. Oxford:Update Software
3. Loeffler M., Brosteanu O., Hasenclever D., et al. Meta-analysis of chemotherapy versus comined modality of treatment trials in Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16:818-829
4. The database of Abstract of Reviews of Effectivness (University of York), Database no.: DARE-980476. In: *The Cochrane Library*, Issue 1,2000. Oxford:Update Software
5. Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndorme). *Ann Intern Med* 1994;121:592-602
6. Robb-Smith AH. U.S. National Cancer Institute working formulation of non-Hodgkin's lymphomas for clinical use. *Lancet* 1982;2(82950):432-434
7. The database of Abstract of Reviews of Effectivness (University of York), Database no.: DARE-948082. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford:Update Software
8. Haq R, Sawka CA, Franssen E., Berinstein NL. Significance of a partial or slow response ro front-line chemotherapy in the menagement of intermediate or high-grade non-Hodgkin lymphoma: a literature review. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1074-1084
9. The database of Abstract of Reviews of Effectivness (University of York), Database no.: DARE-940115. In: *The Cochrane Library*, Issue 1,2000. Oxford:Update Software
10. Haq R., Sawka CA, Franssen E., Berinstein NL. Significance of a partial or slow response ro front-line chemotherapy in the menagement of intermediate or high-grade non-Hodgkin lymphoma: a literature review. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1074-1084
11. The database of Abstract of Reviews of Effectivness (University of York), Database no.: DARE-940115. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford:Update Software
12. Jones SE, Miller TP, Connors JM. Long-term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited-stage diffuse large-cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 1989; 7(9): 1186-91
13. Coiffier B., Lepage E., Briere J., Herbrecht R., Tilly H., Bouabdallah R., Morel P., Van Den Neste E., Sallas G., Gaulard P., Reyes F., Lederlin P., Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346(4):235-42
14. Marcus R., Imrie K., Belch A., Cunningham D., Flores E., Catalano J., Solal-Celigny P., Offner F., Walewski J., Raposo J., Jack A., Smith P. CVP chemotherapy plus rituximab

- compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1417-23
15. Hainsworth JD, Litchy S., Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M., Greco FA Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 20;23(6):1088-95
 16. Lasse Teerenhovi, Article ID: ebm00329 (015.044) 2005 Dodecim Medical Publications Ltd.
 17. Canellas GP, Anderson JR, Propert KJ et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1999; 327: 1478–1484
 18. Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's disease management. *Blood* 1999; 93: 761–779
 19. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 607–614
 20. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M., et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPPABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386–2895
 21. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group: Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2396–2406
 22. Laskar S., Gupta T., Vimal S., et al. Consolidation Radiation After Complete Remission in Hodgkin's Disease Following Six Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy: Is There a Need? *J Clin Oncol* 2004; 22: 62–68
 23. Linch DC, Winefield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomized trial. *Lancet* 1993; 341: 1051–1054
 24. Andre M., Henry-Amar M., Pico JL et al. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study. *Societe Francaise de Greffe de Moelle. J Clin Oncol* 1999; 17: 222–229
 25. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003; 101: 4285–4289
 26. Jerusalem G., Beguin Y., Fassotte MF et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for post-treatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999; 94: 429–433
 27. Guay C., Lepine M., Verreault J., Benard F., et al. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for post-treatment evaluation. *J Nucl Med* 2003; 44: 1225–1231
1. **EBM-Guidelines, 12.8.2004, www.ebm-guidelines.com**
 2. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin's disease. *Annals of Oncology (Supp I)*, 2005; 16:i54-i55, декември 2004, www.esmo.org**
 3. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed follicular lymphoma. *Annals of Oncology (Supp I)*, 2005; 16: i56-i57, декември 2004, www.esmo.org**
 4. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-**

up of of newly diagnosed large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* (Supp I), 2005; 16:i58-i59, www.esmo.org

5. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of relapsed large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* (Supp I), 2005; 16: i60-i61, www.esmo.org
6. Упатството треба да се ажурира на две година
7. Предвидено следно ажурирање до декември 2006 година

МУЛТИПЕН МИЕЛОМ (ММ)

- ▶ Цели
- ▶ Патологија
- ▶ Епидемиологија
- ▶ Етиологија
- ▶ Дијагноза
- ▶ Диференцијална дијагноза
- ▶ Клиничка слика
- ▶ Типични лабораториски наоди
- ▶ Основни иследувања
- ▶ Дополнителни иследувања кога постои сомневање за миелом
- ▶ Компликации кои бараат внимание по можност за 24 часа (особено кај нови пациенти)
- ▶ Прогресија на болеста и прогноза
- ▶ Тераписки план
- ▶ Третман на релапс
- ▶ Евалуација на одговорот
- ▶ Следење
- ▶ Поврзани докази
- ▶ Референци
- ▶ Алгоритам 4

ЦЕЛИ

- Да се препознаат симптомите што бараат брза интервенција

ПАТОЛОГИЈА

- ММ-клонална пролиферација на зрели Б-клетки (плазма-клетки) во коскениот мозок, која се карактеризира со моноклонална имуноглобулинска фракција (парапротеин-м компонента) во серумот и/или понекогаш само во урината
- Бенигната форма на заболувањето (MGUS или моноклонална гамапатија со не-

одредено значење и бенигната парапротеинија) е околу 100 пати почеста од миеломот

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Околу 3-4 нови случаи на 100.000/годишно
- Дијагнозата обично се поставува на возраст од 50 до 70 години; ретко под 40-годишна возраст
- Нема разлики во појавата меѓу двата пола

ЕТИОЛОГИЈА

- Непозната кај поединечните случаи
- Ризикот за појава се зголемува со експозиција на јонизирачко зрачење

ДИЈАГНОЗА

- Главна дијагностичка тешкотија е да се разграничат раните форми на мм и „бенигните“ парапротеинији, особено МГУС

Критериуми за дијагноза на мултипли миелом (СЗО-класификација)

- Дијагнозата на мултипен миелом бара еден мајорен критериум и најмалку еден додатен критериум, кој вклучува С1 и С2. Како додаток, заболувањето треба да биде симптоматско и прогресивно
- Мајорни критериуми
 - Плазмоцитоза во коскен мозок (> 30%)
 - Плазмоцитом на биопсија
 - Парапротеин (М-компонента)
 - серум/плазма: IgG > 35g/l, IgA > 20g/l
 - урина: > 1g/24h
- Дополнителни критериуми
 - Плазмоцитоза во коскен мозок (10-30%)
 - Парапротеин (М-компонента): помала отколку во точката В
 - Остеолитички лезии
 - Намалување на поликлоналните имуноглобулини во серумот
 - IgG < 6g/l
 - IgA < 1g/l
 - IgM < 0.5g/l

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- МГУС (плазма-клетки во коскениот мозок < 10%; IgG < 35g/l или IgA < 20g/l, нема остеолитички лезии, нема симптоми)
- Waldenström-макроглобулинемија
- Лимфоми со парапротеин (М-компонента) во некои случаи
- Други ретки заболувања со присутен парапротеин (М-компонента)

КЛИНИЧКА СЛИКА

- Често:
 - Остеолитички лезии и коскени болки
 - Средно изразена анемија, хиперкалцемија, хиперурикемија
 - Бубрежна инсуфициенција
- Ретко:
 - Хипервискозен синдром (IgA миелом)

ТИПИЧНИ ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Покачена седиментација на еритроцити (не кај миелом на лесни ланци)
- Парапротеин (М-компонента) во серум и/или урина
- Намалена вредност на хемоглобинот, често пати и леукоцитопенија и тромбоцитопенија
- Малигни инфилтрати од плазма-клетки во коскениот мозок
- Остеолитички лезии на Rtg на коски
- Често покачени серумски урати и калциум, но намалена концентрација на албумини

ОСНОВНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Крвна слика, серумски калциум, фосфор, натриум и креатинин и седиментација на еритроцити (ЕС)
- Испитување на коскен мозок
- Електрофореза на серумски и уринарни протеини (М-компонента може да се најде само во урината кај 10-20% од MM-пациентите)

ДОПОЛНИТЕЛНИ ИСЛЕДУВАЊА КОГА ПОСТОИ СОМНЕВАЊЕ ЗА МИЕЛОМ

- Rtg на коски (череп, thorax/ребра, scapuli, pelvis и долгите коски на екстремитетите)
- Серумски/плазма тотални протеини, албумини, калиум, натриум, калциум, јонизиран калциум, креатинин, урати и имуноглобулини (IgG, IgA, IgM)
- Одредување на тешки и лесни ланци на парапротеинот (М-компонентата) со имунофиксација¹³ или со помош на други методи
- Магнетната резонанца е посензитивна отколку радиографијата, но ретко е индицирана за основна дијагноза

КОМПЛИКАЦИИ КОИ БАРААТ БРЗА ИНТЕРВЕНЦИЈА УШТЕ ВО ПРВИТЕ 24 ЧАСА (ОСОБЕНО КАЈ НОВИ ПАЦИЕНТИ)

- Сепса или пневмонија (i.v. антибиотици од широк спектар)
- Бубрежна инсуфициенција (дијализа или хемофилтрација)
- Хипервискозност (плазмаферези)
- Хиперкалцемија (надомест на течности, бифосфонати, стероиди)
- Компресија на лумбален мозок (хируршка декомпресија, радиотерапија?)
- Патолошки фрактури (аналгетици, имобилизација)
- Компресија на прешлени (ортопедски третман)

ПРОГРЕСИЈА НА БОЛЕСТА И ПРОГНОЗА

- Со стандардната терапија средното преживување изнесува околу 3.5-4 години, а малку подолго е ако се примени поинтензивна терапија. Постои значителна индивидуална разлика
- Повеќето миеломски клетки стануваат резистентни на хемотерапија
- Инфилтратите од миеломски клетки го окупираат коскениот мозок и предизвикуваат анемија, тромбоцитопенија и леукопенија
- Инфекции, хеморагии и бубрежна инсуфициенција се чести компликации

ТЕРАПИСКИ ПЛАН

- Ургентен третман не се препорачува за сите пациенти со индолентен миелом
- Ако е пациентот без тегоби, обично не се дава хемотерапија зашто таа не ја подобрува состојбата на пациентот, ниту го продолжува животот
- Пациентите со симптоми се лекуваат активно (на ваша сугестија)
- Стандарден третман за пациентите кои не се кандидати за високодозна терапија со стем-клеточна поддршка претставуваат оралните комбинации на мелпхалан (**ннд-А**). Не е докажана супериорноста на комбинираната хемотерапија кај постари пациенти, дури може да има и полош ефект кај нив (**ннд-А**)
 - Кај пациентите до 65 години, кои се во добра клиничка состојба, без бубрежно зафаќање стандарден третман е високодозната терапија со автологна стем-клеточни трансплантација (**ннд-С**)
 - Иако во голем број студии се користи комбинацијата на melphalan 140mg/m² i.v. и тоталната телесна ирадијација, сепак, melphalan 200mg/m² i.v треба да биде подготвителен протокол на избор пред автологната трансплантација (**ннд-С**)
 - Како извор на стем-клетки треба да се користат периферните крвни прогениторски клетки, пред коскената срцевина (**ннд-Ц**)
 - Како индикациона хемотерапија треба да се користи VAD (интравенски vincristine, adriamycin и високи дози стероиди) за да се осигура подобар хематопоеичен квалитет на графот
- Оралната комбинација melphalan (9mg/m² дневно, 4 дена) и prednisone (30mg/m² дневно, 4 дена) останува стандарден третман (**ннд-А**). Циклусите се повторуваат на секои 4-6 недели додека се постигне стабилен одговор. Особено за пациенти над 70 години, но и за помлади пациенти, каде што не се планира трансплантација
- Не е докажана супериорноста на комбинираната хемотерапија кај постари пациенти, дури може да има и полош ефект кај нив (**ннд-А**)
- Кај пациентите со стабилен одговор на иницијалниот третман (стадиум на плато) сигурно е да се прекине хемотерапијата
- Interferon α (3 милиони единици/м² 2-3 дневно) значајно ја пролонгира ремисијата индуцирана со конвенционална хемотерапија (**ннд-С**)
- Долготрајната администрација на бифосфонати (орални или интравенски) ја намалува инциденцата на фрактури и остеолизи и треба да им се препорачува на пациентите во напреднат III стадиум на болеста или се со релапсна болест, а примаат конвенционално дозирана хемотерапија (**ннд-А**)
- Терапијата со бифосфонати се препорачува за пациенти со миелом кои примаат хемотерапија, независно дали имаат или немаат евидентирани коскени лезии (**ннд-А**)

- Третманот треба да трае најмалку две години (**ннд-А**), во моментот е практика да се продолжува со овој третман доживотно, иако се публикувани само малку податоци за ова
- Може да се користат орален clodronate (1.600 mg дневно или еквивалентна доза спрема формулација), интравенски ramidronate и интравенска золедронична киселина¹⁴ (**ннд-А**)
- Интравенскиот ramidronate 90 mg/еднаш месечно и золедронична киселина 4 mg/еднаш месечно се еквивалентно ефикасни (**ннд-А**)
- Изборот на терапијата зависи од изборот на лекарот и на пациентот
- Дозите, времето на инфундирање и фреквенцијата треба да бидат според препораката на производителот, а треба да се мониторира реналната функција. Креатининот треба да се проверува пред секоја инфузија на золедронична киселина
- Специјални мерки на претпазливост се потребни кај пациентите на бифосфонати со умерена до тешка ренална инсуфициенција. Золедронична киселина не се применува ако креатининот е повисок од 265 $\mu\text{mol/l}$
- Нецелосни се податоците за препорака на бифосфонати кај пациенти со асимптом миелом

ТРЕТМАН НА РЕЛАПС

- За релапс што ќе се јави по неодржуван одговор, идентични протоколи како оние кои се иницијално користени може да индуцираат втора ремисија
- VAD е стандардна опција за пациенти кај кои е неуспешен иницијалниот третман со алкирачки агенси или имаат релапс додека трае третманот (**ннд-Д**)
- Thalidomide¹⁵ сам или во комбинација со високи дози на dexamethasone или bortezomide¹⁶ (proteosome инхибитор) може да биде многу ефикасна терапија за пациенти со рефрактерен или релапсен миелом (**ннд-Д**)

Супортивна терапија

- Одржување рамнотежа на течности и електролити (да се превенира бубрежна инсуфициенција)
- Терапија на хиперкалцемија
- Терапија на инфекции
- Одржување на мобилноста со цел да се превенира остеопороза и патолошки фрактури
- Ако е потребно, терапија на анемија и тромбоцитопенија

Трансплантација на матични клетки

- Автологната трансплантација на матични клетки се користи сè повеќе и често пати е прволиниска терапија кај пациенти над 70 години (**ннд-С**)
- Алогена трансплантација на матични клетки, исто така, се користи сè повеќе, но е возможна само за мал број пациенти

¹⁴ Ограничено достапна во Р. Македонија

¹⁵ Недостапен во Р. Македонија

¹⁶ Недостапен во Р. Македонија

ЕВАЛУАЦИЈА НА ОДГОВОРОТ

- Процената на одговорот се базира на евалуација на серумската М-компонента и М-компонентата во урина со електрофореза
- Парцијалната ремисија е дефинира со барем 50% редукција на серумската М-компонента и барем 90% редукција на М-компонентата во 24 ч урина
- Кај пациентите без М-компонента во серум или урина процената на комплетната ремисија се базира на аспирација на коскена срцевина (< 5% плазма-клетки) и имунофиксација

СЛЕДЕЊЕ

- Треба да се направи комплетна крвна слика, електрофореза на серум и урина и/или одредување на слободни лесни ланци во серум или урина, креатинин, калциум и β 2-микроглобулин. Во случај на коскени болки, за да се детектираат новите коскени лезии, треба да се направи Rtg на скелет или MRI

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Рана терапија на ран стадиум на ММ изгледа дека го спречува напредувањето на болеста и ја редуцира компресијата на прешлените. Меѓутоа, раниот третман може да го зголеми ризикот за акутна леукемија (**ннд-В**)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Bataille R., Harousseau J-L: Multiple myeloma. N Engl J Med 1997;336:1657-64
2. Djulbegovic B., Wheatley K., Ross J., Clark O., Bos G., Goldschmidt H., Cremer F., Alsina M., Glasmacher A. Biphosphonates in multiple myeloma. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD003188. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
3. Trippoli S., Becagli P., Messori A., Trendi E. Maintenance treatment with interferon in multiple myeloma: a survival meta-analysis. Clin Drug Invest 1997;14:392-399
4. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-971500. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
5. Johnson PW, Simnett SJ, Sweetenham JW, Morgan GJ, Stewart LA. Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for malignancy. Health Technology Assessment 1998;2:1-188
6. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-989011. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software
7. Wong R., Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD002068
8. Bloomfield DJ. Should bisphosphonate be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers: an evidence-based review. J Clin Oncol 1998;16:1218-1225
9. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980479. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
10. Sirohi B., Powies R. Multiple myeloma. Lancet 2004;363:875-887 Authors: Juhani Vilpo and Petri Oivanen, Article ID: ebm00325 (015.046) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 1.5.2005, www.ebm-guidelines.com
2. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma. *Annals of Oncology (Supp 1)*, 2005; 16:i45-i47, www.esmo.org
3. UK Myeloma Forum and the Nordic Myeloma Study Group: Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma, 2005, <http://www.bcshguidelines.com>
4. Упатството треба да се ажурира на една година
5. Предвидено следно ажурирање до мај 2006 година

МИЕЛОФИБРОЗА (МФ)

- Основни принципи
- Патологија
- Епидемиологија
- Етиологија
- Дијагностички критериуми
- Диференцијална дијагноза
- Клиничка слика
- Лабораториски наоди
- Основни иследувања
- Прогресија и прогноза на заболувањето
- Компликации
- Терапија и следење
- Референци

ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ

- Терапискиот пристап во основа е супортивен и палијативен
- Важно е да му се објасни на пациентот природата на заболувањето и причината за анемија
- Цитостатска терапија се аплицира при евидентна леукоцитоза и тромбоцитоза

ПАТОЛОГИЈА

- МФ е прогресивно хематолошко заболување. Карактеристична е патолошка пролиферација на миелоидните прекурзори, главно, мегакариоцити во коскената срцевина, што е асоцирано со постепена замена на хематопоетското ткиво со фибротично
- Постојат над 30 синоними за ова заболување: хронична идиопатска миелофиброза, агногена миелоидна метаплазија и миелогена метаплазија

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Инциденца на заболувањето е 1:100.000/ случаи годишно

- Врвот на инциденцата е на возраст од 40-70 години, многу ретко е опишана кај млади пациенти и деца
- Не постои полова корелација во манифестацијата на заболувањето

ЕТИОЛОГИЈА

- Етиологијата кај повеќето болни останува неразјаснета
- Бензенот и јонизационите зрачења го зголемуваат ризикот за ова заболување
- Напреднат стадиум или миелофибротичен стадиум на polycythaemia vera е многу сличен со идиопатска миелофиброза

ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИУМИ

- Спленомегалија (ултрасонографски > 10-12 cm)
- Анемија и леукоеритробластна крвна слика
- При коскена аспирација се добива сув аспириат (dry tap)
- Коскената биопсија (со колагенски и ретикулински боења) ја потврдува дијагнозата на заболувањето

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- Други спленомегалии
 - Хронична миелодна леукемија, полицитемија vera, есенцијална тромбоцитоза
 - Лимфоми
 - Други случаи со спленомегалија
- Други случаи со леукоеритробластна крвна слика
 - Метастази во коскена срцевина
 - Мултипен миелом
 - Малигни лимфоми
 - Метаболопатии
 - Акутна миелофиброза (личи на акутна леукемија)
- Секундарна миелофиброза
- Метастази во коскена срцевина
 - Туберкулоза
 - Лимфоми и леукемии

КЛИНИЧКА СЛИКА

- Бавна прогресија на заболувањето
- Рани наоди:
 - Анемија
 - Спленомегалија
- Доцни наоди
 - Губење телесна тежина
 - Намалена кондициона способност
 - Слабост
 - Крвавења
 - Хиперурикемија

- Коскени болки
- Грчење на екстремитетите

ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Крвна слика
 - Анемија
 - Леукоеритробластна крвна слика
 - Клетки во вид на солзи (tear drop cells)
- Коскена срцевина
 - Сув аспират
 - Типичен хистолошки наод на коскена биопсија
- Други наоди
 - Чест наод е покачено ниво на ензимот лактат дехидрогеназа и билирубин
 - Понекогаш е присутна и фолатна дефициенција

ОСНОВНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Крвна слика (нумеричка и диференцијална-периферна размаска)
- Ултрасонографско иследување на абдоминални органи (опис на зголемената слезина и димензии)
- Биопсија на коска и боење со ретикулин и колаген
- Други иследувања: уреа, LDH, креатинин, фолати

ПРОГРЕСИЈА НА БОЛЕСТА И ПРОГНОЗА

- Често пати многу бавна прогресија (од профибротичен во фибротичен стадиум)
 - Средно преживување е 5-7 години
 - Некои пациенти живеат и > 20 години
- Кај тешките форми на МФ:
 - Анемија со потреба за трансфузии на еритроцити и терапија со препарати на железо и хелати
 - Изразена спленомегалија
 - Срцева инсуфициенција
 - Крвавења, инфекции
 - Кај 25% од случаите болеста прогредира до акутна леукемија

КОМПЛИКАЦИИ

- Крвавења, инфаркт на слезина и руптура на слезина

ТЕРАПИЈА И СЛЕДЕЊЕ

- Супортивна и палијативна
 - Анемијата се лекува со трансфузии на еритроцити и препарати на железо. Запомни дека анемијата може да биде резултат на вообичаени причини, како што е недостиг на железо
 - Миелосупресивна терапија за случаи со масивна спленомегалија и за леуко-

- цитозата и за тромбоцитозата. Резултатите се привремени¹⁷
- Понекогаш спленектомијата може да ја ублажи клиничката слика и да ги зголеми интервалите за трансфузија на крв
 - Ниските дози на thalidomide¹⁸ плус prednisone претставуваат ефикасна и добро толерирана терапија за анемијата и тромбоцитопенијата кај миелофиброзата
 - Алогената стем-клеточна трансплантација е единствениот куративен третман, но може да се примени само кај млади пациенти со резистентна болест на конвенционалните третмани
 - Автологната стем-клеточна трансплантација е палијативна терапија за пациенти со резистентна болест на конвенционалните третмани и без адкватен ХПА-идентичен донор (ннд-С)
 - Основната терапевска стратегија за ова заболување се планира од специјалист-хематолог, но и лекарите по општа медицина може да имаат голема улога во супортивната терапија и следењето на болните

РЕФЕРЕНЦИ

1. Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. *BJH*. 2005;128 (5):583-92
2. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00324 (015.042) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.
1. **EBM-Guidelines, 11.6.2004, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира на една година**
3. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година**

ЕСЕНЦИЈАЛНА ТРОМБОЦИТЕМИЈА (ЕТ)

- ▶ Патологија
- ▶ Епидемиологија
- ▶ Етиологија
- ▶ Критериуми за дијагностика (препораки на Светска здравствена организација)
- ▶ Диференцијална дијагноза
- ▶ Клиничка слика
- ▶ Лабораториски наоди
- ▶ Прогноза и прогресија на болеста
- ▶ Компликации
- ▶ Третман и следење
- ▶ Референци

¹⁷ Се применува истата миелосупресивна терапија наведена кај полицитемија вера

¹⁸ Недостапно во Р. Македонија

ПАТОЛОГИЈА

- ЕТ е хронична миелопролиферативна малигна хемопатија што се карактеризира со зголемена тромбоцитна продукција што резултира со тромбоцитоза, која постепено се влошува

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- ЕТ е поретка од хроничната миелоидна леукемија и полицитемија вера
- инциденцата изнесува < 1 случај на 100.000 жители/годишно

ЕТИОЛОГИЈА

- Непозната

КРИТЕРИУМИ ЗА ДИЈАГНОСТИКА (ПРЕПОРАКИ НА СВЕТСКАТА ЗДРАВСТВЕНА ОРГАНИЗАЦИЈА)

- Позитивни критериуми
 - Долготрајна тромбоцитоза (месеци): вредности на тромбоцитите (Тр) во крвта $Тр > 600 \times 10^9/l$
 - Иследување на коскената срцевина: зголемена количина мегакариоцити со абнормална морфологија
- Состојби што треба да се исклучат
 - Полицитемија вера
 - Хронична миелоична леукемија
 - Миелофиброза(хронична, идиопатска)
 - Миелодиспластичен синдром
 - Реактивна тромбоцитоза

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- Секундарни тромбоцитози (види табела 1)
 - Ревматоиден артритис и други заболувања на сврзливото ткиво
 - Инфекции, инфламации
 - Малигни тумори
 - Оштетувања на ткиво
 - Хеморагии и дефицит на железо
- Другите миелопролиферативни заболувања (полицитемија вера, миелофиброза, хронична миелоична леукемија)

КЛИНИЧКА СЛИКА

- ЕТ, кај асимптоматските пациенти се открива случајно, при рутинско испитување на крвната слика
- Ишемични симптоми во церебралната циркулација и во прстите и палците на нозете (познато како еритромелалгија; кај над 15% од пациентите)
- Тромбоза (кај 10-15%)
- Хеморагии, особено во мукозните мембрани, појава на спонтани модринки (кај помалку од 10%)

ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Види табела 1
- Вредностите на Тр перманентно $> 600 \times 10^9/l$
- Морфологијата на коскената срцевина најчесто е типична
- Спленомегагија кај напреднатите случаи
- Спонтано формирање колонии во култури на матични клетки¹⁹ (често)

ПРОГНОЗА И ПРОГРЕСИЈА НА БОЛЕСТА

- Хронична
 - Средното преживување е приближно 5 години
 - Зачестеното рутинско одредување на вредностите на Тр овозможува почесто откривање на случаите со лесна форма

КОМПЛИКАЦИИ

- Хеморагии
- Тромбози
- Леукемична трансформација (ретко)

Табела 1. Диференцијална дијагноза на тромбоцитозите: клиничка слика и лабораториски иследувања

Клиничка слика и лабораториски наоди	Реактивна тромбоцитоза	Есенцијална тромбоцитоза
Тромбози/крвавења	ретки	чести
Клинички тек	привремен	перманентен/ прогресирачки
Спленомегагија	не	60-80%
Вредности на Тр ($\times 10^9/l$)	обично < 1.000	обично > 1.000
Морфологија и функција на Тр	нормална	најчесто патолошка
Вредности на леукоцити	најчесто нормални	покачени кај 90% од случаите
Боење на леукоцитната алкална фосфатаза (LAP score)	нормален	најчесто покачен
Коскена срцевина	најчесто нормална	мегакариоцити: зголемен број и патолошка морфологија
Спонтан раст во култура на матични клетки	не	кај најголем број од случаите

ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ

- Постои недостиг на потврдени клинички податоци за третманот на ЕТ. Поради тоа, при дијагностиката треба да се консултира хематолог
- Пациенти по 60 години без ризик-фактор за тромбоза и вредностите на Тр под $1.500 \times 10^9/l$ не се третираат.
- Кај пациентите со артериска хипертензија, артериосклероза, исхемични симптоми и пушачи е индицирана антиагрегациона профилакса со аспирин (100 mg/дневно). Симптомите се повлекуваат за неколку часа, а ефектите на аспиринот траат 2-3

¹⁹ Недостапно во Р. Македонија

дена

- Висок ризик за тромбоза и хеморагија: претходна тромбоза или хеморагија, возраст над 60 години или Тр над $1.500 \times 10^9/l$ се другите ризик-фактори за тромбоза
- Циторедуктивна терапија
 - Hydroxyurea: брз (ефектот се гледа за неколку дена) и краткотраен ефект. Има лесен леукемоген ефект
 - Interferon α
 - Busulphan: ефектот е бавен, но трае подолго
 - 32P: најсоодветен за постари пациенти
 - Anegralide²⁰
 - Тромбофереза и ацетил салицилна киселина (ASA) се даваат како ургентен третман при тешки церебрални симптоми или опасност од некроза
- Стратегијата за третманот се планира во соработка со специјалист по интерна медицина или хематологија²¹
- Пациентите во почетокот се контролираат секои 2-4 месеци, а кога ќе се стабилизираат, секои 6-12 месеци

РЕФЕРЕНЦИ

1. Jaffe E., Harris N., Stein H., Varidman J. Tumors of haematopoetic and lymphoid tissues. IACR Press, Lyon, 2001
2. Schafer A. Thrombocytosis. New Engl J Med 2004;350:1211-1219
3. Tefferi A., Solberg L., Silvestein M. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Med 200;109:141-149
4. Gisslinger H., Ludwig H., Linkesch W., Chott A., Fritz E., Radaszkiewicz T. Long- term interferon therapy for thrombocytosis in myeloproliferative diseases. Lancet.1989 mar 25;1(8639): 634-7
5. Juhani Vilpo, Article ID: ebm00323 (015.049) 2005 Duodecim medical Publications Ltd.

1. **EBM-Guidelines, 11.6.2004, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира на една година**
3. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година**

²⁰ Недостапно во Р. Македонија

²¹ Стратегијата за третман во Р. Македонија ја планира само специјалист-хематолог

ПОЛИЦИТЕМИЈА ВЕРА (ПВ)

- ▶ Основни правила
- ▶ Патологија
- ▶ Епидемиологија
- ▶ Етиологија
- ▶ Критериуми за дијагностика
- ▶ Диференцијална дијагноза
- ▶ Клиничка слика
- ▶ Лабораториски наоди
- ▶ Прогноза и прогресија на болеста
- ▶ Компликации
- ▶ Третман и следење
- ▶ Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Основна цел на третманот е да се спречат тромботичните компликации и хеморагии
- Тоа најдобро се постигнува со одржување на умерено ниски вредности на хемоглобинот (хемоглобин < 145g/l и хематокрит < 0.45)
- Алопуринолот се користи за спречување на симптомите на гихт и хиперурикемичните лезии на бубрезите ако нивото на уратите е на горната граница од референтната вредност
- Ниски дози аспирин (100 мг/дневно) се даваат за да се намали ризикот од дистална исхемија и транзиторна исхемична атака. Докажано е дека оваа доза го намалува и ризикот од тромбоза (во церебралната и коронарната циркулација) кај неселективни пациенти со полицитемија вера (ПВ) (ннд- В)

ПАТОЛОГИЈА

- ПВ е хронична и прогресивна хематолошка малигна болест. Растот на сите миелодни клеточни лози (еритроцитна, гранулоцитна и мегакариоцитна) е зголемен во хиперцелуларната коскена срцевина. Најчести и најпроминентни карактеристики на ПВ се зголемената еритропоеза и високото ниво на хемоглобин

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Во просек има 2 нови случаја на 100.000 жители/годишно
- Најчесто се јавува кај средовечната и постарата популација. Најголем број од пациентите се помеѓу 40 и 70 години. ПВ најчесто започнува на -годишна возраст

ЕТИОЛОГИЈА

- Непозната

КРИТЕРИУМИ ЗА ДИЈАГНОСТИКА

- Класификација на Светската здравствена организација (за да се дијагностицира полицитемија вера, треба да е задоволено A1+A2 плус кој било А-критериум, или A1+A2 и два Б-критериуми):
 - A1: Покачена еритроцитна маса ($> 25\%$ над референтната вредност) или Хб $> 185 \text{ g/l}$ (мажи), $> 165 \text{ g/l}$ (жени)
 - A2: Кога се исклучени можните причини за секундарна полицитемија
 - Херeditарна еритроцитоза
 - Причини за ексцесивна еритропоетинска (ЕПО) продукција: хипоксија ($aV-O_2 < 92\%$); висок афинитет за кислород на хемоглобинот; мутација на ЕПО-рецептор; автономна продукција на ЕПО од тумор
 - A3: Спленомегалија
 - A4: Други клонални аномалии, различни од Ph+(Philadelphia)
 - A5: Спонтан раст на колонии во култури на матични клетки²²
 - B1: Вредности на тромбоцитите во крвта $> 400 \times 10^9/l$
 - B2: Вредности на леукоцитите во крвта $> 12 \times 10^9/l$
 - B3: Испитување на коскената срцевина: зголемена целуларност и зголемена пролиферација на еритроцитната и мегакариоцитната клеточна лоза
 - B4: Покачено ниво на серумски еритропоетин²³

ДИЈАГНОЗА

- При нормална клиничка ситуација дијагнозата може да се постави без да се направат сите можни испитувања. На пример, понекогаш со венепункциите треба да се почне веднаш и мерењето на вкупниот еритроцитен волумен не може да се направи. Понатаму, постојат случаи на полицитемија вера, каде што горенаведените критериуми не можат стриктно да се применат. При дијагностицирањето треба да се консултира хематолог кој со клиничка сигурност ќе ја потврди дијагнозата и ќе го одреди текот на лекувањето²⁴
- Види, исто така, табела 1: Диференцијално дијагностички студии за еритроцитози во делот за еритроцитози

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- Секундарни еритроцитози
 - Често асоцирани со кардиопулмонални болести
 - Хемоглобини со висок афинитет кон O₂ (Hb Helsinki, Hb Linkoping)²⁵
 - Анаболни стероиди, еритропоетин (обрни внимание на зголемената инциденца на допинг)
- Релативни еритроцитози
 - „Стрес“-полицитемија

²² Недостапно во Р. Македонија

²³ Недостапно во Р. Македонија (не се одредува серумскиот еритропоетин)

²⁴ Дијагнозата во Р. Македонија ја поставува исклучиво специјалист-хематолог

²⁵ Овие поттипови на Hb не се среќаваат во Р. Македонија

- Дехидратација
- Други миелопрлиферативни заболувања

КЛИНИЧКА СЛИКА

- Темноцрвено обоена кожа (боја на цигла)
- Конгестивни мукозни мембрани
- Спленомегалија (> 10-12 см на ултрасонографија), при дијагностика, се среќава кај околу 75% од случаите
- Хипервискозни симптоми
 - Главоболки, вртоглавици
 - Трпнење на врвовите на прстите од рацете и еритромелалгија
- Чешање
- Гастроинтестинални симптоми, често пати хеморагии
- Артралгии
- Невролошки симптоми

ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Еритроцитоза (вредности на еритроцитите често 8-9 x 10¹²/l). Исто така, високи вредности на хемоглобин и хематокрит, освен ако нема очигледен недостиг од железо
- Хиперцелуларна коскена срцевина
- Види ги дијагностичките критериуми (претходно во текстот)

ПРОГНОЗА И ПРОГРЕСИЈА НА БОЛЕСТА

- Прогресијата е обично многу бавна и праволиниска. Средното преживување е околу 10 години, што е еднакво долго со преживувањето на здравата популација со иста возраст
- Тромбозата и крвавењето се мајорни фатални компликации
- Васкуларните катастрофи кај најголем број случаи можат да се избегнат. Заболувањето често природно прогредира до миелофиброза и може понекогаш да заврши фатално како акутна леукемија

КОМПЛИКАЦИИ

- Тромбози, хеморагии

ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ

- Главна цел е да се избегнат васкуларните компликации преку одржување нормална вискозност на крвта и умерено ниво на тромбоцитите (хемоглобин < 145 g/l и хематокрит < 0.45). Ова може да се постигне со венепункции кои ја намалуваат тромбофилијата и тенденциите за крвавење. Текот на третманот е испланиран според евалуацијата на болеста што ја прави хематологот и најголем дел може да се одвива на ниво на примарна здравствена заштита
- Иницијалниот третман започнува со венепункции на 400-500 мл секоја втора недела. Опремата што се користи и времетраењето на венепункцијата е според стан-

дардите за крводарителство. Ако хемоглобинот е > 200 г/л, може да се земаат 400 мл дневно, вкупно 1.500-2.000 мл

- Ако годишниот број на венепункции надминува 6-12, во протоколот се вклучува миелосупресивен третман или интерферон. Кај помлади пациенти овој третман се одлага колку што е можно подолго

МИЕЛОСУПРЕСИВЕН ТРЕТМАН

- Се дава во рамките на примарната здравствена заштита во соработка со искусни специјалисти²⁶
- Лекови на избор се interferon, hydroxyurea или 32P (кај постари пациенти)
 - Со hydroxyurea одговорот кај леукоцитозите се гледа за една недела: терапијата бара интензивно следење во почетокот. Третманот често е долготраен. Редукцијата на хемоглобинот се гледа за еден месец
 - 32P (i.v. ili per os) како единечна доза. Ефектот започнува за 2 недели (прво леукоцитите, потоа тромбоцитите и на крај еритроцитните вредности) и трае < 2 години
 - Interferon е добар избор ако пациентот може да го толерира
 - Busulphan понекогаш задоволително ја контролира големината на слезината
 - Anegralide²⁷ е користен во контролирањето на тромбоцитоза, рефрактерна на hydroxyurea
 - Тромбофереза и ацетил салицилна киселина (АСА) се даваат како ургентен третман при тешки церебрални симптоми или опасност од некроза

СИМПТОМАТСКИ ТРЕТМАН

- Антихистаминици за чешањето и блокатори на H2-рецепторот (cimetidine) за абдоминалните симптоми и, исто така, за чешањето. Подобрување на чешањето се постигнува и со interferon alpha (поволен е ако е постигната и циторедуктивна терапија), psoralen фотохемотерапија, cholestyramine, железо (внимавај да не настане „експлозија“ од микроцитна еритропоеза) и ragoxetine²⁸ (вреди да се проба кога не е потребна циторедуктивна терапија)
- Alloripinol се применува за да се спречат симптомите на гихт и оштетувањето на бубрезите, особено ако се покачени уратите во серумот
- Аспирин (50 мг/дневно) се применува за спречување на тромботични компликации кај пациентите што веќе имаат дистална исхемија, симптоми на ТИА или ризик-фактори (артериосклероза, хипертензија, пушење)
- Многу е скромно искуството со примена на новите лекови кои инхибираат тромбоцитна агрегација кај полицитемија вера

СЛЕДЕЊЕ

- Според третманот
 - Hydroxyurea третман: иницијално на секои 1-3 недели, подоцна на 1-2 месеца
 - 32P: првата контрола по еден месец, потоа на секои 2-4 месеци. Кај стабилна болест, на секои 4-12 месеци
 - Interferon: исто како кај третманот со hydroxyurea

26 Во Р. Македонија се администрира само на Клиника за хематологија - Скопје

27 Недостапен во Р. Македонија

28 Недостапен во Р. Македонија

РЕФЕРЕНЦИ

1. Spivak JL. Polycythemia vera: myth, mechanisms, and management. Blood 2002;100:4272-4290
2. Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. Mayo Found Med Eduuc and Res 2003;78:174-194
3. Jaffe E., Harris N., Stein H., Vardiman J. Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IACR Press, Lyon, 2001
4. Juhani Vilpo and Petri Oivanen, Article ID: ebm00322 (015.041) 2005 Duodecim medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 17.4.2005, www.ebm-guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира на една година
3. Предвидено следно ажурирање до април 2006 година

WALDENSTRÖM'S МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЈА (WM)

- ▶ Основни правила
- ▶ Дефиниција
- ▶ Епидемиологија
- ▶ Етиологија
- ▶ Дијагностички критериуми
- ▶ Диференцијална дијагноза
- ▶ Клиничка слика и лабораториски наоди
- ▶ Примарни иследувања
- ▶ Прогноза и тек на болеста
- ▶ Компликации
- ▶ Третман и следење
- ▶ Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Запомни ја Waldenström-макроглобулинемијата (WM) како ретка причина за висока еритроцитна седиментација (ЕС)

ДЕФИНИЦИЈА

- Клонална пролиферација на релативно зрели Б-лимфоцити (диференцијација на ниво на лимфоплазмодни клетки) со присутен парапротеин (моноклонална имуноглобулинска фракција при протеинската електрофореза) составен од IgM

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Многу поретка од миелом (околу 15% од случаите на мултипен миелом)
- Обично се јавува на возраст од 50 до 70 години
- Се јавува еднакво кај двата пола

ЕТИОЛОГИЈА

- Непозната

ДИАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИУМИ

- Инфилтрација со лимфоплазмоидни клетки во коскената срцевина и присутен IgM-парапротеин во серумот

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- Другите состојби со парапротеин (WM се само 15-20% од овие состојби):
 - IgM-MGUS (моноклоналната IgM-гамапатија со неодредено значење; разграничувањето на IgM-MGUS и WM е многу тешко). Овие пациенти имаат приближно 46 пати поголем ризик да развијат WM)
 - В-лимфоплазмоцитоидните неоплазми (IgM-миеломот, што е екстремно редок и екстремедуларниот плазмоцитом)
 - Б-лимфоцитни неоплазми (хронична лимфатична леукемија, дифузен лимфом)
 - Бенигни состојби (на пример, синдром на ладна аглутинација)

КЛИНИЧКА СЛИКА И ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Симптоми предизвикани од цитопении и имунодефициенција
 - Слабост
 - Крвавења (тромбоцитопенија и тромбоцитопатија)
 - Инфекции
- Екстремедуларни туморски инфилтрати
 - Спленомегалија (15%)
 - Хепатомегалија (20%)
 - Лимфаденопатија и други неоплазми (15%)
- Хипервискозни симптоми (15%; најчесто серумскиот IgM > 40 г/л)
 - Церебрална исхемија (ретиналните промени се типични)
 - Диспнеја
 - Невролошки симптоми
- Лабораториски наоди
 - Висока ЕС
 - Присутен парапротеин во електрофорезата на серумските протеини кој при имунофиксација²⁹ се типизира како IgM
 - Зголемена вискозност на серумот се детектира кај 50% од пациентите (вреди да се мониторираат само симптоматските пациенти, кои обично имаат IgM > 40 г/л)
 - Често анемија и тромбоцитопенија
- Остеолитичките лезии се многу ретки (нивното присуство укажува за IgM-мултипен миелом)

²⁹ Недостано во Р. Македонија

ПРИМАРНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Крвна слика и аспирација на коскена срцевина
- Електрофореза на серумските протеини (ако се детектира парапротеин, се прави и имунофискација)
- Серумски IgG, IgA и IgM
- Серумски креатинин и серумски урати
- Rtg-пулмо и ултрасонографија на абдоменот

ПРОГНОЗА И ТЕК НА БОЛЕСТА

- Варијабилен
- WM е долготрајна болест и нејзината прогресија може да биде многу бавна

КОМПЛИКАЦИИ

- Хипервискозен синдром
- Криоглобулинемија
- Хронична ладна аглутинациона болест
- Хеморагии и инфекции

ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ

1. Хипервискозниот синдром може да се третира со плазмаферези
2. Сè уште нема погодни студии за хемотерапискиот пристап. Следниве протоколи се користат најчесто:
 - Chlorgambucil (иницијална доза 6–10 мг/дневно, доза на одржување 2–6 мг/дневно) или cyclophosphamide (хематолозите често ги избегнуваат алкирачните агенси во третманот на пациенти помеѓу 55 и 65 години старост поради потенцијалниот леукемоген ефект)
 - Обично се додава и prednisolone
 - Fludarabine, cladribine
 - Моноклонални антитела (rituximab)
 - Thalidomide (ограничено искуство)³⁰
1. Пациентите се следат во интервали од 4 до 12 месеци; за време на хемотерапијата на 2-3 месеци

РЕФЕРЕНЦИ

1. Ghobrial I., Gerz M., Fonseca R. Waldenström macroglobulinaemia. *Lancet Oncol* 2003;4:679-685
2. Juhani Viljo and Petri Oivanen, Article ID: ebm00326 (015.047) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. **EBM-Guidelines, 14.6.2004, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира на една година**
3. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година**

³⁰ Недостапно во Р. Македонија

ПРИМЕНА НА
ХЕМАТОПОЕТСКИ
ФАКТОРИ НА РАСТ

ПРИМЕНА НА ХЕМАТОПОЕТСКИ ФАКТОРИ НА РАСТ

- Дефиниција на фебрилна неутропенија (ФН)
- Инциденца на ФН, процент на компликации и морталитет
- Индикации за примарна профилакса на ФН со hGFs
- Специјални ситуации за примарна на hGFs во стандардната терапија
- Дозирање, рутинска апликација на G-CSF и пегифилгастрим
- Индикации за гранулопоетски CSFS кај високоризични состојби
- G-CSF по автологна стем-клеточна трансплантација
- G-CSF по алогена трансплантација
- Мобилизација од периферни стем-клетки (PBSC)
- Референци

ДЕФИНИЦИЈА НА ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЈА (ФН)

- Фебрилната неутропенија се дефинира како пораст на аксиларната температура над 38,5о С подолго од 1 час ако апсолутниот неутрофилен број е $< 0.5 \times 10^9/l$

ИНЦИДЕНЦА НА ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЈА, ПРОЦЕНТ НА КОМПЛИКАЦИИ И МОРТАЛИТЕТ

- Покрај релативно високиот процент на ниски неутрофили за време на стандардните хемотераписки протоколи за малигноми различни од акутните леукемии, процентот на фебрилни неутропении, процентот на други компликации и процентот на морталитет се релативно ниски за најголем број стандардни хемотерапии (табела 1)

Табела 1. Процент на фебрилни неутропении, процент на други компликации и процент на морталитет

Леукопенија WHO градус 4	2-28%
Фебрилна неутропенија	до 10-57%
Инфекција WHO градус 3 или 4	до 16%
Смрт при фебрилна неутропенија	0-7%

- Процентот не ја оправдува примената на хематопоетските фактори на раст (HGFs), како гранулоцитниот стимулирачки фактор (G-CSF) или неговата пегилирана форма (pegfilgrastim). Колоностимулирачките фактори на раст не треба да се користат кај пациенти без неутропенија кои страдаат од заразна болест или хоспитален пневмонитис (**ннд-А**)

ИНДИКАЦИИ ЗА ПРИМАРНА ПРОФИЛАКСА НА ФН СО hGFs

- Табела 2 ги објаснува индикациите за примарна профилакса на ФН со hGFs

Табела 2. Индикациите за примарна профилакса на ФН со hGFs

Рационално само ако:	Параметри (неафектирани)
Веројатност за ФНП > 40%	Афектирани: закрепнување на ANC (I), треска (I), процент на инфекции (I), употреба на интравенски антибиотици (II), хоспитални денови (I)
Или	
Намалувањето на дозата влијае штетно на исходот на основната болест (ннд-А)	Не се афектирани: инфекции, морталитет (I), преживување (I)

СПЕЦИЈАЛНИ СИТУАЦИИ ЗА ПРИМАРНА НА hGFs ВО СТАНДАРДНАТА ТЕРАПИЈА

- Табела 3 ги објаснува специјалните ситуации за примарна на hGFs во стандардната терапија

Табела 3. Специјалните ситуации за примарна на hGFs во стандардната терапија

Индикации	Посебни состојби	Употреба на хГФ
	Редуцирана резерва на коскената срцевина, на пример: АНЦ < 1.5 x 10 ⁹ /л, која се должи на радиотерапија на срцевина > 20%	Да (ннд-Д)
Примарна профилакса	Хуман имунодефициентен вирус	Да (ннд-С)
	Редуциран перформанс статус	Да
	Хемотерапија со активна инфекција	Да
Секундарна профилакса	Натамошни инфекции во следните циклуси на терапијата кои се сметаат за опасни за животот	Да
	Редукција на дозата под прагот	
	Одлагање на хемотерапија	
	Недостаток на спроведување протокол доколку се компромитира процентот на излекување, вкупното преживување и на преживувањето без присуство на болеста	
Терапија на афебрилна неутропенија		Не (ннд-Д)
Терапија на фебрилна неутропенија	Генерално	Не (ннд-Д)
Терапија на високоризична фебрилна неутропенија	Пролонгирана FN (>7 дена) Хипотензија, сепса, пневмонија, целулитис или фунгална инфекција	Да

ДОЗИРАЊЕ, РУТИНСКА АПЛИКАЦИЈА НА G-CSF И ПЕГИФИЛГАСИРИМ

- Се користи 5 мг/кг/дневно G-CSF супкутано 24-72 часа по последниот ден на хемотерапијата додека суфициентен/стабилен ANC не е постигнат (постигнување

на таргет од $> 10 \times 10^9/\text{л}$ не е неопходно). Pegfilgastrim инјектиран супкутано како поединечна доза или $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ или во тотална доза од 6 mg (генерален приод) се смета за еднакво ефикасен (**ннд-А**)

- Забелешка: G-CSF е контраиндициран во текот на радиотерапија на граден кош со оглед на зголемениот процент на компликации и смрт (**ннд-А**)
- Ризик од тешка тромбоцитопенија кога hGFs се дава непосредно пред или паралелно со хемиотерапија

УПОТРЕБА НА G-CSF И ПЕГИФИЛГАСТРИМ КАЈ ВИСОКОРИЗИЧНИ СОСТОЈБИ

- Терапија за акутни леукемии, автологна и алогена стем-клеточна трансплантација (TPL) водат до висок ризик за фебрилна неутропенија и потенцијално летални компликации
- Инциденцата на фебрилна неутропенија(ФН) во високоризични состојби: регуларно во тек на автологна и алогена периферна стем-клеточна трансплантација (PBSC)-TPL и трансплантација со коскена срцевина TPL, во тек на graft failure, кај 35-48% од акутните миелобластни леукемии (АМЛ) причини при дијагноза, и кај 13-30% во тек на акутна лимфобластна леукемија (АЛЛ) индукциона терапија
- Морталитет: 0-10% кај автологна, високо варира кај алогена, 80% во тек на графт фаилер, 20-26% во тек на првите два месеца кај АМЛ и 2-10% во тек на индукција кај АЛЛ

ИНДИКАЦИИ ЗА ГРАНУЛОПОЕТСКИ CSFS КАЈ ВИСОКОРИЗИЧНИ СОСТОЈБИ

- Табела 4 ја опишува индикацијата за гранулопоетскиот CSFS кај високоризични состојби

Табела 4. Индикација за гранулопоетскиот CSFS кај високоризични состојби

Индикации	Употреба на hGFs	Параметри (неафектирани)
Автологна трансплантација на коскена срцевина	Да	ANC (ннд-А) Треска (ннд-С) Инфекција (ннд-С) Интравенски антибиотици (ннд-С) Неафектирани: Морталитет од инфекција (ннд-А) Вкупно преживување (ннд -А)
	ANC (I)	
Автологна hGF PBSC TPL по реинфузија	Контроверзно	Неконзистентно афектирани: треска, употреба на интравенски антибиотици Неафектирани; морталитет од инфекции (ннд-А) вкупно преживување (ннд-А)
Алогена трансплантација со коскена срцевина	Да	ANC (ннд-А) Другите параметри не конзистентни
Graft failure	Да	Морталитет (ннд-С)

АМЛ	Не (студии)	ANC (ннд-А) Неафектирани: Морталитет при инфекции (ннд-С) Вкупно преживување (ннд-С)
МДС	Не	Морталитетот може да се зголеми (ннд-В) и покрај отсуството на зголемена трансформација во АМЛ
АЛЛ	Контроверзно	ANC (ннд-А) Неконзистентно афектирани: Тешки инфекции, морталитет од инфекции, хоспитализации, преживување. Зголемен процент на секундарни леукемии се прикажани кај деца со АЛЛ третирани со G-CSF ± радиотерапија (ннд-Д)

G-CSF ПО АВТОЛОГНА СТЕМ-КЛЕТОЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЈА

- Коскена срцевина - TPL: Старт со hGF. Апликацијата може безбедно да се одложи до петтиот-седмиот ден (**ннд-А**). Препорачана доза на G-CSF е 5µg/kg
- PBSC-TPL: Кратка акцелерација на закрепнување на ANC (**ннд-А**) не е конзистентно преведена во релевантен клинички бенефит. Кај стандарден ризик на пациенти надвор од трајали не се препорачува

G-CSF ПО АЛОГЕНА ТРАНСПЛАНТАЦИЈА

- Разбирливо по трансплантација со коскена срцевина. Клиничкиот бенефит е во закрепнување на ANC. Стартот 5-7 дена по трансплантацијата е суфициентен (**ннд-А**)
- Инсуфициентни се податоците за трансплантација со ало-PBSC

МОБИЛИЗАЦИЈА ОД ПЕРИФЕРНИ СТЕМ-КЛЕТКИ (PBSC)

- hGF ± хемиотерапија се ефективни. Препорачана доза на G-CSF е 10µg/kg. hGF мобилизира клетки за PBSC супериорно во смисла на закрепнување на ANC во однос на коскената срцевина плус постинфузиона hGF (**ннд-А**)

АЛОГЕНА (PBSC)

- Удобно за донорот, закрепнувањето на ANC е забрзан, нема зголемување на процентот на акутен graft versus host disease. Побрзо закрепнување на ANC по PBSC во однос на коскената срцевина

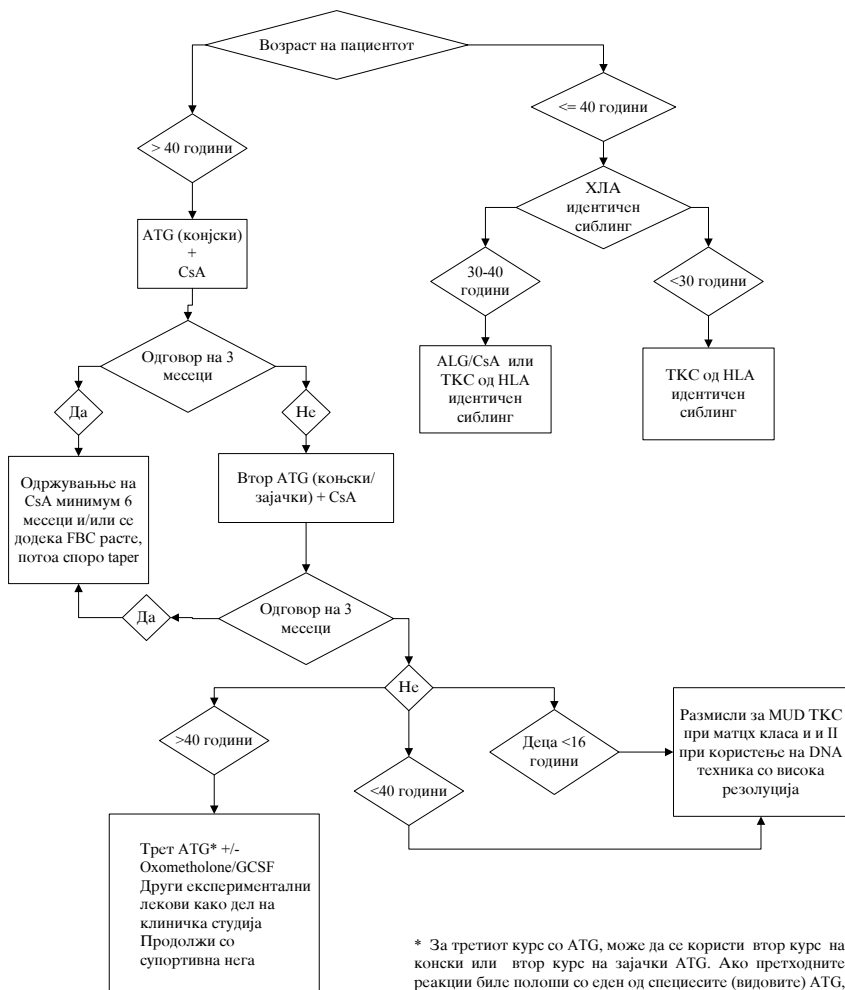
РЕФЕРЕНЦИ

1. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. N Engl J Med 1993; 328: 1323–1332
2. ASCO Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1994; 12: 2471–2508
3. American Society of Clinical Oncology. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. J

- Clin Oncol 2000; 18: 3558–3585
4. Cheng AC, Stephens DP, Currie BJ. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) as an adjunct to antibiotics in the treatment of pneumonia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (4): CD 00 400
 5. Schmitz N., Ljungman P., Cordonnier C. et al. Lenograstim after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: results of a double-blind, randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 955–962
 6. International Pegfilgrastim 749 Study Group, Green MD, Koelbl H, Baselga J et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14: 29–35
 7. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S., Jones SE, Shogan. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 727–731
 8. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, Raimondi S., Behm FG, Sandlund JT, Rivera GK, Kun LE, Evans WE, Pui CH. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003; 101: 3862–3867
1. **ESMO recommendations for the application of hematopoietic growth factors, *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i80–i82, 2005 (8 референци), декември 2004, www.esmo.org**
 2. **Ажурирање на една година**
 3. **Предвидено следно ажурирање до декември 2006**

**АЛГОРИТМИ
ХЕМАТОЛОГИЈА**

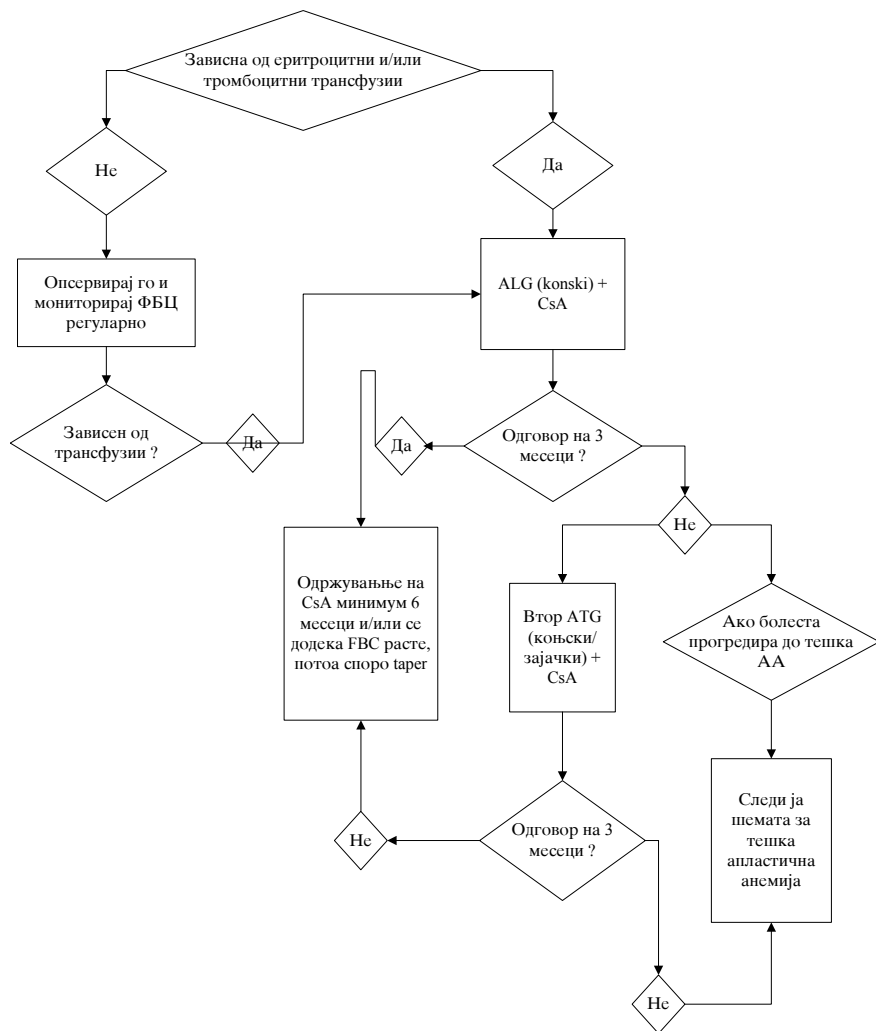
Алгоритам 1. Тераписка шема кај тешка стечена апластична анемија



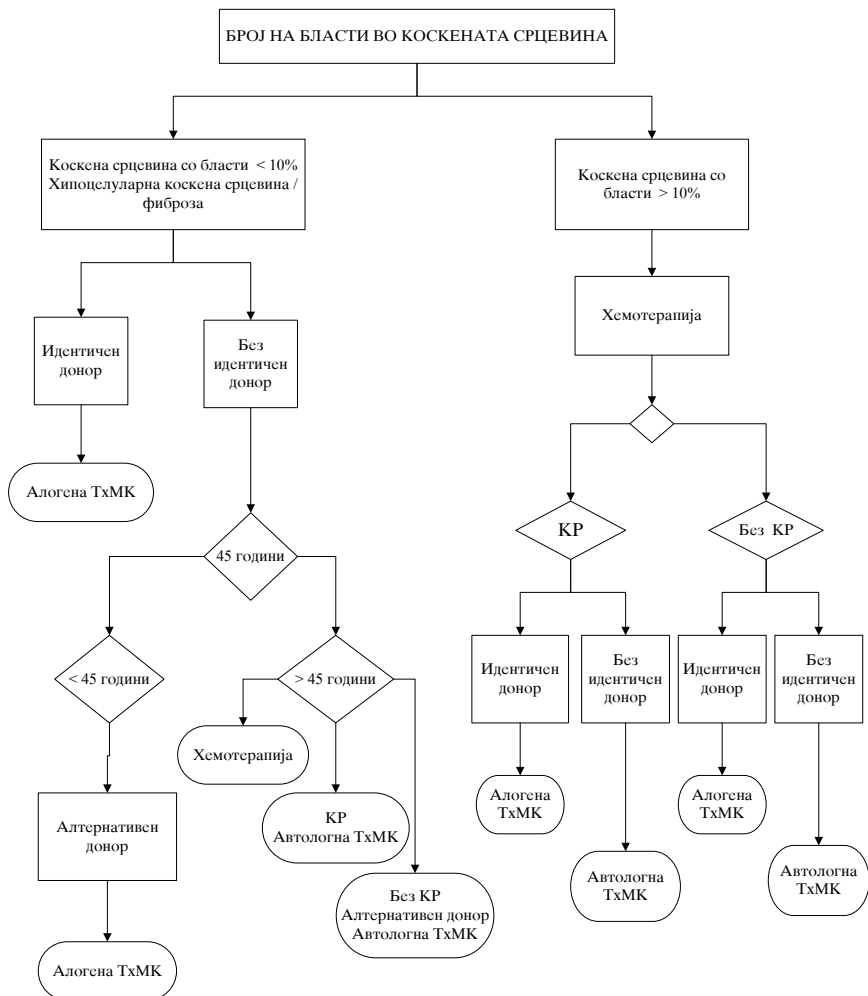
* За третиот курс со ATG, може да се користи втор курс на коњски или втор курс на зајачки ATG. Ако претходните реакции биле положни со еден од списисите (видовите) ATG, тогаш да се коеристат алтернативни списисии.

CSA = циклоспорин А
MUD = вкрстена несроден донор

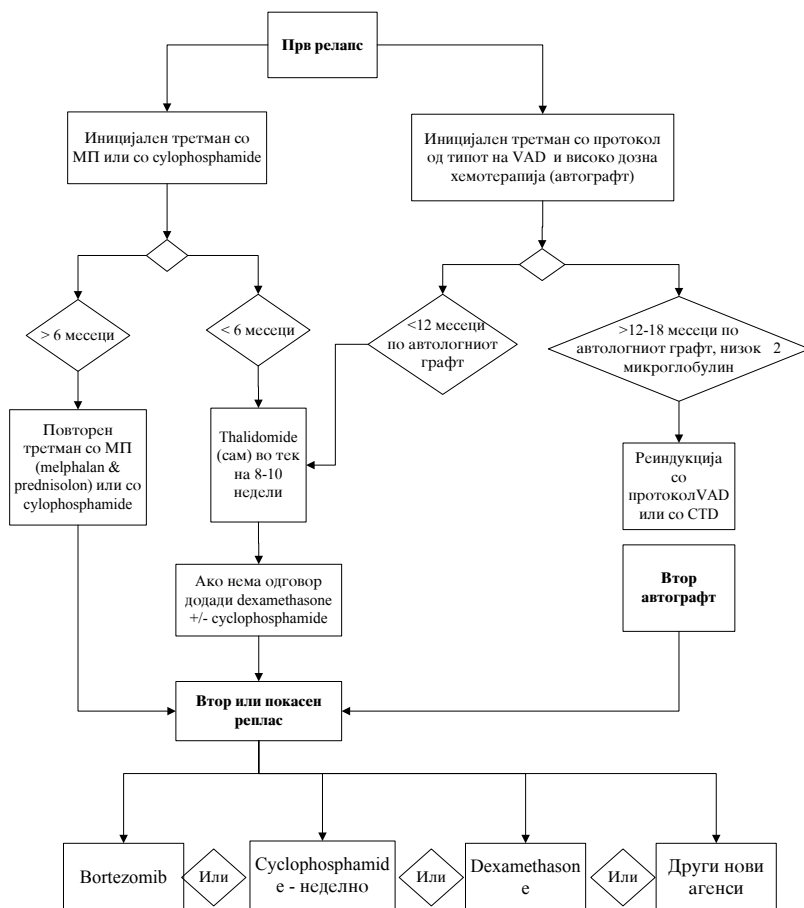
Алгоритам 1. Тераписка шема кај не-тешка стечена апластична анемија



Алгоритам 3. Третман кај миелоидпластичен синдром



Алгоритам 4. Препорачана тераписка стратегија за релапс



VAD = Vincristine, Adriamycin, Doxorubicin
 MP = Melphalan & Prednisolon
 CTD = Cyclophosphamide, Thalidomide, Dexamethasone

