



Białaczki

Diagnostyka & Leczenie

Michał Matysiak

Katedra i Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Ul. Marszałkowska 24, Warszawa

BIAŁACZKI U DZIECI

**Najczęstszy
nowotwór dziecięcy**

BIAŁACZKI U DZIECI

**prolifерacja niedojrzałych i nieprawidłowych
krwinek**

- naciekanie szpik i narządów**
- uszkodzenie i zanik prawidłowych
struktur**

NOWOTWORY U DZIECI

POLSKA

1000 - 1200

NOWYCH ZACHOROWAŃ NA

WSZYSTKIE NOWOTWORY ROCZNIE

NOWOTWORY U DZIECI

1. Białaczki 26 %

2. Mózg i rdzeń kręgowy 22,7%

3. Chłoniaki 15%

BIAŁACZKI

- **Ostra białaczka limfoblastyczna ALL- 75-80%**
- **Ostra białaczka nieлимfoblastyczna ANLL -15-20%**
- **Przewlekłe białaczki szpikowe - 3%**
 - a/ **typu dorosłych (CML)**
 - b/ **młodzieńcza przewlekła białaczka mielocytowa (JCML)**

Ostra białaczka limfoblastyczna

- **B-ALL BCP-ALL**

z prekursorowych komórek limfocytów B

- rozwój w szpiku z następowym

nacieczeniem narządów , tkanek

i obecnością blastów we krwi obwodowej

Ostra białaczka limfoblastyczna

- **T-ALL TCP-ALL**

z prekursorowych komórek limfocytów T

- rozwój najczęściej w grasicy

- rozsiew do krwi obwodowej i zajęcie

szpiku ma charakter wtórny

Etiologia

- **promieniowanie jonizujące**
- **środki chemiczne**
- **leki**
- **uwarunkowania genetyczne**

Etiologia

Uwarunkowania genetyczne:

- 1. bliźniak – ALL < 5 r.ż. = ryzyko ALL u 2. bliźniaka – 20%
- ryzyko u rodzeństwa – 4 x większe niż populacyjne

Etiologia

Uwarunkowania genetyczne:

- **zaburzenia genetyczne**

Trisomia 21 – 1: 95 u dzieci < 10r.ż.

Anemia Fanconiego – 1:12 < 16 r.ż.

Etiologia

- **Większe ryzyko białaczki gdy :**
 - **wrodzona agammaglobulinemia**
 - **ataxia teleangiectasia**
 - **neurofibromatosis**
 - **anemia Diamond-Blackfan**
 - **choroba Kostmana**

Białaczka - początek

- często podstępny
skryty
- czasem ostry
burzliwy

ALL - OBJAWY KLINICZNE

- **gorączka (60%)**
- **osłabienie (50%)**
- **bladość powłok skórnych (40%)**
- **wybroczyny na skórze**
- **bóle brzucha**
- **bóle stawowo-kostne (25 - 40%)**
- **zmiana usposobienia dziecka**

Co wpływa na efekty leczenia ?

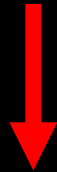
- Typ rozrostu
- Wiek pacjenta

CZAS

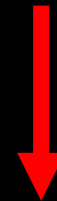
- Stopień klinicznego zaawansowania
- = **WCZESNE ROZPOZNANIE**

Objawy kliniczne białaczki

Blasty $> 10^9$



Wypieranie utionsa szpiku



**Naciekanie
narządów**



**Zaburzenia
metaboliczne**

Wypieranie utkania szpiku

Małopłytkowość



**Skaza
krwotoczna**

Niedokrwistość



**Bladość
Osłabienie**

Neutropenia



**Temperatura
Infekcje**

Naciekanie komórek nowotworu

Jamy szpiku



Bóle kostne

Narządy



Bóle brzucha
Hepatomegalia
Splenomegalia
Pow.węzłów chłonnych

OUN



Bóle głowy
Wymioty
Porażenia

ALL- Zaburzenia metaboliczne

Narządy



**Nerki
Nadnercza
Wątroba**

OUN



**Nadmierny apetyt
Hirsutyzm
Zaburzenia snu**

ALL – zajęcie OUN

- Rzadko w I rzucie - 4 – 5 % chorych
- pleocytoza w płynie m – r > 5 kom/mm³
- kliniczne objawy zajęcia OUN

Powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia

- **Kaszel**
- **Chrypka**
- **Duszność**
- **Zaburzenia połykania**
- **Zespół żyły głównej górnej**

DIAGNOSTYKA

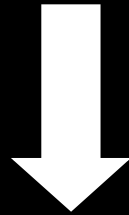
OSŁABIENIE
APATIA
ZMIANA USPOSOBIENIA



MORFOLOGIA Z ROZMAZEM

DIAGNOSTYKA

- **BLADOŚĆ**
- **SKŁONNOŚĆ DO SINIACZENIA
POD WPŁYWEM MAŁYCH URAZÓW**



MORFOLOGIA Z ROZMAZEM

DIAGNOSTYKA

- BÓLE KOŃCZYN
- TRUDNOŚCI W CHODZENIU
NIECHĘĆ DO CHODZENIA, STANIA
- GORĄCZKA



MORFOLOGIA Z ROZMAZEM

DIAGNOSTYKA

MORFOLOGIA z rozmazem

- niedokrwistość
- małopłytkowość
- liczba krwinek białych
- rozmaz białkokrwinkowy
- obraz erytrocytów
- liczba płytek krwi

DIAGNOSTYKA

MORFOLOGIA

- neutropenia
- małopłytkowość
- niedokrwistość

**Skierowanie do ośrodka
onkologii i hematologii dziecięcej**

ALL - zmiany hematologiczne

NIEDOKRWISTOŚĆ $< 10\text{g/l}$

- niemal stały objaw ($> 90\%$)

– E. zmniejszone proporcjonalnie do Hb

PŁYTKI – u ok. 50% chorych $< 50 \times 10^9/\text{l}$

KRWINKI BIAŁE - liczba zmienna

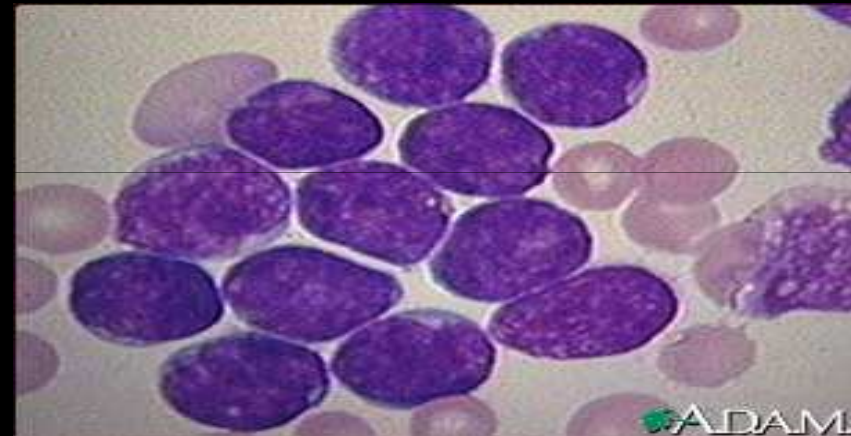
UWAGA !!!

Pojedyncze blasty (mieloblasty) mogą występować we krwi obwodowej w przebiegu ciężkich zakażeń, zwłaszcza u noworodków i młodych niemowląt

DIAGNOSTYKA

ROZMAZ KRWI OBWODOWEJ

- LIMFOCYTOZA
- BLASTY



**Skierowanie do ośrodka
onkologii i hematologii dziecięcej**

ALL - OBJAWY KLINICZNE

- **splenomegalia**
(65 -70%)
- **hepatomegalia**
(65 -70%)

ALL - OBJAWY KLINICZNE

Zajęcie OUN :

- bóle głowy
- nudności
- porażenia
- zmiany na dnie oka

Białaczka w OUN- objawy

Zajęcie OUN :

- bóle głowy, nudności, porażenia,**
- zmiany na dnie oka**
- przyrost masy**
- hirsutyzm**
- zaburzenia snu**
- zaburzenia widzenia**

Białaczka - objawy kliniczne

Nacieki kostne :

- **Bóle kostne**
- **Zaburzenia chodzenia**

ALL - OBJAWY KLINICZNE

Rzadkie :

- nacieki w tkance płucnej

DIAGNOSTYKA

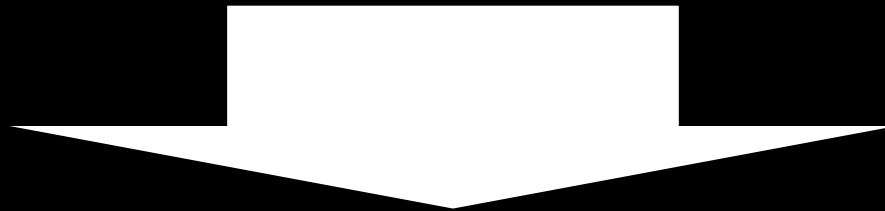
- BÓLE KOŃCZYN, KRĘGOSŁUPA
- TRUDNOŚCI W CHODZENIU



**RTG - KOŃCZYN
- KRĘGOSŁUPA**

DIAGNOSTYKA

- **BÓLE GŁOWY**
- **WYMIOTY**
- **NUDNOŚCI**
- **ZABURZENIA NEUROLOGICZNE**



CT GŁOWY
REZONANS MAGNETYCZNY

DIAGNOSTYKA

W OŚRODKU ONKOLOGII
I HEMATOLOGII DZIECIĘCEJ



BIOPSJA WĘZŁA CHŁONNEGO

Biopsja węzła chłonного

**brak możliwości
potwierdzenia zapalnych
przyczyn powiększenia
węzłów chłonnych**

- **zgoda chorego / opiekunów**

ALL - OBJAWY KLINICZNE

Rzadkie :

- nacieczenie gonad w pierwszym rzucie

ALL - OBJAWY KLINICZNE

Rzadkie :

- zajęcie układu krążenia

ALL - OBJAWY KLINICZNE

Rzadkie :

- zajęcie nerek w pierwszym rzucie ALL

ALL – BADANIA DODATKOWE

- **wywiad**
- **badanie fizykalne**
- **badanie RTG klp,**
- **MRI, CT, USG**
- **ECHO, EKG**
- **neurologiczne, EEG**
- **dno oka**

Białaczki - badania diagnostyczne

- **CYTOMORFOLOGIA / CYTOCHEMIA**
1976-FAB
- **CYTOMETRIA PRZEPŁYWOWA**
lata 60-przeciwciała poliklonalne /Smlg, HLA kl.II,
Calla/
1975-przeciwciała monoklonalne /CD/
- **CYTOGENETYKA** 1985-MIC
- **GENETYKA MOLEKULARNA**

ALL - diagnostyka

**Reakcja PAS - dodatnia – duże ziarna i złogi
w blastach *ALL o dobrym rokowaniu***

**Aktywność fosfatazy kwaśnej dodatnia –
*T-ALL o gorszym rokowaniu***

Mieloperoksydaza (MPO)

Esteraza chlorooctanu naftolu (AS-D)

znaczniki białaczek szpikowych

Immunofenotypowanie

- identyfikuje 98% ALL
- określa:
 - szereg rozwojowy
 - stopień dojrzałości kom. białaczkowych
- wyodrębnia klinicznie różne podtypy

Typ ALL - Fenotyp komórek

ALL proB	HLA-DR, CD34, CD19, cCD22
ALL common	HLA-DR, CD10, CD19, CD20, CD22
ALL preB	HLA-DR, CD19, CD22, CD20, cIgM
ALL B	CD19, CD20, CD22, (HLA-DR, CD10)
ALL T	CD2, CD5, CD7, (CD4, CD8, CD3)

Immunofenotypy ALL

ALL - pro B /progenitorowa: null, wczesna
pre B, pre- pre B/

ALL - common /prekursorów B/

ALL - pre B /prekursorów B/

ALL - B /dojrzałych limfocytów B/

ALL - T /limfocytów T/

ALL o immunofenotypach atypowych

/np. ALL - preB + My/

Fenotyp

- **T – ALL – 15 - 20 % białaczek**
- **B - ALL - 80 – 85 % białaczek**
- **dojrzałe B – ALL – 2% białaczek**

Odrębności kliniczne T-ALL

- Wyższa leukocytoza wstępna $> 50 \times 10^9/l$
- Przewaga M $>$ K – 2,4 : 1 (1,2 : 1)
- Częściej guz śródpiersia (62,1 : 1,1)
- Znaczna hepatosplenomegalia
- Częściej OUN (+) (8 : 2)
- Gorsze rokowanie

Odrębności kliniczne dojrzałej B - ALL

- Przewaga M > K – 3 : 1 (1,2 : 1)
- Średni wiek 10 lat
- L wstępna jak w T-ALL
- Częściej zajęcie nerek
- Hepatosplenomegalia mierna
- Gorsze rokowanie

Fenotyp a rokowanie

- ALL- common - EFS 82%
- Pre - B ALL - EFS 77%
- T -ALL - EFS 60%

proB > pre B > T -ALL > dojrzałe B ALL

Zaburzenia cytogenetyczne

Zła prognoza

- Hipodiploidia < 40
- t (9,22) [BCR/ABL]
- t (4,11) [MLL/AF4]
- t (8,14)
- t (11q23)
- Amplifikacja AML-1

Zaburzenia cytogenetyczne

Dobra prognoza

- **Hyperdiploidia > 50 i 47-50 chromosomów**
- **t (12,21) (Tel/AML1)**

Dobra prognoza w ALL

- **Wiek > 1 i < 10**
- **Płeć (M-gorzej)**
- **ODPOWIEDŹ NA STERYDY**
- **Obraz szpiku w 15 dobie**
- **Obraz szpiku w dniu +33**

Stan szpiku kostnego

- **M 1 = < 5% blastów**
- **M 2 = 5 - < 25% blastów**
- **M 3 = ≥ 25% blastów**

ALL > 1 r.ż.

grupa standardowego ryzyka (SR)

- **8 doba < 1000 blastów**
- **wiek ≥ 1 r. < 6 lat**
- **WBC < 20 000**
- **BM - 15 doba – M-1 lub M-2**
- **BM – 33 doba – M-1**

ALL > 1 r.ż.

grupa pośredniego ryzyka (IR)

- **8 doba < 1000 blastów**
- **wiek < 1 r. lub \geq 6 lat**
- **WBC \geq 20 000**
- **BM - 15 doba – M-1 lub M-2**
- **BM – 33 doba – M-1**

ALL > 1 r.ż.

grupa pośredniego ryzyka (IR)

- **Kryteria SR ale :**
- **BM - 15 doba – M-3**
- **BM – 33 doba – M-1**

ALL > 1 r.ż.

grupa wysokiego ryzyka (HR)

- **Kryteria IR i BM - 15 doba – M-3**
- **8 doba \geq 1000 blastów (krew)**
- **BM – 33 doba – M - 2 lub M – 3**
- **Translokacje - t (9;22)[BCR/ABL]**
- t (4;11)[MLL/AF4]

Czas leczenia

Chorzy bez SCT - 24 miesiące

ALL- transplantacja komórek krwiotwórczych

Dawca spokrewniony

Dawca niespokrewniony

ALL- transplantacja komórek krwiotwórczych

- **Metoda z wyboru w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego**
gdy zawiodą metody konwencjonalne
- **Konsolidacja I remisji w HR-ALL**
- **Konsolidacja II remisji po nawrocie**

ALL- wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych

- **Autologiczny – NIE**
- **Allogeniczny** w I CR - HR
 - w II CR
 - > II CR

ALL - różnicowanie

Mononukleoza zakaźna

powiększenie węzłów chłonnych,
powiększenie wątroby, śledziony,
limfocytoza we krwi obwodowej,
atypowe limfocyty

Odczyn Paul-Bunnella-Davidsona

Szpik

niewielki odczyn limfocytarny

ALL -RÓŻNICOWANIE

Choroba reumatyczna

bóle-kostno stawowe, gorączka,
obrzęki, podwyższone OB.

Pobrać szpik

ALL -RÓŻNICOWANIE

Niedokrwistość aplastyczna

niedokrwistość, skaza małopłytkowa,
leukopenia z limfocytosą wyrównawczą

Pobrać szpik

ALL - różnicowanie

Limfocytoza zakaźna

Duża limfocytoza

Limfocyty są formami dojrzałymi

Nieziarniczy chłoniak złośliwy

mniejsza niedokrwistość, leukopenia,
małopłytkowość

ALL - RÓŻNICOWANIE

Histiocytoza kom. Langerhansa

rozplem histiocyty w skórze, węzłach

Biopsja węzła i skóry, szpiku

ALL -RÓŻNICOWANIE

Zespół mielodysplastyczny MDS

mierna niedokrwistość, leukopenia,
obecność we krwi, szpiku nieliczne komórki
o typie parablasterów lub mieloblastów

Trepanobiopsja szpiku

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

- **Dieta**
- **Leki**
- **Wsparcie psychologiczne**
- **Pomoc społeczna**
- **Adaptacja zawodowa**
- **Opieka hospicyjna**

ANNL

**Ostre białaczki nielimfoblastyczne
- mieloblastyczne- szpikowe**

10 – 20 % białaczek u dzieci

**Wywodzą się z kom. prekursorowych
szeregu granulocytów, monocytów,
erytrocytów i płytek**

ANNL

okres niemowlęcy ANNL > ALL

>1 r. < 10 lat ANNL = ALL

>10 lat częstość ANNL wzrasta

AML sprzyjają

- zespół Downa
- anemia Fanconiego
- choroba Kostmana
- anemia Blackfana-Diamonda

Wtórnej AML sprzyjają

- **MDS**
- **radioterapia**
- **Leki – melfalan, endoxan,
chlorambucil, etoposid,
nitrogranulogen**

ANNL

Ocena morfologiczna - FAB

REAKCJA PEROKSYDAZOWA

cytogenetyka (poza M3 - kariotyp = n)

M3 - t (15;17)(q22;p21)

M4 z eozynofilią - inversja 16

AML - Klasyfikacja FAB

- Typ M- 0- z min cechami dojrzewania
- Typ M- 1 - bez cech dojrzewania
- Typ M- 2 - z cechami dojrzewania
- Typ M- 3 – promielocytowa z pałeczkami Auera
- Typ M- 4 - mielomonocytowa
- Typ M- 5 - monocytowa z kom.nisko i/lub
wysoko zróżnicowanymi
- Typ M- 6 - erytroleukemia
- Typ M- 7 - megakariocytowa

Markery immunologiczne AML

MO	HLA-DR, CD33
M1	HLA-DR, CD13, CD33
M2	HLA-DR, CD13, CD33, CD15, CD34
M3	CD13, CD33, CD15
M4	HLA-DR, CD13, CD14, CD15, CD33
M5	CD13, CD33, CD14, CD15, CD34
M6	CD13, CD33, glikoforyna A
M7	CD41, CD61,

Zaburzenia genetyczne w AML

- **t (8,21) (q22:q22)**
- **inv (16)**
- **t (15;17)**
- **t (9 : 11)**

DOBRE ROKOWANIE

Zaburzenia genetyczne w AML

- 7 / del (7q)
- - 5/ del (5q)
- t (1 ; 22)
- translokacje z udziałem regionu 11q23 inne niż t(9;11)

ZŁE ROKOWANIE

AML- klinika

- **Niedokrwistość**
- **Skaza krwotoczna małopłytkowa**
- **Zaburzenia odporności**
- **Hepatosplenomegalia**

AML- grupa standardowego ryzyka

- **AML FAB M3 ; t(15;17)**
- **AML + zespół Downa**
- **AML FAB M1/M2 z pałkami Auera**
- **AML FAB M1/M2 ; t (8,21)**
- **AML FAB M4 Eoz, inv 16**

AML- grupa wysokiego ryzyka

- **AML FAB M 0**
- **AML FAB M1/M2 bez pałeczek Auera**
- **AML FAB M 4**
- **AML FAB M 5**
- **AML FAB M 6**
- **AML FAB M 7**

ANNL – odrębności

- rzadziej zajęcie węzłów chłonnych
- białaczka promielocytarna
 - ostre objawy krwotoczne,
 - zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
- białaczka mielomonoblastyczna
 - przerost dziąseł
 - nacieki skórne
- hepatosplenomegalia mniej nasilona

AML- klinika

ZLOKALIZOWANE NACIEKI (chloroma)

częściej M4, M5, < 2r.ż

OUN (wytrzeszcz gałki ocznej)

żuchwy, szczęki, dziąseł

rozchwianie zębów (M4)

skóra

jądra - rzadko

AML – odrębności

- **rzadziej zajęcie węzłów chłonnych**
- **białaczka promielocytarna**
 - **ostre objawy krwotoczne**
 - **zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego**

Przewlekła białaczka szpikowa

CML

**Klonalny rozrost
wielopotentnej komórki
macierzystej szpiku**

Przewlekła białaczka szpikowa CML

Dzieci 4 - 5% białaczek

1/ 100tys. < 20 r.ż.

M : K = 1,8 : 1

CML

pierwsza choroba nowotworowa powiązana z aktywacją onkogenu komórkowego poprzez translokację t(9;22) (q11;q34) (*chromosom Filadelfia - Ph1, Philadelphia*), który występuje u ok. 90-95% chorych.

CML

CHROMOSOM Ph = t (9;22)

efekt - inna lokalizacja

protoonkogenu C-ABL

dająca gen BCR - ABL

CML

gen BCR-ABL = białko p-210

↑ kinaza tyrozynowa

zmiana komórek macierzystych

szpiku w komórki CML

Przewlekła białaczka szpikowa

faza przewlekła

faza zaostrzenia-akceleracji

faza blastyczna

CML - faza przewlekła

- objawy wstępne

złe samopoczucie

zmęczenie

bóle brzucha

krwawienia

bóle kości i stawów

spadek wagi

brak objawów 18% chorych

CML - faza przewlekła

Powiększenie śledziony

wątroba - pow.w późniejszym okresie

węzły chłonne **BEZ ZMIAN**

guzki skórne (głowa,twarz,tułów,kończyny)

OUN - obrzęk tarczy n. wzrokowego
objawy mózdkowe

Kości -RTG późno-ścieńczenie,osteoporoza

CML - złej prognozy

Splenomegalia > 15 cm

Hepatomegalia > 6 cm

trombocytopenia < 150 tys.

nadpłytkowość

blasty > 1%

młode granulocyty > 20%

CML - faza przewlekła

L. \uparrow 50 -100 - 500 tys

Płytki \uparrow nawet > 1 mln

Hb n lub \downarrow

Szypik hiperplazja granulocytów

\uparrow % gran. zasadochłonnych

\uparrow % gran. kwasochłonnych

CML - faza przewlekła krew obwodowa

Charakterystyczne:

↓ - brak fosfatazy alkalicznej w granulocytach

↓ - brak histaminy we krwi (↑ liczby bazofilów)

CML - faza przewlekła

cytogenetyka

T (9;22)(q11;q34)

chromosom Ph - granulocyty

młode erytroblasty

megakariocyty

dodatkowo:

trisomia 8, brak Y ,dodatkowy Ph,

hipo/hiperdiploidalne metafazy

CML- wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych

- **Autologiczny – NIE**
- **Allogeniczny**
w I fazie przewlekłej

CML - faza akceleracji

- szybkie narastanie leukocytozy
- pogorszenie stanu chorego
- gorączka
- niedokrwistość
- małopłytkowość
- bolesność mostka
- podwyższenie fosfatazy alkalicznej w gran.

CML - faza akceleracji

blasty w krwi > 10%

blasty, promielocyty w szpiku > 20%

bazofile w krwi > 20%

eozynofile w krwi > 15%

Płytki < 100 tys lub > 1 mln

Hb < 10 g/dl

CML - faza akceleracji

nowe anomalie cytogenetyczne

powiększenie śledziony

FUO

25 % zgon

20 - 25 % chorych nie ma tej fazy

CML - faza blastyczna

↑ % blastów w krwi i szpiku > 20%

nacieczenie blastyczne narządów

CML - rozpoznanie

- powiększenie śledziony
- wysoka leukocytoza (przesunięcie w lewo)
- hiperplazja granulocytów
- chromosom Ph
- ↓/ brak aktywności fosfatazy alkalicznej w granulocytach