Diferencijalna dijagnoza limfadenopatija

Vuletić, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:587693

Rights / Prava: In copyright

Download date / Datum preuzimanja: 2021-04-14

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository
Kristina Vuletić

Diferencijalna dijagnoza limfadenopatija

Zagreb, 2015.
Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom prof. dr. sc. Vlatka Pejše i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.
KRATICE

ALL – akutna limfocitna leukemija

AML – akutna mijeloična leukemija

CMV – citomegalovirus

CNS – engl. central nervous system, središnji živčani sustav

CRP – C-reaktivni protein

EBV – Epstein-Barr virus

FNA – engl. fine needle aspiration

GVHD – engl. graft-versus-host disease

HIV – virus humane imunodeficijencije

HL – Hodgkinov limfom

HTLV-1 – humani T-stanični leukemijski virus 1

KLL – kronična limfocitna leukemija

KML – kronična mijeloična leukemija

LDH – laktat dehidrogenaza

MALT – engl. mucosa-associated lymphoid tissue

MCTD – engl. mixed connective tissue disease

NHL – Non-Hodgkinov limfom

SBOD – Stillova bolest odrasle dobi

RS – Reed-Sternbergova stanica
SADRŽAJ

1. Sažetak ........................................................................................................................................ V
2. Summary ........................................................................................................................................ VI
3. Limfni sustav ................................................................................................................................ 1
   3.1 Anatomija i fiziologija ............................................................................................................. 1
4. Limfadenopatija ............................................................................................................................ 4
   4.1 Virchowljev čvor ....................................................................................................................... 7
5. Dijagnostički postupak u obradi limfadenopatije ........................................................................ 7
6. Diferencijalna dijagnoza ............................................................................................................. 12
7. Maligne limfadenopatije .............................................................................................................. 13
   7.1 Hodgkinov limfom (HL) .......................................................................................................... 13
   7.2 Non-Hodgkinov limfom (NHL) ............................................................................................... 16
   7.3 Akutne leukemije .................................................................................................................... 19
   7.4 Kronična limfocitna leukemija (KLL) ..................................................................................... 21
8. Zahvale .......................................................................................................................................... 24
9. Literatura ........................................................................................................................................ 25
10. Životopis ....................................................................................................................................... 29
Diferencijalna dijagnoza limfadenopatija

1. Sažetak

Autor: Kristina Vuletić

Limfadenopatija je izraz koji označava abnormalnost u veličini, konzistenciji i broju limfnih čvorova. Javlja se uslijed reakcije limfnog tkiva na različite vanjske i unutrašnje antigene, prilikom čega dolazi do porasta broja limfocita i makrofaga te posljedičnog povećanja samog čvora. Povećanje čvora može osim antigene stimulacije biti rezultat infiltracije čvora upalnim stanicama (limfadenitis), maligne proliferacije stanica u čvoru, infiltracije metastatskog karcinoma te bolesti nakupljanja. Normalnom veličinom čvora smatra se veličina do 1 cm uz iznimku epitrohlearnih (0,5 cm) i ingvinalnih čvorova (2 cm). Čvorovi mogu biti povećani u svim regijama, no najčešće govorimo o povećanim čvorovima glave i vrata (55%), aksilarnim (14%) i ingvinalnim (5%). Limfadenopatija, prema broju zahvaćenih regija, može biti lokalizirana ili generalizirana. Prema nalazu biopsije, koja se smatra zlatnim standardom u dijagnostici limfadenopatije, može biti benigna i maligna. Benigna limfadenopatija najčešće se javlja kao rezultat različitih infektnih oboljenja. Iako se javlja u svim dob nim skupinama, najveća incidencija je u dječjoj dobi. Benigni čvor, u pravilu je naglo nastao, bolan, pomičan i mekane konzistencije. S druge strane, maligna limfadenopatija većinom je posljedica metastatskih karcinoma i malignih limfoma. Učestalija je u starijoj dobi (iznad 50 godina). Maligni čvor je obično bezbolan, sporo nastao, srednje do tvrde konzistencije i fiksiran uz podlogu. Većina pacijenata koja se prezentira sa limfadenopatijom u podlozi ima samoograničavajuću infekciju koju je jednostavno dijagnosticirati i liječiti. No, postoji i ona skupina kod kojih uzrok limfadenopatije nije tako jasno uočljiv. Najvažnije je kod takvih pacijenata otkriti da li je uzrok limfadenopatije maligna bolest. Limfni čvorovi veličine preko 1,5 cm, supraklavikularna lokalizacija i generalizirana limfadenopatija sa zahvaćanjem više od 3 regije obično su nepovoljni znaci.

Ključne riječi: limfadenopatija, limfni čvor
Differential diagnosis of lymphadenopathy

2. Summary

Author: Kristina Vuletić

Lymphadenopathy is a term which encompasses abnormality in size, consistency and number of lymph nodes. It occurs as a reaction of a lymph tissue to various external and internal antigens, during which lymphocyte and macrophage counts increase and the lymph node subsequently increases in size. The growth of a lymph node can also be the result of the infiltration of inflammatory cells (lymphadenitis), proliferation of malignant cells within the lymph node, metastatic infiltration and diseases of accumulation. A lymph node under the size of 1 cm is considered normal, with the exception of epitrochlear (0.5 cm) and inguinal (2 cm) lymph nodes. Lymph nodes can be enlarged in all regions, but most commonly enlarged nodes are of head and neck (55%), axillary (14%) and inguinal (5%) nodes.

Lymphadenopathy, according to the number of affected regions, can be localized or generalized. According to biopsy, which is considered the gold standard in lymphadenopathy diagnostics, it can be benign or malignant. Benign lymphadenopathy mostly occurs because of various infections. Although it appears in all age groups, the highest incidence is in children. Benign lymph node usually grows rapidly and is tender, movable and of soft consistency. On the other hand, malignant lymphadenopathy mostly results from metastatic cancers and malignant lymphomas. It is more common in adults aged 50 or more. Malignant lymph node usually grows slowly, is non-tender, fixed and of firm consistency. Most patients presenting with lymphadenopathy have a self-limiting infection which is easy to diagnose and treat. However, there is also a group of patients where the cause of lymphadenopathy is not easily identifiable. The most important thing to establish in such patients is whether lymphadenopathy is a result of malignant disease. Lymph nodes greater than 1.5 cm in size, supraclavicular localization and generalized lymphadenopathy affecting more than 3 regions are usually unfavorable signs.

Key words: lymphadenopathy, lymph node
3. Limfni sustav

Limfni sustav prvi put je opisan u 17. stoljeću i to neovisno od strane dvojice znanstvenika Olausia Rudbecka i Thomasa Bartholinija. Njegova je osnovna funkcija zaštita organizma od napada i oštećenja mikroorganizmima i stranim tvarima. Limfni sustav djeluje i kao sekundarni cirkulacijski sustav u kojem tekućina cirkulira samo u jednom smjeru i to iz limfnog u kardiovaskularni sustav. Za razliku od kardiovaskularnog, limfni sustav nije zatvoren sistem kojeg pokreće pumpa (srce). Sastoji se od tekućine-limfe, limfnih žila, organa građenih od limfnog tkiva te limfnog tkiva pridruženog sluznicama (engl. mucosa-associated lymphoid tissue - MALT). Primarni limfni organi su timus i koštana srž, dok sekundarne limfne organe čine slezena i limfni čvorovi. U koštanoj srži nastaju sve stanice, tako i limfcitii. T-limfcici potom dozrijevaju u timusu, a B-limfcici nakon dozrijevanja u koštanoj srži, napuštaju je kao relativno imunokompetentne stanice. Zbog toga se razloga koštana srž i timus nazivaju primarnim (središnjim) organima iz kojih se limfcici nakon sazrijevanja sele na periferiju (u sekundarne limfne organe) gdje će se po prvi put susresti sa antigenima, što je ujedno i preduvjet svake imunosne reakcije. Limfno tkivo pridruženo sluznicama nalazi se u probavnom, dišnom, mokraćnom i spolnom sustavu jer su ta mjesta zbog lumena koji komunicira sa vanjskim svijetom često izložena djelovanju mikroorganizama. Velika rasprostranjenost limfnih tvorbi i stalna cirkulacija i recirkulacija limfnih stanica u krv, limf i vezivnom tkivu osigurava organizmu djelotvorni sustav nadzora i obrane imunokompetentnim stanicama.

3.1 Anatomija i fiziologija

Limfni sustav izgrađuju organi i stanice razmješteni po cijelom tijelu. Stanice toga sustava mogu razlikovati vlastite makromolekule od tuđih te na taj način štititi organizam od štetnih stranih utjecaja. Limfni sustav ima tri osnovne funkcije:

1. sakupljanje i dostava viška međustanične tekućine u krv te održavanje ravnoteže tekućina u tijelu
2. apsorpcija masnoća i vitamina topljivih u masti iz probavnog sustava te njihov prijenos u krv
3. proizvodnja imunosnih stanica i obrana organizma od uzročnika bolesti
U gotovo svim tkivima u tijelu postoje limfne žile koje odvode višak tekućine iz međustaničnog prostora. Iznimka su površinski slojevi kože, središnji živčani sustav (CNS), mišićni endomizij i kosti. (Guyton AC et al. 2006) U tim tkivima nalaze se tzv. prelimfnе žilice koje utječu u limfne žile ili u cerebrospinalnu tekućinu te naposljetku u krv. Limfnе žile iznutra su obložene slojem endotelnih stanica, imaju izrazito tanku glatko-mišićnu stijenku i adventiciju koja ih veže uz okolno tkivo. Po gradi naliknuju na vene zbog velikog broja zalistaka koji usmjeravaju i potpomažu tok limfe prema srca. Zalisci imaju vlastitu motoriku i kontrahiraju se spontano svaki put kada se stijenka žile rastegne zbog prisutnosti tekućine. Svaki odsječak limfnе žile između susjednih zalistaka funkcionira kao zasebna, automatska crpka. Na potiskivanje limfe kroz limfnе žile osim djelovanja zalistaka utječu i kontrakcije okolnih skeletnih mišića, pokreti dijelova tijela, pulzacije arterija ili pritisak na tijelo izvana. Gotovo sva limfa iz donjih dijelova tijela, lijeve strane glave, lijeve ruke i prsnog koša ulijeva se u torakalni vod (ductus thoracicus) koji se na spoju lijeve unutarnje jugularne vene i vene supklavije izlijeva u venski sustav. Limfna desne strane vrata i glave, desne ruke i prsnog koša ulijeva se u desni limfni vod (ductus lymphaticus dexter). Desni limfovod značajno je manji od torakalnog, a on u venski sustav utječe na spoju desne vene supklavije i desne unutarnje jugularne vene. Limfa nastaje od međustanične tekućine koja izlazi iz kapilara i ulazi u limfne žile. Zbog toga je i sastav limfe gotovo jednak sastavu međustanične tekućine. Limfa sadržava više lipida, limfocita i drugih bijelih krvnih stanica, a manje proteina od međustanične tekućine. Limfa također sadrži hranjive tvari, kisik, hormone kao i toksine te raspadne produkte stanica. Na području gastrointestinalnog sustava zbog glicerola i masnih kiselina ima mliječnu konzistenciju te se naziva mliječ. Limfa gastrointestinalnog sustava čini oko 2/3 cjelokupne limfe. Najveći postotak masti unesen je izvana hranom, što limfnı sustav čini jednim od glavnih putova apsorpcije masti i vitamina topljivih u masti u organizmu. Ukupna količina limfe koja nastane cijeđenjem međustanične tekućine iznosi 2-3 L/dan. Tekućina koja se limfnim žilama vraća u cirkulaciju vrlo je važna jer doprema tvari velike molekularne mase, poput bjelančevina, koje se nakon izlaska iz cirkulacije ne mogu apsorbirati ni na koji drugi način. To vraćanje bjelančevina iz međustaničnih prostora u krv bitna je funkcija bez koje bi čovjek umro za 24 sata. (Guyton AC et al. 2006) Na svom putu prema venskom sustavu limfa koja teče limfnim žilama dolazi do limfnih čvorova. Limfnı čvorovi su učahureni, okrugli ili bubreţasti organi izgrađeni od limfnog tkiva. (Junqueira LC et al. 2005) Nalaze se u pazuhu, preponi, duţ velikih ţila vrata, u prsnoj i trbušnoj šupljini te u mezenteriju. Obično prate tijek krvnih žila. Sva limfa koja
nastaje od tkivne tekućine filtrira se u najmanje jednom limfnom čvoru prije nego se vrati u krvni optok. Limfni čvorovi, dakle, čine filtre koji ograničavaju širenje infekcije i rasap maligne bolesti. Svaki limfni čvor obavijen je vezivnom čahurom od koje se šire pregrade u unutrašnjost čvora. Na presjeku kroz čvor uočavamo njegovu konveksnu stranu i konkavni hilus kroz koji u čvor ulaze arterije i živci, a izlaze vene i limfné žile. Žile u hilusu su odvodne (aferentne) limfné žile, dok se aferentne (dovodne) žile nalaze na konveksnoj strani čvora. Limfni čvor izgrađen je od vanjske i unutrašnje kore te srži. Ispod vezivne čahure, a na području vanjske kore, nalazi se supkapsularni sinus u koji se izlijeva limfa iz dovodnih limfnih žila. Sinus čini rahla mreža makrofaga, retikularnih stanica i vlakana. Povezan je sa srži preko intermedijarnih sinususa koji prate pregrade vezivne čahure. Kroz intermedijарne sinuse limfa teče od supkapsularnog prema sržnim sinusima. Vanjska kora izgrađena je od mreže retikularnih stanica i retikulinskih vlakana, unutar kojih se nalaze B-limfociti. Limfné tkivo kore čine limfné čvorići bogati B-limfocitima koji nakon reakcije sa antigenima prelaze u imunocite. Limfné čvorići mogu imati svijetlu središnju zonu koja se naziva samolino središte zbog toga što sadržava veliki broj stanica koje se dijele i imunociti koji će nakon sazrijevanja prijeći u plazma stanice koje sintetiziraju protutijela (IgG, IgA, IgM, IgE i IgD) razreda. Na vanjsku kore nastavlja se unutarnja koja je pretežito građena od T-limfocita. Središnji dio čvora čini srž sa sržnim traćcima koji su međusobno odijeljeni sržnim sinusima. Srž sadržava B-limfocite i plazma-stanice. U sržne sinususe doispjeva limfa koja je prethodno prošla kroz supkapsularni i intermedijarni sinususe gdje je ujedno usporila tok kako bi makrofazi i dendritičke stanice imali dovoljno vremena razgraditi strani materijal dopremljen limfom. Dendritičke stanice podrijetlom su iz koštane srži (dakle su nakon sazrijevanja u čvor dospjele krvotokom). Važne su za aktivaciju T-limfocita koji ne prepoznaju nativne proteine i ostale antigene. Za razliku od T-limfocita, B-limfociti mogu izravno prepoznati i reagirati na proteine, peptide, lipide i druge male molekule. (Junqueira LC et al. 2005) Tijekom prolaska kroz limfné čvor iz limfe se odstranjuju antišeni i dijelovi raspadnutih stanica ponajprije zahvaljujući fagocitozi makrofaga koji uklanjuju 99% stranog materijala. Pročišćena limfa zajedno sa aktiviranim limfocitima, eferentnim limfnim žilama dospjeva u krv. Sva limfa koja je stvorena u tijelu vraca se u krv, dok će se limfociti dopremljeni limfom postkapilarnim venulama vratiti natrag u čvor. Ta pojava naziva se recirkulacija (kružni tok) limfocita i omogućava limfocitima životni vijek od čak nekoliko godina.
4. Limfadenopatija (uvećani limfni čvor)

Limfadenopatija je izraz koji označava abnormalnost u veličini, konzistenciji i broju limfnih čvorova. Javlja se uslijed reakcije limfnog tkiva na različite vanjske i unutrašnje antigene, prilikom čega dolazi do porasta broja limfocita i makrofaga u čvoru. Antigenom stimuliran limfni čvor povećava se vrlo brzo – za desetak dana može se povećati za 15 puta. (Vrhovac B et al. 2008) Povećanje čvora, osim antigene stimulacije, može biti posljedica infekcije čvora upalnim stanicama (limfadenitis), maligne proliferacije stanica čvora, infiltracije metastazama te bolesti nakupljanja. Limfadenopatija predstavlja bolest retikuloendotelnog sustava. Veličina limfnih čvorova u tijelu je promjenjiva, a povezana je sa dobom, lokacijom i prethodnom imunološkom povijesti. Od oko 600 limfnih čvorova u ljudskom tijelu, samo oni u submandibularnoj, aksilarnoj i ingvinalnoj regiji mogu biti normalno palpabilni kod zdravih ljudi. Normalna je veličina limfnih čvorova do 1 cm, tako da svaki čvor veličine preko te granične vrijednosti govori u prilog povećanju. Iznimka su čvorovi uz ingvinalni ligament čija veličina u dužem promjeru mora biti preko 2 cm da bi se smatrali uvećanim, kao i epitrohlearni čvorovi koji ne smiju biti veći od 0.5 cm. Povećani limfni čvorovi mogu biti u svim regijama. Najčešće ipak govorimo u uvećanim čvorovima glave i vrata (55%), zatim ingvinalnim (14%), aksilarnim (5%), dok su supraklavikularni uvećani u 1% slučajeva. Abnormalni limfni čvor može napipati sam pacijent, može ga otkriti liječnik tijekom fizičkog pregleda te u današnje vrijeme različite metode oslikavanja (RTG, UZV, CT, PET)
pomažu u otkrivanju povećanih limfnih čvorova i na klinički nedostupnim mjestima kao što su abdomen i mediastinum. (Vrhovac B et al. 2008) Najčešće je to slučajan nalaz tijekom obrade nekakvog drugog medicinskog problema, a pojavljuje se razmjerno često i u svim dobnim skupinama. Godišnja incidencija limfadenopatije je 0,6-0,7% u općoj populaciji. (Chau I et al. 2003) Incidencija u dječjoj dobi je s druge strane izuzetno visoka i iznosi 38-45% (Larsson LO et al. 1994), a javlja se najčešće kao rezultat normalnog imunosnog odgovora na različite infektivne uzročnike, protiv kojih se nezreli imunološki sustav djeteta susreće gotovo svakodnevno. Može se pojaviti kod 1/3 neonatusa i novorođenih i to najčešće kao posljedica kožne iritacije. Rasa i spol ne smatraju se čimbenicima rizika. Ipak, određeni rijetki uzroci limfadenopatija kao što su sarkoidoza češće se javljaju kod Afrikanaca, dok se Kikuchi-Fujimori bolest često javlja kod Azijata. Postoji nekoliko podjela limfadenopatija, ali jednostavna i klinički važna jest podjela na generalizirane i lokalizirane limfadenopatije. Kod generalizirane limfadenopatije povećani su limfni čvorovi u dvije ili više nepovezanih regija, dok je kod lokalizirane riječ o jednoj zahvaćenoj regiji. Lokalizirana limfadenopatija javlja se tri puta češće (75%) od generalizirane (25%) i iznimno je bitno utvrditi o kojoj je riječ zbog što lokalizacija limfadenopatije često upućuje na njen uzrok. (Tablica 1) Limfadenopatije također možemo klasificirati kao benigne (reaktivne) i maligne prema rezultatima dobivenim biopsijom čvora (histološkom analizom). Najveći broj uvećanih limfnih čvorova (40-55%) je benigan i predstavlja nespecifičnu reakciju na različite antigene, bilo strane, bilo vlastite. Benigne limfadenopatije obično su rezultat različitih infektivnih oboljenja. Ovisno o tome u kojem dijelu limfog čvora je promjena, benigne limfadenopatije dijelimo na folikularno-nodularne, sinusne, interfolikularne ili mješovite i difuzne. (Damjanov I et al. 2011) Često se vide kombinacije navedenih promjena u različitim odjeljcima čvora, stoga ova podjela nije striktna, i njen izgled može varirati obzirom na vrijeme uzimanja bioppta jer se radi o dinamičnim promjenama. Najčešće benigne limfadenopatije su folikularna hiperplazija i limfadenitis. U mladih osoba povećanje limfnih čvorova obično je upalno, a u bolesnika starijih od 50 godina maligna je bolest prisutna u više od 50% slučajeva. Također ako se radi o bolnom, mekom, pomićnom, naglo nastalom povećanju čvora, ono s velikom vjerovatnošću ukazuje na benignost dok su fiksirani, tvrdi čvorovi koji se sporo povećavaju češće vezani uz maligna oboljenja.
Tablica 1 Povezanost lokacije limfadenopatije sa izvorištem bolesti

<table>
<thead>
<tr>
<th>LOKACIJA ĆVORA</th>
<th>DIFERENCIJALNA DG.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>submandibularni</td>
<td>infekcije glave, vrata, sinusa, uha, oka, vlasišta i ždrijela</td>
</tr>
<tr>
<td>submentalni</td>
<td>sindrom mononukleoze, EBV infekcija, CMV infekcija, toksoplazmoza</td>
</tr>
<tr>
<td>jugularni</td>
<td>faringitis, rubela</td>
</tr>
<tr>
<td>stražnji cervikalni</td>
<td>tuberkuloza, limfom, karcinomi glave i vrata</td>
</tr>
<tr>
<td>subokcipitalni</td>
<td>lokalna infekcija</td>
</tr>
<tr>
<td>postaurikularni</td>
<td>lokalna infekcija</td>
</tr>
<tr>
<td>preaurikularni</td>
<td>vanjski slušni kanal</td>
</tr>
<tr>
<td>desni supraklavikularni</td>
<td>karcinom pluća, retroperitonealnog ili gastrointestinalnog sustava</td>
</tr>
<tr>
<td>lijevi supraklavikularni</td>
<td>karcinom želuda, limfomi, drugi intraabdominalni tumori, gljivična ili bakterijska infekcija</td>
</tr>
<tr>
<td>aksilarni</td>
<td>infekcije, bolest mačjeg ogreba, limfomi, karcinom dojke, silikonski implantati, melanom</td>
</tr>
<tr>
<td>epitrohlearni</td>
<td>infekcije, limfomi, sarkoidoza, sekundarni sifilis</td>
</tr>
<tr>
<td>ingvinalni</td>
<td>infekcije noge i stopala, spolno prenosive bolesti, limfomi, karcinomi u zdjelici</td>
</tr>
</tbody>
</table>
4.1 Virchowljev čvor


5. Dijagnostički postupak u obradi limfadenopatije

   a) anamneza i fizikalni pregled
   b) laboratorijska dijagnostika
   c) UZV
   d) aspiracijska citološka punkcija
   e) ekcizija – biopsija ili ekstirpacija čvora (histološka analiza)
   f) imunofenotipizacija
   g) citogenetska i molekularna analiza

Dijagnostički postupak u obradi limfadenopatije, kao i svaki drugi dijagnostički postupak, započinje anamnezom i fizikalnim pregledom. U anamnezi pacijenata sa limfadenopatijom nužno je obratiti pažnju na moguću izloženost infekciji, kontakt sa životinjama, putovanja u strane zemlje, terapiju lijekovima, spolno ponašanje i obiteljsku anamnezu malignih oboljenja. Vrlo važan čimbenik u anamnezi jest i sama dob bolesnika. Veća životna dob povećava i rizik od malignog oboljenja. Kod pacijenata do 30 godina maligna limfadenopatija najčešće je uzrokovana Hodgkinovim limfomom, dok je kod onih starijih od 30 godina češća prisutnost Non-Hodgkin limfoma. U fizikalnom pregledu najvažnije je ispitati karakteristike
uvećanog čvora. Karakteristike koje najvjerojatnije upućuju na benigni čvor su naglo nastali, bolni čvor, mekane konzistencije i pomičan u odnosu na podlogu. Suprotno tome, maligni čvor uvećava se kroz dulji vremenski period, nije bolan na palpaciju, najčešće je tvrde konzistencije i fiksiran uz podlogu, a može srasti sa čvorovima u blizini i činiti klupko. Kao što smo naveli u Tablici 1, lokacija povećanog čvora najčešće upućuje na uzrok njegova uvećanja. Tako uvećani supraklavikularni limfni čvorovi imaju najveću incidenciju metastatskih karcinoma (54%) dok ingvinalni čvorovi imaju najveću incidenciju reaktivne hiperplazije i limfadenitis (71%). (Lee YT et al. 1982) Bitno je također razlučiti da li se radi o lokaliziranoj ili generaliziranoj limfadenopatiji. To omogućava temeljita palpacija svih regija u kojima se limfni čvorovi nalaze. Na kraju, prisutnost pridruženih simptoma poput splenomegalije najčešće je vezana uz kronične i akutne leukemije, maligne limfome i EBV infekciju, a gotovo nikad se ne pojavljuje kod metastatskih karcinoma.

Na temelju anamneze i fizikalnog pregleda pacijente sa limfadenopatijom možemo razvrстатi u tri skupine. Prvu skupinu čine pacijenti kod kojih je uzrok limfadenopatije očit, a najčešće je riječ o samoograničavajućoj bolesti poput infekcije gornjeg dišnog sustava, faringitisa ili žarišne kože infekcije. Drugoj skupini pripadaju pacijenti kod kojih na temelju anamneze i pregleda možemo postaviti sumnju na određenu bolest koju ćemo specifičnim testiranjem potvrditi ili isključiti. Riječ je o pacijentima kod kojih postoji sumnja na infekciju HIV-om, EBV ili CMV virusom, tuberkulozom, bolest mačjeg ogreba, autoimunosni poremećaj ili spolno prenosivu bolest. Ukoliko se potvrdi radna dijagnoza takvi pacijenti nastavljaju liječenje prema zadanom algoritmu. Ukoliko testovi budu negativni, ti pacijenti zajedno sa onom grupom kod kojih limfadenopatija nema jasan uzrok ili postoji osnovana sumnja da je riječ o malignoj bolesti, čine treću skupinu pacijenata. Ta skupina svakako zahtjeva daljnju dijagnostičku obradu.

Laboratorijska dijagnostika temelji se na pregledu krvene slike uz morfološki razmaz periferne krvi. Nespecifični upalni parametri poput sedimentacije i CRP-a uvijek su povišeni ukoliko je u podlozi limfadenopatije infektivna bolest. No i u slučajevima malignih limfadenopatija kao KLL (četvrtina bolesnika) i HL (polovica bolesnika) pokazuju ubrzanu sedimentaciju i povišen CRP. KLL je karakterizirana limfocitozom, anemijom i ili trombocitopenijom te povišenim brojem retikulocita u više od 40% bolesnika. Kod NHL-a može postojati anemija (tipa kronične bolesti, sideropenična ili hemolitička), a kod HL-a četvrtina pacijenata ima leukocitozu sa granulocitozom, često se nađu eozinofilija i monocitoza, dok je anemija prisutna u oko 10% bolesnika (po tipu kronične bolesti). Za akutne leukemije

Dodatnim pretragama kao što je elektroforeza proteina u serumu ili urinu možemo otkriti postojanje disproteinemije (poremećaj sinteze globulina). Značajna je za dijagnozu hipogamaglobulinemije u sklopu KLL-a i dijagnozu monoklonskih gamapatija. One imaju specifičan izgled krivulje elektroforeze. Kod hipogamaglobulinemije u bolesnika sa kroničnom limfocitnom leukemijom pad frakcije gama-globulina posljedica je invazije koštane srži i drugih organskih staniaca te pojačane aktivnosti T-supresorskih stanica. Kod monoklonskih gamapatija (multipli mijelom) specifičan izgled krivulje (peak u području frakcije gama globulina) rezultat je neoplastične proliferacije plazma stanica koje luče monoklonski protein (M-protein), najčešće IgG ili IgA, a može ga činiti cijela molekula imunoglobulina ili samo laki ili teški lanci.


Aspiracijska citološka punkcija (fine needle aspiration-FNA) limfnog čvora radi se kod svakog čvora kod kojeg postoji sumnja na malignitet koja je postavljena bilo kliničkom analizom bilo ultrazvučnim pregledom. (Pilotti S et al. 1993) FNA metoda smatra se alternativnom metodom ekzizijskoj biopsiji, a osnovni nedostatak je mala količina tkiva koja se dobije punkcijom i nemogućnost prikazivanja arhitekture čvora. Nalaz malignih stanica
citološkom punkcijom siguran je znak maligne bolesti. Korisnost citološke punkcije je što u velikom postotku slučajeva može isključiti potrebu za histološkom dijagnostikom ili u suprotnom usmjeriti na daljnju dijagnostičku obradu. Osobito je pouzdana u slučaju zajedničke citološke i imunohistokemijske analize prilikom postavljanja dijagnoze većine limfoma. (Sneige N et al. 1990) Problem nastaje kod onog dijela pacijenata kod kojih postoji maligna bolest, a rezultat citološke punkcije je negativan. To je čest slučaj kod pacijenata sa Hodgkinovim limfomom kod kojih se tumorske Reed-Sternbergove stanice nalaze u manje od 1% površine čvora dok je u ostalom dijelu reaktivna hiperplazija. Obzirom da od Hodgkinovog limfoma često oboljevaju mlađe osobe i da je riječ o brzoprogresivnoj bolesti koja u ranim stadijima ima dobru prognozu, kod sumnje na takvu dijagnozu citološka punkcija je samo orijentacijska metoda. Takav propust moguće i kod biopsije iglom, stoga se kao najsigurnija metoda izdvaja ekstirpacija odnosno vađenje čvora nakon koje se na histološkim rezovima sa sigurnošću može utvrditi dijagnoza.

Histološka dijagnoza ima veću snagu rezolucije od citološke punkcije i smatra se zlatnim standardom u analizi povećanih limfnih čvorova, osobito ako se radi o primarnim lezijama čvora (benignim ili malignim).

Kod limfadenopatije neobjašnjenog uzroka najvažnije dijagnostičko pitanje je, treba li napraviti biopsiju čvora i kada je pravo vrijeme za nju. Kod mlađih pacijenata potreba za biopsijom može se točno predvidjeti prema sljedećim parametrima: (Buis J et al. 2011)

a) abnormalni RTG nalaz pluća
b) limfni čvor > 2cm
c) simptomi bolesti nosa i grla

U djece sa limfnim čvorovima većim od 2 cm u promjeru (zajedno sa abnormalnom RTG snimkom pluća i simptomima uha, grla i nosa) velika je vjerovatnost da je uzrok limfadenopatije ili granulomatozna bolest ili karcinom (najčešće limfom). (Pangalis GA et al. 1993) Takva pravilno indicirana biopsija u 97% pacijenata (Slap GB et al. 1984) ujedno i pokazuje istovjetan nalaz.

Kod odraslih se nužnost biopsije čvora može pouzdano predvidjeti prema sljedećim kriterijima: (Buis J et al. 2011)

a) dob
b) mekoća čvora
c) veličina čvora (konzistencija)
d) povećani supraklavikularni čvorovi
e) generalizirani svrbež (pruritus)

Vjerovatnost malignog nalaza biopsije povećava se sa dobi iznad 40 godina (4%) i sa supraklavikularnom lokacijom (50%). (Fijten GH et al. 1988)

Ako se radi o generaliziranoj limfadenopatiji primarno se biopsija uzima sa najvećeg čvora na periferiji koji ne pripada ingvinalnim čvorovima. Ako su svi čvorovi jednake veličine ide se najprije sa supraklavikularnim, potom cervikalnim, aksilarnim, epitrohlearnim i na kraju ingvinalnim čvorovima. Biopsija ingvinalnih čvorova najmanje je dijagnostički značajna. Radi se u slučajevima u kojima je najdostupniji i najabnormalniji čvor upravo tamo smješten, u suprotnome se ne preporučuje jer često pokazuje reaktivnu hiperplaziju.

U suvremenoj hematologiji uz citološku i histološku dijagnostiku važno mjesto zauzimaju imunofenotipizacija i citogenetska analiza. Imunofenotipizacija se temelji na obilježavanju krvnih stanica monoklonskim protutijelima ili analizi protočnom citometrijom. Kod krvnih stanica specifični antigeni koje protutijela prepoznaju spadaju u skupinu leukocitnih diferencijacijskih antigena i svrstani su u jedinstveni CD sustav (engl. clusters of differentiation). Oni se eksprimiraju na membrani ili u unutrašnjosti stanice, a mogu biti specifični za staničnu lozu (CD-19 za B-limfocite), stupanj diferencijacije stanica ili za pojedine faze staničnog ciklusa. Najčešće se primjenjuje za imunofenotipizaciju hematoloških neoplazmi, izračunavanje udjela matičnih stanica (CD34+) u autolognom presatku te za analizu subpopulacija limfocita.

Imunofenotipizacija kod hematoloških tumora provodi se u nekoliko koraka. Najprije se utvrđuje razlika između normalnih i zločudnih stanica, potom se određuje udio malignih stanica u ispitivanom materijalu i na kraju se vrši detaljna imunofenotipska analiza malignih stanica. Za zločudne stanice analizom je utvrđeno ispoljavanje aberantnog imunofenotipa, bilo da je riječ o istovremenoj ekspresiji biljega dvije loze, istodobnoj ekspresiji biljega zrelih i nezrelih stanica, prekomjernoj ekspresiji jednog biljega ili neizraćuju biljega u fazi kada se to očekuje. Imunofenotipizacija je metoda koja se koristi kao nadopuna morfološkoj dijagnostici u situacijama dvojbe ne izdaje ili prilikom ocjene ishoda liječenja.

Citogenetska analiza identificira genetske i molekularne poremećaje koji su udruženi sa pojedinim malignim bolestima. Najčešće je riječ o kromosomskim aberracijama ili mutacijama tumor-supresorskih gena. Takva analiza daje korisne dijagnostičko-prognostičke podatke.
6. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza limfadenopatija obuhvaća veliki broj bolesti i uzroka. Objedinjeni su pod akronimom „CHICAGO“ (engl.) i navedeni u tablici.

**Tablica 2** Uzroci limfadenopatije prema „CHICAGO“ klasifikaciji (Habermann TM et al. 2000)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tumori (engl. <strong>Cancers</strong>)</th>
<th>HL, NHL, AML, ALL, KML, KLL, Waldenström makroglobulinemija, multipli mijelom, sistemskas mastocitoza, histiocitoza, neuroblastom, rabdomiosarkom, metastatski solidni tumori (dojka, pluća, prostata)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Sindromi preosjetljivosti (engl. <strong>Hypersensitivity sy.</strong>)</td>
<td>Serumska bolest, preosjetljivost na lijekove (difenilhidantoin, karbamazepin, alopurinol, indometacin, sulfonamidi...), preosjetljivost na silikon, preosjetljivost vezana uz cjepiva, GVHD</td>
</tr>
<tr>
<td>Bolesti vezivnog tkiva (engl. <strong>Connective tissue diseases</strong>)</td>
<td>Reumatoidni artritis, sistemni eritematoznii lupus, dermatomiositis, Sjögrenov sindrom, MCTD, SBOD</td>
</tr>
<tr>
<td>Atipični limfoproliferativni poremećaji (engl. <strong>Atypical lymphoproliferative disorders</strong>)</td>
<td>Castelmanova bolest, angioimunoblastična limfadenopatija sa disproteinemijom, limfomatoidna granulomatoza, Wegenerova granulomatoza</td>
</tr>
<tr>
<td>Granulomatozne bolesti (engl. <strong>Granulomatous lesions</strong>)</td>
<td>Kriptokokoza, silikoza, berilioza, Sarkoidoza</td>
</tr>
<tr>
<td>Ostali rijetki uzroci (engl. <strong>Other unusual causes</strong>)</td>
<td>Inflamatorni pseudotumor limfnih čvorova, Kikuchi limfadenitis, Rosai-Dorfmanova bolest, vaskularna transformacija sinusa, progresivna transformacija germinalnih centara, bolesti nakupljanja (Gaucherova bolest, Nieman-Pickova bolest, amiloidoza)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
7. Maligne limfadenopatije

Maligne limfadenopatije najčešće su posljedica malignih limfoma i metastatskih karcinoma. Nešto rjeđe se javljaju u sklopu akutnih i kroničnih leukemija. Maligni limfomi obuhvaćaju skupinu Non-Hodgkin limfoma (B i T-staničnog podrijetla) i Hodgkinov limfom. Riječ je o zloćudnim bolestima limfatičkog sustava koje najčešće nastaju u limfnim čvorovima, ali mogu nastati svugdje gdje postoji limfno tkivo.

7.1 Hodgkinov limfom

RS stanica iako po podrijetlu iz B-limfocitne loze izgubila je većinu tipičnih antigena. Na svojoj površini izražava molekule bitne za prezentaciju antigena (HLA) i kostimulaciju (CD40). Za proliferaciju i blokadu apoptoze RS stanice, odgovoran je konstitutivni nuklearni faktor NF-κB. Također RS stanica se u vrlo malom postotku, manje od 1%, nalazi unutar zahvaćenog limfnog čvora uz obilnu prisutnost upalnog odgovora. To igra veliku ulogu u njenom preživljavanju jer okolni stanični infiltrat suprimira citotoksični imunosni odgovor i omogućava interakcije koje su stanici važne za rast i preživljavanje.

Većina pacijenata sa Hodgkinovim limfomom prezentira se jednostranom bezbolnom cervikalnom limfadenopatijom. Čvorovi su gumaste konzistencije, različite veličine, pojedinačni ili u „paketima“. Osim vrata i supraklavikularne regije koji su zahvaćeni u 75% slučajeva, mogu biti zahvaćeni i pazuh, prepone, medijastinum i retroperitonealni čvorovi. Povećani čvorovi mogu pritiskati na okolne strukture te izazivati simptome opstrukcije u vidu žutice, ubrežne insufficijencije, nefrotskog sindroma, pareze živaca ili dispneje. Bolest se širi preko limfogenog putovanja, a može zahvatiti bilo koji organski sustav. Uz postojanje limfadenopatije kod četvrtnine bolesnika javljuju se „B“ simptomi: gubitak tjelesne težine (>10% od uobičajene težine unatrag 6 mjeseci), pojačano noćno znojenje i povišena tjelesna temperatura. Hepatosplenomegalija je obično znak uznapredovale bolesti. Prodor u kosti ide obično bez simptoma, ali se znaju javiti bolne osteoblastične promjene kralježaka, a u rijetkim slučajevima i bolne osteolitičke lezije s kompresivnim prijelomima. Zbog postavljanje dijagnoze ključna je histološka analiza. Biopsijom se otkrivaju velike, obično binuklearne Reed–Sternbergove stanice u karakteristično heterogenom infiltratu histiocita,

**Slika 2 Klasifikacija Hodgkinovog limfoma**

RS stanica iako po podrijetlu iz B-limfocitne loze izgubila je većinu tipičnih antigena. Na svojoj površini izražava molekule bitne za prezentaciju antigena (HLA) i kostimulaciju (CD40). Za proliferaciju i blokadu apoptoze RS stanice, odgovoran je konstitutivni nuklearni faktor NF-κB. Također RS stanica se u vrlo malom postotku, manje od 1%, nalazi unutar zahvaćenog limfnog čvora uz obilnu prisutnost upalnog odgovora. To igra veliku ulogu u njenom preživljavanju jer okolni stanični infiltrat suprimira citotoksični imunosni odgovor i omogućava interakcije koje su stanici važne za rast i preživljavanje.

Većina pacijenata sa Hodgkinovim limfomom prezentira se jednostranom bezbolnom cervikalnom limfadenopatijom. Čvorovi su gumaste konzistencije, različite veličine, pojedinačni ili u „paketima“. Osim vrata i supraklavikularne regije koji su zahvaćeni u 75% slučajeva, mogu biti zahvaćeni i pazuh, prepone, medijastinum i retroperitonealni čvorovi. Povećani čvorovi mogu pritiskati na okolne strukture te izazivati simptome opstrukcije u vidu žutice, ubrežne insufficijencije, nefrotskog sindroma, pareze živaca ili dispneje. Bolest se širi preko limfogenog putovanja, a može zahvatiti bilo koji organski sustav. Uz postojanje limfadenopatije kod četvrtnine bolesnika javljuju se „B“ simptomi: gubitak tjelesne težine (>10% od uobičajene težine unatrag 6 mjeseci), pojačano noćno znojenje i povišena tjelesna temperatura. Hepatosplenomegalija je obično znak uznapredovale bolesti. Prodor u kosti ide obično bez simptoma, ali se znaju javiti bolne osteoblastične promjene kralježaka, a u rijetkim slučajevima i bolne osteolitičke lezije s kompresivnim prijelomima. Zbog postavljanje dijagnoze ključna je histološka analiza. Biopsijom se otkrivaju velike, obično binuklearne Reed–Sternbergove stanice u karakteristično heterogenom infiltratu histiocita,
limfocita, monocita, plazma stanica i eozinofila. Određeni antigeni na površini RS stanica omogućuju razlikovanje Hodgkinovog od Non–Hodgkinovog limfoma (NHL), što ujedno predstavlja i najveći diferencijalno dijagnostički problem, kao i klasični oblik od tipa s limfocitnom predominacijom. Uz analizu čvora nužno je napraviti i laboratorijske nalaze (sedimentacija, kompletna krvna slika, jetrene testove, serumski kreatinin, koncentraciju mokraćne kiseline, LDH i kalcija).
Nakon postavljanja dijagnoze vrši se ocjena proširenosti bolesti jer se na njoj temelji liječenje. Obično se rabi Ann Arbor klasifikacija, koja uključuje simptome, podatke kliničkog pregleda, slikovnih prikaza, poput CT–a prsnog koša, trbuha i zdjelice, te biopsije koštane srţi.

ANN ARBOR PODJELA LIMFOMA MODIFICIRANA PO COTSWOLDU

<table>
<thead>
<tr>
<th>STADIJ</th>
<th>Kriteriji proširenosti</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>I</td>
<td>Zahvačena samo 1 limfna regija</td>
</tr>
<tr>
<td>II</td>
<td>Zahvačeno ≥2 regije s iste strane ošita</td>
</tr>
<tr>
<td>III</td>
<td>Zahvačeni limfonodi i/ili slezena s obje strane ošita</td>
</tr>
<tr>
<td>IV</td>
<td>Zahvačena i ekstranodalna tkiva (npr. koštana srţ, pluća, jetra)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Slovom A uz svaki stupanj označava se nazočnost općih simptoma, a slovo B označava nazočnost bar jednog.

Stupnjevi IA, IIA, IB i IIB se većinom liječe kombinacijom kemo i radioterapije, a izliječi se oko 80% bolesnika. Stupanj IIIA se uglavnom liječi kemoterapijom uz eventualno zračenje masivnih konglomerata. Izliječenje se postiže u 75–80% slučajeva. Stupanj IIIB zahtijeva kombiniranu kemoterapiju, ponekad uz radioterapiju. Samim se zračenjem ne može izliječiti, a preživljenje se kreće između 70 i 80%. Standardno liječenje stupnjeva IVA i IVB predstavlja kombinirana ABVD (doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin) kemoterapija, koja postiže potpune remisije u 70–80% liječenih, od kojih >50% ostaje izliječeno i nakon 10-15 god. Autologna transplantacija također je terapijska mogućnost koja najveću korisnost ima kod bolesnika sa kemosenzitivnim relapsom.
7.2 Non-Hodgkin limfom

**Tablica 3** Morfološka obrada **B-STANIČNIH** Non-Hodgkin limfoma (preuzeto iz Aurer I et al. 2007)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Podtip NHL-a</th>
<th>Imunofenotip – rutinski</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Limfom malih limfocita / kronična limfocitna leukemija</td>
<td>CD20, CD23, CD5, CD43</td>
</tr>
<tr>
<td>Limfoplazmocitoidni NHL</td>
<td>CD20, CD79a, CD5, CD43, CD10, CD38</td>
</tr>
<tr>
<td>Splenički NHL marginalne zone</td>
<td>CD20, CD79a, CD5, CD10, CD23, CD43, Ki67</td>
</tr>
<tr>
<td>Nodalni NHL marginalne zone</td>
<td>CD20, bcl2, CD10, CD5, CD43, Ki67</td>
</tr>
<tr>
<td>Ekstranodalni NHL marginalne zone (MALT)</td>
<td>CD20, CD79a, CD5, CD10, CD23, CD43, Ki67</td>
</tr>
<tr>
<td>Folikularni limfom</td>
<td>CD20, CD10, CD5, bcl2, bcl6, MUM-1, Ki67</td>
</tr>
<tr>
<td>Limfom plaštenih stanica</td>
<td>CD20, CD23, CD5, CD10, bcl1, Ki67</td>
</tr>
<tr>
<td>Velikostanični NHL</td>
<td>CD20, CD5, CD10, bcl6, Ki67, MUM-1</td>
</tr>
<tr>
<td>Burkittov limfom</td>
<td>CD20, CD10, bcl6, bcl2, CD21, EBV+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Tablica 4** Morfološka obrada **T i NK STANIČNIH** Non-Hodgkin limfoma (preuzeto iz Aurer I et al. 2007)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Podtip NHL-a</th>
<th>Imunofenotip – rutinski</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>T- periferni, nespecificirani tip</td>
<td>CD2, CD3, CD4, CD7, CD8</td>
</tr>
<tr>
<td>Mycosis fungoides</td>
<td>CD3, CD4, CD8</td>
</tr>
<tr>
<td>Angioimunoblastični T-NHL</td>
<td>CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD10</td>
</tr>
<tr>
<td>T-NHL s enteropatijom</td>
<td>CD2, CD3, CD4, CD7, CD8</td>
</tr>
<tr>
<td>Hepatosplenički T-NHL</td>
<td>CD2, CD3, CD4, CD7, CD8</td>
</tr>
<tr>
<td>Panikulitisu sličan T-NHL</td>
<td>CD2, CD3, CD4, CD7, CD8</td>
</tr>
<tr>
<td>Anaplastični velikostanični limfom</td>
<td>CD3, CD20, CD30, CD15, EMA, ALK-1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Uobičajeni dijagnostički postupak temelji se na laboratorijskoj dijagnostici, pathohistološkoj analizi uvećanog čvora, punkciji/biopsiji koštane srţi (radi procjene zahvaćenosti) te procjeni proširenosti bolesti radiološkim metodama (tomografiya, scintigrafija). Za procjenu stadija bolesti kao i kod HL-a koristi se Ann-Arbor klasifikacija. Uz pathohistološki nalaz tipa limfoma, procjene stadija bolesti koriste se i prog nostički indeksi na temelju kojih se pacijenti svrstavaju u jednu od četiri rizične skupine za smrtni ishod.

**Tablica 5** *(preuzeto iz Aurer I et al. 2007)*

| Dob > 60 godina | Opće stanje (ECOG) > 1 |
| Stadij > 2 | Broj zahvaćenih ekstralimfatičkih organa > 1 |
| LDH > gornje granice normale |

**Svaki navedeni parametar vrijedi 1 bod**

0–1 niski rizik
2 srednje niski rizik
3 srednji visoki rizik
4–5 visoki rizik
**Opće stanje (ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group skala)**

0 – normalno obavlja sve poslove
1 – obavlja sve poslove uz dodatni napor
2 – manje od pola vremena dok je budan provodi ležeći
3 – više od pola vremena dok je budan provodi ležeći
4 – vezan za krevet

U velikog broja bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze bolest je već u uznapredovalom stadiju (III i IV) pa se većina liječi kemoterapijom i to uobičajena CHOP shema (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon). Kod lokaliziranih limfoma dobre rezultate uz kemoterapiju daje i radioterapija. Pacijenti koji su na kemoterapiji imaju najčešće simptome u vidu gubitka energije, gubitka kose i promjene prehrambenih navika. *(Bolukbas F et al. 2014)* Veliki problem je također što pacijenti sa NHL-om imaju veliku šansu oboliti od nekog drugog primarnog tumora. To se prvenstveno odnosi na pacijente starije od 60 godina, muškog spola i sa komorbiditetima poput kronične opstruktivne plućne bolesti, jetrene ciroze, hepatitis C infekcije i oni na radioterapiji. *(Chien SH et al. 2015)*

U skupinu indolentnih limfoma spadaju limfom malih limfocita, limfoplazmocitni limfom, folikularni limfom, limfom marginalne zone i Mycosis fungoides. Indolentni limfomi izuzetno spororo napreduju, pa pacijenti s njima mogu živjeti godinama, ponekad čak i bez liječenja te ih stoga smatramo kroničnim bolestima. Većinom su B-staničnog podrijetla, češći kod starijih ljudi, za razliku od agresivnih koji su češći kod djece. Mogu preći u agresivni oblik. Najčešće se očituju cervikalnom limfadenopatijom, a vrlo rijetko su prisutni opći simptomi, pa se zbog toga u lokaliziranoj fazi teško otkrivaju. Dijagnostički postupak istovjetan je ostalim limfomima, a liječenje se obično provodi kemoterapijom, radioterapijom i monoklonskim protutijelima.

### 7.3 Akutne leukemije

Akutnim leukemijama nazivamo skupinu zloćudnih bolesti koje nastaju neoplastičnom transformacijom krvotvornih matičnih stanica. Dijelimo ih prema staničnom podrijetlu na skupinu mijelocih (nelimfocitnih) i limfocitnih (limfoblastičnih) leukemija.
U akutne mijeloične leukemije (AML) spadaju:
   a) AML s povratnim citogenetskim lokacijama
   b) AML sa znakovima mijelodisplazije
   c) AML nakon terapije (sekundarna)
   d) ostale AML

Akutne limfocitne leukemije (ALL) dijele se na osnovi zahvaćene limfoidne loze na:
   a) prekursorske B-stanične ALL
   b) prekursorske T-stanične ALL
   c) akutna leukemija Burkittovih stanica

Incidencija akutnih leukemija najveća je u dječjoj populaciji u kojoj su akutne leukemije ujedno i najčešći maligni tumori. Jednako zahvaćaju oba spola.

Najčešće je povećani rizik od nastanka leukemije vezan uz viruse (humani T leukemijski virus-HTLV), određene nasljedne i stečene bolesti (to se posebice odnosi na kronične mijeloproliferativne bolesti i sindrom mijelodisplazije koji se nazivaju preleukemijama), ionizirajuće zračenje i djelovanje lijekova (kloramfenikol, sulfonamidi, citostatici).

Osnovni poremećaj kod akutnih leukemija je poremećaj genoma matične krvotvorne stanice koja se počinje nekontrolirano dijeliti. Klonoi, nastali od matične stanice, ne sazrijevaju ka normalne hematopoetske stanice nego su najčešće zaustavljeni u fazi blasta i promijelocita.

Klinički simptomi bolesti javljaju se kada se leukemijske stanice umnože u dovoljnom broju. Leukemijska masa koja određuje AML prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji je prisutnost 20% i više blasta u koštanoj srţi. U većine bolesnika inicijalni simptomi akutne leukemije prisutni su kraće od tri mjeseca. Najčešće su to slabost, umor, bljedilo i dispneja (anemija).

Simptomi akutnih leukemija najčešće nastaju kao posljedica insufficijencije koštane srţi zbog potiskivanja leukemijskim klonom (pancitopenija u sklopu koje se javlja anemija, pojačana sklonost infekcijama i krvarenju), infiltracije leukemijskih stanica u različita tkiva i organe te metaboličkih komplikacija. Leukemija može infiltrirati bilo koji organ i tkivo. Posebno su sklone infiltraciji u primarne i sekundarne limfne organe. Infilracija limfnog čvora malignim leukemijskim klonom izaziva limfadenopatiju koja se često vidi u sklopu kliničke slike ALL-a. Najčešće su zahvaćeni limfni čvorovi na vratu, aksilarno i ingvinalno.

Obzirom na podrijetlo limfadenopatije čvorovi pokazuju sve karakteristike maligno uvećanih čvorova (bezbolni, tvrde konzistencije, slabo pomični). Poseban klinički problem karakterističan za akutne leukemije (osobito AML i KML) jest sindrom leukostaze. Zbog
velikog broja blasta u krvi, koji se specifično naslaguju u krvnim žilama najčešće pluća i mozga, dolazi do stvaranja leukemijskih tromba sa posljedičnim infarktom zahvaćenog područja. Tijekom bластične krize visoka je smrtnost od sindroma leukostaze. Dijagnoza akutne leukemije temelji se na analizi kompletne krvne slike, diferencijalne krvne slike, sternalnoj punkciji i biopsiji kosti te na citomorfologiji. U liječenju se primjenjuje kemoterapija, radioterapija, imunoterapija te ciljana terapija kojom se nastoji suprimirati molekularna promjena odgovorna za tumorski rast.

7.4 Kronična limfocitna leukemija (KLL)

Kronična limfocitna leukemija (KLL) je najčešći oblik leukemije u odraslih u zapadnim zemljama. Rijetko se javlja u ljudi ispod 50 godina, ali joj rizik progresivno raste sa dobi te je kod starih muškaraca 2.8 puta veći nego kod žena iste dobi. (Diehl LF 1999) Obično se pojavljuje u dobi od 69 godina (Eichhorst B et al. 2010), ali danas se sve više susreće i kod mladih osoba (de Lima M et al. 1998) Incidencija je kod muškaraca dvostruko veća nego kod žena (Cartwright RA 2002), a žene koje obole obično imaju dulje preživljenje. (Molica S 2006)

Za postavljanje dijagnoze, prema tradicionalnoj definiciji, potrebno je dokazati povećan broj limfocita periferne krvi (>5x10^9/L) uz najmanje 30-postotnu infiltraciju koštane srži zloćudnim limfocitima bez obzira na infiltraciju limfoidnih, ali i ostalih organa. Današnji kriteriji, uz navedene hematološke parametre uključuju i imunološke i molekularne karakteristike. U sindromu kronične limfocitne leukemije (svi entiteti koje karakterizira apsolutna limfocitoza) više od 80% slučajeva otpada na klasičnu imunotipom definiranu B-KLL. Taj entitet uz tipičnu KLL obuhvaća i monoklonsku B-limfocitozu te limfom malih limfocita. KLL se smatra bolešću u kojoj zloćudni limfocit preko B-staničnog receptora i drugih molekula na površini stanice prima signale koji reguliraju apoptozu i proliferaciju i tako klonu daju maligni potencijal. Stanice B-KLL pokazuju koekspresiju CD19+, CD20+ slabijeg intenziteta, CD5+, CD23+, uz prisutnost klonske (kapa ili lambda lakih lanaca), slabog intenziteta. CD10+ je tipično odsutan, a ekspresija CD38 (koja je inače normalno eksprimirana kod limfocita, kod pacijenata sa KLL-om eksprimirana je kod onih sa ne mutiranim genima za B-stanični receptor) i ZAP70 (tirozin kinaza) vezana je uz lošiju prognozu bolesti. Od genetskih abnormnosti najčešće je prisutna deleciija na dugom kraku kromosoma 13 koja pokazuje bolju prognozu u odnosu na druge kromosomske aberacije.
Klinička slika KLL-a može biti vrlo varijabilna, a ovisi o fazi u kojoj je bolest. Najčešće se pacijenti javljaju liječniku zbog niza nespecifičnih simptoma u vidu umora, slabosti i bljedoće. Dio pacijenata može se prezentirati limfadenopatijom, splenomegalijom ili rjeđe hepatomegalijom. Približno 80% pacijenata u trenutku dijagnoze ima prisutnu limfadenopatiju. Obično se radi o povećanim čvorovima na vratu, supraklavikularno ili aksilarno. Čvorovi su povećani u svim regijama simetrično, srednje tvrde konzistencije i bezbolni. Ukoliko se radi o povećanju čvorova u specifičnim regijama kao što je orofaringealno područje, pacijenti kao posljedicu mogu razviti opstrukciju gornjih dišnih putova. Kliničkim pregledom potrebno je istražiti sve dostupne organe kako bi se otkrile i druge moguće infiltracije ili popratne bolesti. Nakon postavljanja dijagnoze slijedi ocjena proširenosti bolesti. Također je bitno sustavno pratiti simptome i znakove koji se javljaju tijekom bolesti jer su oni dobar pokazatelj tijeka i prognoze liječenja. Za procjenu proširenosti bolesti koristi se klasifikacija po Rai-u i Binetu.


<table>
<thead>
<tr>
<th>STADIJ BOLESTI</th>
<th>KLINIČKI NALAZ</th>
<th>MEDIJAN PREŽIVLJENJA (god.)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0 niski rizik</td>
<td>limfocitoza</td>
<td>12.5</td>
</tr>
<tr>
<td>I intermedijarn i rizik</td>
<td>limfocitoza + limfadenopatija</td>
<td>8.4</td>
</tr>
<tr>
<td>II</td>
<td>limfocitoza + splenomegalija (sa ili bez hepatomegalije i limfadenopatije)</td>
<td>5.9</td>
</tr>
<tr>
<td>III visoki rizik</td>
<td>limfocitoza + anemija</td>
<td>1.6</td>
</tr>
<tr>
<td>IV</td>
<td>limfocitoza + trombocitopenija</td>
<td>1.6</td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
<td>povećanje &lt; 3 regije limfnih čvorova; bez anemije i trombocitopenije</td>
<td>nema razlike u odnosu na populaciju istog spola i dobi koja nema KLL</td>
</tr>
<tr>
<td>B</td>
<td>povećanje ≥ 3 regije limfnih čvorova</td>
<td>7</td>
</tr>
<tr>
<td>C</td>
<td>anemija i/ili trombocitopenija</td>
<td>2</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Noviji načini klasifikacije uključuju procjenu ukupne tumorske mase, te prema njoj procjenjuju progresiju bolesti i terapijski učinak. Na temelju ocjene proširenosti bolesti i imunofenotipske analize, pacijente sa KLL-om možemo razvrstati u prognostičke grupe. Najlošiju prognozu imat će bolesnici sa ekspresijom CD38+ i ZAP-70+, sa delecijom 17p i mutacijama gena koji kodiraju za B stanični protein. Liječenje KLL-a započinje se kod pacijenata sa srednjim i visokim rizikom (Rai klasifikacija), odnosno B ili C stadija (Binet klasifikacija) te ukoliko je zadovoljen jedan od sljedećih kriterija (Hallek M et al. 2008):

1. razvoj ili pogoršanje anemije i/ili trombocitopenije
2. splenomegalija (> 6 cm ispod rebrenog luka ili progresivna ili simptomatska)
3. limfadenopatija (> 10 cm jedan čvor ili progresivna ili simptomatska)
4. limfocitoza (50% povećanje broja u 2 mjesecu ili podvostručenje broja u manje od 6 mjeseci) (napomena: drugi čimbenici koji uzrokuju limfadenopatiju ili limfocitozu moraju se isključiti)
5. autoimuna anemija i/ili trombocitopenija koje slabo odgovaraju na standardnu terapiju
6. jedan ili više simptoma/znakova povezanih s bolesti (neželjeni gubitak tjelesne mase 10% i više u proteklih 6 mjesec, značajan umor, nesposobnost za rad i obavljanje svakodnevnih poslova, temperatura veća od 38 °C u protekla najmanje 2 tjedna bez evidentnih znakova infekcije, noćno znojenje dulje od 1 mjesec)

Lijekovi koji se koriste u liječenju KLL-a spadaju u skupine alkilirajućih lijekova (klorambucil, bendamustin, ciklofosfamid), analoga purina (fludarabin, kladribin, pentostatin) te monoklonskih protutijela (rituximab, alemtuzumab). Primjenjuju se ili kao monoterapija ili u kombinacijama. Transplantacija autolognim hematopoetskim matičnim stanicama rijetko se primjenjuje zbog povećane incidencije posttransplantacijskog mijelodisplastičnog sindroma. Alogenična transplantacija zbog velikog broj komplikacija primjenjuje se isključivo kod mladih bolesnika sa vrlo lošom prognozom.
8. Zahvale

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Vlatku Pejši na predloženoj temi, stručnoj i profesionalnoj pomoći te savjetima tijekom izrade mog diplomskog rada.

Također želim zahvaliti svojoj obitelji, osobito svojoj majci Slavici, na bezuvjetnoj ljubavi i potpori tijekom svih godina školovanja.
9. Literatura


*Cancer* 86: 2684-2692


10. Životopis

Rođena sam 14.05.1990. god.
Završila sam Osnovnu školu „Ţupa dubrovačka“ i „Opću gimnaziju Dubrovnik“.
Medicinski fakultet upisala sam 2008. god.
Aktivno se služim engleskim, španjolskim i talijanskim jezikom.