***Sindroamele mielodisplazice (SMD)***

Sunt afecţiuni clonale ale celulei stem caracterizate prin măduvă hiper/normocelulară, cu semne de dishematopoieză uni/multilineală, citopenii periferice şi frecvente anomalii cromozomiale.

*Factorii de risc implicaţi sunt*:

-factori genetici şi constituţionali (sindromul Down, anemia Fanconi, boala von Recklinghausen);

- iradierea cu doze mari sau repetate de radiaţii X,γ);

-substanţe chimice sau medicamentoase (benzen, agenţi alchilanţi);

-aplazia medulară tratată cu imunosupresoare,

- neutropenia congenitală tratată cronic cu G-CSF.

*Patogenie*: Tulburările clonale dobândite sunt rezultatul transformării neoplazice a celulei stem orientate mieloid care prezintă alterarea proceselor de maturare şi diferenţiere celulară, caracterizată prin:

-hematopoieză ineficientă prin hiperapoptoză

- producţie inadecvată de celule sanguine mature cu modificări displazice

*Clasificare* : - SMD primare

 - SMD secundare (terapiei citostatice, imunosupresoare, induse de

 factori ocupaţionali şi de mediu, HIV).

***Clasificarea morfologică FAB (***Franco-Americano-Britanica*) a SMD*

*Subtip FAB %Blaşti în MOH  % Blaşti în SP*

*-------------------------------------------------------------------------------*

 AR < 5% ≤ 1%

ARSI < 5% ≤ 1%+ sideroblaşti inelari >15%

AREB 5 - 20 % < 5%

AREBt 21 -30% ≥ 5%

LMMC ≤ 20% < 5% + monocite > 1000/mmc

AR = anemie refractara

ARSI = anemie refractaracu sideroblasti inelari

AREB = anemie refractara cu exces de blasti

AREBt = anemie refractara cu exces de blasti in transformare

LMMoC = leucemie mielo-monocitara cronica

Sindroamele mielodisplazice se pot transforma în leucemie acută rapid (AREB şi AREBt) sau progresiv AR. ARSI, LMMoC au o evoluţia mai stabilă.

***Clasificarea WHO (World Health Organization) a SMD***

subtip SMD Descriere

---------------------------------------------------------------------------------------------

AR/ARSI anemia refractară ± sideroblaşti inelari ;

 displazie minimă (eritroidă) şi < 10% în granulocite/MKR

CRMD citopenii refractare cu displazie multi-lineală

 (displazie bi sau trilineară şi < 5% blaşti)

AREB

 - AREB1 anemie refractară cu exces de blaşti ( 5-10 % blaşti)

 - AREB2 anemie refractară cu exces de blaşti ( 11-19 % blaşti )

SMD/BMP displazie şi trăsături prezente şi în boli mieloproliferative

 include LMMC

sindromul 5q- anomalia cromozomială este o deleţie a braţului lung al

 cromozomului 5

SMD inclasabil pacienţi cu monocitopenie şi trăsături neobişnuite

În *sângele periferic* se observă:

- citopenii (anemie, trombocitopenie, neutropenie) uniliniare / faza timpurie

- bicitopenie/pancitopenie /faze avansate

- anemie: moderată spre severă

 macro-ovalocite; microcite (ARSI)

- neutropenie : moderată spre severă

 anomalie pseudo-Pelger-Huet ( nuclei bilobaţi/nesegmentaţi)

 nuclei hipersegmentaţi (6-7 lobi)

 neutrofile hipogranulare, bazofilie citoplasmatică

- trombocitopenie : trombocite gigante hipogranulare

 fragmente megakariocite

 Pe *aspiratul de măduvă osoasă hematogenă* se observă:

- hipercelularitate şi modificări displazice uni/multi liniare; % blaşti < 20%

- diseritropoieză : megaloblastoză

 binuclearitate/ multinuclearitate

 sideroblaşti inelari

- dismielopoieză: hiperplazie mieloidă

 hipo/agranulare, bazofilie citoplasmatică

- dismegakariopoieză : micromegakariocite

 lobulare nucleară redusă

La puncţia biopsie osoasă se observă fenomenul de ALIP (localizarea anormală a precursorilor imaturi).

Studiul oncogenele celulare evidenţiază activarea oncogenelor N-ras, H-ras, C-fms, deleţia genei M-CSF şi a genei PGDF.

Examenul citogenetic evidenţiază diverse anomalii: 5q-, 7q-, 20q-, trisomia 8.

***LEUCEMIILE ACUTE***

 Sunt proliferări maligne ale celulei stem pluripotente (CSP) sau ale progenitorilor sus-situaţi caracterizate prin expansiunea clonală a unor celule imature de linie limfoidă (limfoblaşti leucemici) sau mieloidă (mieloblaşti leucemici).

Leucemiile acute limfoblastice sunt mai frecvent intalnite la copil, iar leucemiile acute mieloblastice la adult, avand o repartitie egala pe sexe.

 ***Etiologia*** nu este cunoscută fiind posibil implicaţi factori de risc care ţin de mediu şi factori individuali:

- expunerea la radiaţii ionizante şi electromagnetice

- solvenţi organici (benzen, toluen)

- infecţiile virale (HTLV1)

- unele medicamente (cloramfenicol, fenilbutazonă, agenţi alchilanţi)

-factori genetici : agamaglobulinemia legată de sex, sindromul Wiskott-Aldrich, imunodeficienţa combinată congenitală, sindromul ataxie-telangiectazie, anemia Fanconi, sindroamele Down, Klinefelter, Patau)

- afecţiuni hematologice preexistente: sindroame mielodisplazice, entităţi aparţinând sindromului mieloproliferativ cronic, limfoamele maligne, mielomul multiplu, hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

***Patogenie***

 Leucemiile acute sunt boli maligne clonale cu evoluţie multi-step, în care este afectată celula stem pluripotentă sau progenitorii sus-situati, fiind necesare cel puţin două mutaţii la nivelul genomului pentru a apărea o clonă cu fenotip leucemic (teoria "two hits"); anomaliile interesează gene care codifică factori de transcripţie, determinând alterarea procesului de diferenţiere celulară: NPM1 (nucleophosmin 1), RAR-α (retinoid acid receptor alpha), CBF (core binding factor)α şi β, şi gene implicate în proliferarea celulară (care codifică tirozin-kinaze): FLT3(fms-like tyrosine kinase 3), c-kit, MLL.

Se produce expansiunea clonală a unor celule imature, care si-au pierdut capacitatea de diferenţiere şi maturare, dar prolifereaza necontrolat, invadeaza măduva osoasa hematogena(MOH) şi teritoriile extramedulare (ganglioni, ficat, splină, tegumente, SNC, testicule). Invadarea MOH determina diminuarea hematopoiezei normale, instalarea insuficienţei medulare, pancitopenie în sângele periferic exprimată clinic prin anemie, infecţii, hemoragii.

***Clasificarea leucemiilor acute***

*Clasificarea morfologică (FAB) a LAM*

  LAM0 Citologic neidentificabilă

 LAM1 Mieloblastică fără diferenţiere

 LAM2 Mieloblastică cu diferenţiere

 M2Ba varianta cu bazofilie

 LAM3 Promielocitară

 M3v varianta hipogranulară

 LAM4 Mielomonocitară

 M4Eo varianta cu eozinofile

 LAM5 Monocitară: a. monoblastică

 b. monocitară pură

 LAM6 Eritroleucemia

 LAM7 Megakarioblastică

*Clasificarea WHO a leucemiilor acute mieloblastice* (include şi analiza citogenetică)

LAM cu anomalii genetice recurente

 LAM cu t(8;21)

 LAM cu eozinofilie (MOH) şi inv. 16 / t(16;16)

 LAM3 cu t(15;17) şi variante

 LAM cu anomalii 11q23

LAM cu displazii multiliniare

 cu antecedente de SMD

 fără antecedente de SMD

 LAM /SMD legate de terapie

 legate de terapia cu agenţi alchilanţi/radiaţii

 legate de terapia cu inhibitori de topoizomerază

LAM neîncadrabile în alte categorii

 LAM cu diferenţiere minimă

 LAM fără maturare

 LAM cu maturare

 Leucemie acută mielo-monocitară

 Leucemie acută eritroidă

 Leucemie acută megakariocitară

 Leucemie acută cu bazofile

Panmieloza acută cu mielofibroză

***Clasificarea LAL***

*Clasificarea morfologică FAB a leucemiilor acute limfoblastice*

 LAL1 microlimfoblastică; proliferare monomorfă cu celule mici

 LAL2 macrolimfoblastică; proliferare heterogenă cu celule mici şi mari

 LAL3 celule Burkitt-like

*Clasificarea imunologică a LAL*

În funcţie de apartenenţa la linia B sau T şi de gradul de diferenţiere a progenitorilor leucemici, LAL se clasifică din punct de vedere imunologic în 6 tipuri:

LAL B - timpuriu:Tdt +, CD19+

LAL forma comună: cel mai frecvent tip immunologic, la care se evidenţiază antigenul CD10 sau cALLA; Tdt +, CD19+

LAL pre-B : Tdt+, CD19+, CD10+, cIg+

LAL B: CD19+, CD10+, sIg +

LAL T - timpuriu: Tdt+, CD2+, CD7+

LAL T: Tdt+, CD2+, CD7+

***Explorarea leucemiilor acute***

 *Explorarea morfologică a sângelui periferic:*

- leucocitoză/leucopenie/număr normal de leucocite

-blaşti leucemici; prezenţa ***″hiatusului leucemic***″ (lipsa formelor de tranziţie, intermediare, între celulele blastice, nucleolate şi elementele mature).

 - anemie severă, normocromă, normocitară

 - trombocitopenie variabilă

*Examenul frotiului de măduvă osoasă hematogenă*:

* Măduva osoasă este hipercelulară, mai rar hipocelulară (LAM7), cu aspect monomorf datorită infiltraţiei cu **blaşti leucemici  *> 20%*** . Blastii care prolifereaza pot fi :
* limfoblasti : celule cu dimensiuni variabile, rotunde sau ovalare, nucleu mare, rotund sau ovalar, uneori incizat, cromatina cu aspect heterogen, dispusă în blocuri mari, cu 1-2 nucleoli, citoplasma redusă cantitativ, bazofilă, agranulară, sau
* mieloblasti : celule mari rotunde sau ovalare, nucleu neregulat, cromatină fină, nucleoli numeroşi, granulaţii azurofile sau corpi Auer în citoplasmă).

Seriile celulare normale sunt mult reduse ca urmare a insuficienţei medulare, uneori practic inexistente.

*Reacţii citochimice şi citoenzimatice:*

 LAM*:* MPO pozitiva, NSB pozitiva, esterase nespecifice pozitive (LAM4, LAM5), PAS negativa ( cu exceptia LAM6 in care este pozitiva)

 LAL-B : MPO negativă, NSB negativă, esterase nespecifice negative, PAS pozitiva, fosfataza acida negativă.

LAL-T: MPO negativă, NSB negativă, esterase nespecifice negative, PAS negativă. fosfataza acida pozitivă.

*Imunofenotiparea* utilizând anticorpi monoclonali permite identificarea antigenelor specifice fiecărui tip de leucemie acută:

 LAM: HLA-DR, CD34, CD11, CD13, CD14, CD 17, CD33, CD 68, CD41

 LAL- B: CD10, CD19, CD20, CD22

 LAL-T: CD2, CD3, CD5, CD7

*Examenul cariotipului* evidenţiază anomalii structurale sau numerice cu valoare prognostică.

In leucemiile acute mieloblastice sunt mai frecvente anomaliile structurale:

- cu prognostic bun: t (8;21) - LAM2;

 t (15;17) - LAM3;

 inv.16 - LAM4-Eo

-prognostic intermediar - trisomia 8 (orice tip LAM)

- prognostic nefavorabil - del 5,7

 In LAL sunt mai frecvente anomaliile numerice: hiperploidia ( > 47 cromozomi); hipoploidia (< 46 cromozomi.); pre-B ALL : t(9;22), t(11;14), t(4;11); B-ALL : t(8;14), t(8:22),t(2,8); T-ALL : t(11;14), t(10;14), t(1;14)

Cea mai frecventă anomalie, prezentă în special la copil este t(12;21) în care se produce fuziunea genei TEL sau ETV6 de pe cromozomul 12 cu gena AML1 (RUNX1) de pe cromozomul 21, cu formarea unei gene hibride TEL-AML1 (asociată cu un prognostic favorabil) sau ETV6-RUNX1

.

*Studiile de biologie moleculară*: sunt utilizate pentru detectarea bolii minime reziduale.

*Modificări bio-umorale*:

* hiperuricemie;
* creşterea VSH-ului
* creşterea LDH-ului;
* creşterea metabolismului bazal
* studiul hemostazei este obligatoriu pentru evidenţierea unui eventual CID
* studiul funcţiei renale este indicat pentru depistarea tulburărilor metabolice sau a infiltraţiei leucemice renale
* studiul functiei hepatice.