**Neoplaziile mieloproliferative cronice**

 ***Leucemia granulocitară cronică (LGC)***

Reprezintă o proliferare malignă clonală în care stimulul leucemic acţionează la nivelul celulei progenitoare multipotente determinând apariţia unei mutaţii având ca efect proliferarea autonomă a liniei granulocitare.

In etiologia bolii sunt implicate:

* radiaţiile ionizante
* factori chimici (solvenţi organici-benzen, toluen)
* predispoziţia genetică (frecvenţă crescută a antigenelor HLA CW3 şi HLA CW4).

Celulele afectate conţin o mutaţie genetică reprezentată de o translocaţie reciprocă echilibrată între braţul lung al cromozomului 9 şi braţul lung al cromozomului 22, t(9;22)(q34;q11). Translocaţia interesează 2 oncogene celulare: c-ABL şi c-SIS. Oncogena c- ABL (care codifică sinteza unei proteine cu o GM = 145 kd având activitate tirozinkinazică), situată la nivelul 9q34, este translocată într-o zonă relativ restrânsă numita BCR. Din fuziunea BCR-ABL rezultă o genă hibridă BCR-ABL (cu efect antiapoptotic), care dă naştere unui ARNm de fuziune responsabil de sinteza unei proteine bcr-abl, cu o GM = 210 kd, cu intensă activitate tirozinkinazică şi o capacitate crescută de fosforilare. Această proteină este implicată în procese având un rol important în leucemogeneză şi progresia bolii: inducerea proliferării celulare, inhibarea adeziunii progenitorilor hematopoietici la stroma celulară şi matricea extracelulară la nivelul MOH, inhibarea apoptozei, alterarea adezivităţii proteinelor reglatoare, perturbarea reparării modificărilor ce apar la nivelul ADN-ului. Celulele aparţinând clonei leucemice îşi păstrează capacitatea de diferenţiere şi maturare şi parţial capacitatea funcţională, dar proliferează necontrolat, în special pe linia granulocitară şi uneori şi pe cea megakariocitară.

Boala evoluează în trei faze: faza cronică, faza accelerată şi faza de transformare blastică.

Criterii de *fază cronică:*

- cromozom Ph şi/sau gena BCR-ABL1

- anemie

- leucocitoză importantă cu neutrofilie, cu devierea la stânga a formulei leucocitare

- blaşti < 10%

- bazofilie 5-10%

- monocite < 3%

- număr trombocite normal sau crescut

- splenomegalie

 Criterii de  *fază accelerată* :

- cromozom Ph şi/sau BCR-ABL1

- blaşti între 10-19% în sângele periferic sau măduva osoasă hematogenă

- ≥ 10% bazofile în sângele periferic

- trombocitopenie sau trombocitoză persistente

- splenomegalie progresivă, rebelă la tratament

- accentuarea leucocitozei care nu răspunde la terapie

 -anomalii citogenetice suplimentare (dublu Ph+, 8+, izo 17q);

-fibroză medulară colagenică sau reticulinică gr.I/II

- febră neinfecţioasă persistentă, dureri osoase.

Criterii de *faza blastică*:

- cromozom Ph şi/sau BCR-ABL1

- blaşti ≥ 20% în sângele periferic şi/sau măduva osoasă hematogenă (MOH)

- tumori blastice extramedulare

**Policitemia vera (PV)**

 Este o afecţiune aparţinând neoplaziilor mieloproliferative cronice caracterizată prin hiperproducţie medulară globală, predominant pe seria roşie.

 In patogenia bolii este implicată prezenţa unei mutaţii la nivelul genei JAK2 localizată pe cromozomul 9 (întâlnită la 95% din cazuri) determinată de substituţia valinei în poziţia 617 cu phenylalanina - V617F; apare o mutaţie a proteinei JAK2 cu o activitate tirozinkinazică mai intensă decat proteina normală JAK2, având ca efecte proliferarea autonomă a progenitorilor eritroizi, nestimulată de EPO, creşterea producţiei de granulocite şi plachete. Asocierea poliglobuliei, hipervâscozităţii şi hiperplachetozei creşte riscul accidentelor tromboembolice. Eritromelalgia este rezultatul eliberării anormale a metaboliţilor acidului arahidonic, care afectează endoteliul vaselor mici şi favorizează agregarea plachetară diseminată. Hiperplazia mastocitară şi eliberarea de substanţe vasoactive (histamină, prostaglandine) determină apariţia pruritului.

 Explorarea de laborator evidenţiază:

- creşterea masei eritrocitare totale, Ht (60-92%), Hb (18-24g/dl), numărului de hematii (6-10 milioane);

- hipervâscozitate sanguină;

- VSH scăzut: 1-2mm/oră;

- indicii eritrocitari arată normocromie şi normocitoză;

*- valorile Epo plasmatice şi urinare sunt scăzute spre deosebire de valorile Epo crescute în poliglobuliile secundare*;

 - fosfataza alcalină leucocitară (FAL) crescută;

 - saturaţia cu O2 a sângelui arterial este de obicei normală (>92%);

 - sunt prezente semne ale turnoverului celular crescut: creşterea histaminemiei, lizozimului seric şi urinar, LDH seric, vitaminei B12, transcobalaminelor, uricemiei.

Examenul frotiukui de sânge periferic evidenţiază poliglobulie, reticulocitoză, leucocitoză cu devierea la stânga a formulei leucocitare, trombocitoză moderată;

Mielograma arată măduvă hiperplazică, cu predominanţa seriei roşii;

Biopsia osteo-medulară relevă hiperplazie mono, bi-/ triliniară; fibroză reticulinică;

Examenul citogenetic evidenţiază anomalii cromozomiale de tipul 20q-, 8+, 5q- .

Genetica moleculara evidentiaza mutatia JAK2V617F in 95-97% din cazuri.

**Mielofibroza primara**

 Este o boală clonală a CSH în care proliferarea are loc predominant pe seria granulocitară si megacariocitară, iar fibroza medulară este reactivă, corelându-se cu eliberarea din granulele alpha ale megacariocitelor displazice de factori de creştere ai fibroblaştilor: PDGF-β şi TGF-β care induc mielofibroza; pot apare focare de hematopoieză extramedulară în orice organ sau ţesut (predominant însa în ficat şi splină). In periferie este prezentă pancitopenia sau mai frecvent anemia (datorată hematopoiezei ineficiente, insuficienţei medulare, hemolizei, sechestrarii splenice, creşterii volumului plasmatic). Boala evolueaza in doua stadii: stadiul prefibrotic hipercelular si stadiul fibrotic.

Examenul frotiului de sânge periferic evidenţiază anemie, leucocitoză moderată sau leucopenie, trombocitoză sau trombocitopenie; hematii in lacrimă, eritroblaşti, devierea la stânga a formulei leucocitare, micromegakariocite.

Medulograma arată fibroză medulară de diverse grade, iar biopsia osteomedulară hiperplazia şi displazia seriei granulocitare şi megacariocitare, fibroză reticulinică sau colagenică de grade variabile.

Pot fi prezente şi perturbări imune (test Coombs pozitiv, AAN, anticoagulant lupic, CIC crescute, amiloidoză); hiperuricemie, hiperhistaminemie, creşterea lactat dehidrogenazei serice.

Genetica moleculara evidentiaza prezenta mutatiei JAK2 in 50 % din cazuri.

**Trombocitemia esenţială (TE)**

 Este o afecţiune clonală a celulei stem, caracterizată prin proliferarea mieloidă globală, predominant pe seria megacariocitară, cu apariţia unei trombocitoze persistente > 450.000/mmc, independentă de trombopoetină.

 Mutaţia JAK2 V617F este prezentă în 50% din cazuri. La acelaşi individ pot coexista manifestări hemoragice (datorate unor anomalii funcţionale plachetare (răspuns redus ″in vitro″ la adrenalina şi ADP, scăderea receptorilor la adrenalină, acid arahidonic; anomalii ale ciclooxigenazei sau lipooxigenazei) şi tromboembolice (determinate de hiperplachetoză şi de modificările calitative trombocitare (hiperagregabilitate, prin producţia în exces de TxA2).

 Explorarea de laborator arată: trombocitoză (de regula peste 1000000/mmc), funcţii plachetare alterate; leucocitoză moderată; anemie moderată, normocromă, normocitară; hiperuricemie, hiperhistaminemie, creşterea concentraţiei serice a vitaminei B12.

Examenul morfologic al frotiului de sânge periferic evidenţiază anizotrombocitoză (microtrombocite, macrotrombocite) şi uneori nuclee de megacariocite.

Medulograma evidenţiază hiperplazia megacariocitară şi granulocitară; iar biopsia osteomedulară fibroză medulară.

Examenul citogenetic evidenţiaza prezenţa anomaliei 21 q.

Genetica moleculara evidentiaza preyenta muta’iei JAK2/CALR/MPL.

**Sindromul limfoproliferativ cronic**

 ***Leucemia limfocitară cronică (LLC)***

 Leucemia limfocitară cronică (LLC) este o afecţiune determinată de acţiunea unui stimul leucemogen (substanţe chimice, virusuri, predispoziţie genetică) la nivelul celulei stem orientate limfoid (uneori chiar diferenţiată spre linia B sau T) caracterizată prin proliferarea clonală şi acumularea de limfocite mici (aparent mature morfologic, dar disfuncţionale) în MOH, sânge, ganglionii limfatici, splină, ficat şi uneori şi în alte organe (rinichi, tegument, glande salivare, glande lacrimale) determinând mărirea de volum şi disfuncţia acestora.

 Este cel mai frecvent tip de leucemie, în peste 95% din cazuri există o expansiune clonală a liniei B având ca fenotip prezenţa de antigene pan B (CD19, CD20, CD21, CD24), antigene de activare (CD5, CD23, CD25, CD71), sIg în cantitate mică, cu acelaşi tip de lanţ uşor sau greu; prezenţa de receptori de suprafaţă pentru eritrocitele de şoarece care permit formarea de rozete (receptori absenţi pe limfocitele B normale); prezenţa unui antigen panT (CD5).

 Celulele aparţinând clonei leucemice îşi păstrează capacitatea de diferenţiere şi maturare, prezintă o diminuare marcată a apoptozei, având o supravieţuire îndelungată. Acumularea progresivă de limfocite mici (aparent mature morfologic, dar disfuncţionale) în măduva osoasă hematogenă determină infiltrarea medulară limfocitară (>30%) şi instalarea în timp a insuficienţei medulare, iar în sângele periferic apariţia leucocitozei cu limfocitoză absoluta, peste 5.000/mmc dacă este dovedit componentul monoclonal, prezenţa umbrelor nucleare Gumprecht, anemiei ± trombocitopeniei. Invadarea extramedulară determină apariţia adenopatiilor generalizate, simetrice, splenomegaliei, hepatomegaliei şi uneori infiltrarea altor organe (rinichi, tegument, glande salivare, glande lacrimale).

Limfocitele care se acumulează sunt imunologic incompetente determinând scăderea secreţiei de anticorpi, hipogamaglobulinemie policlonală şi alterarea imunităţii umorale; în timp cresc limfocitele T supresor şi scad limfocitele T helper determinând alterarea imunităţii celulare; apariţia de autoanticorpi antieritrocitari sau antitrombocitari favorizează instalarea fenomenelor autoimune.

 Celulele care proliferează aparţin în proporţie de peste 95% liniei B, imunofenotiparea evidenţiind markeri specifici: sIg, CD19, CD20, CD21, şi doar in 5% din cazuri markeri de linie T: CD2, CD3, CD4, CD7, CD8.

In aproape jumătate din cazuri studiul cariotipului evidenţiază prezenţa trisomiei 12, 14 sau t(11;14)(q13;q32) în LLC tip B sau a inv 14(q11;q32) şi t(11;14)(p13;q11) în LLC tipT.

*Stadializarea LLC*

*\* Stadializarea Rai*

Stadiul 0 - Limfocitoză periferică > 5.000/μl (daca este dovedit componentul monoclonal); limfocitoză medulară > 30%

Stadiul I - Stadiul 0 + adenopatii palpabile

Stadiul II - Stadiul 0 + hepato- şi/sau splenomegalie ± adenopatii

Stadiul III - Stadiul 0 + anemie (Hb < 10g/dl)

Stadiul IV - Stadiul 0 + trombocitopenie (număr trombocite < 100.000/μl)

*\* Stadializarea Binet*

Ia în considerare 5 arii limfatice (ganglionii cervicali, axilari, inghinali, splină, ficat)

Stadiul A - Limfocitoză absoluta > 5000/mmc (component monoclonal) + mai puţin de 3 arii

 limfatice interesate

Stadiul B - Limfocitoză absoluta > 5000/mmc (component monoclonal) + mai mult de 3 arii

 limfatice interesate

Stadiul C - Limfocitoză absoluta > 5000/mmc (component monoclonal) + anemie

 ± trombocitopenie

*Explorarea LLC*

Examenul sângelui periferic evidenţiază limfocitoză absoluta peste 5000/mm3 dacă este dovedit componentul monoclonal, cu limfocite mici, nucleu mai sărac în cromatină şi mai metacromatic decât al limfocitelor normale, umbre nucleare Gumprecht (resturi ale nucleilor limfocitari); anemie moderată, trombocitopenie tardivă.

Medulograma evidenţiază un aspect monoton, monomorf, de ″măduvă limfocitară″ (infiltraţia cu limfocite fiind peste 30%). Tabloul este dominat de limfocite mici, mature; rare prolimfocite şi limfoblaşti

Biopsia ganglionară nu se efectuează de rutină; este necesară doar în sindromul Richter (transformare limfomatoasă a LLC).

Reacţiile citochimice arată o reacţie PAS pozitivă.

Explorarea imunologică :

 - citometria in flux relevă prezenţa specifică a markerului CD5;

 - în 95% din cazuri limfocitele aparţin liniei B, prezentând markeri specifici: sIg, CD19, CD20, CD21;

 - în 5% din cazuri markerii sunt specifici liniei T: CD2, CD3, CD4, CD7, CD8;

 - hipogamaglobulinemie policlonală;

 - prezenţa anticorpilor antieritrocitari, antitrombocitari, autoanticorpi (FR, AAN);

 - inversarea raportului Th/Ts (T4/T8); % redus de celule NK - redus;

Studiul cariotipului - evidenţiază anomalii citogenetice în 50% din cazuri:

 - în LLC-B: trisomia 12, 14, t(11;14)(q13;q32);

 - în LLC-T: inv (14)(q11;q32) şi t(11;14)(p13;q11).

**LIMFOAMELE MALIGNE**

Sunt neoplazii solide ale sistemului imunitar care pot interesa orice organ sau ţesut, dar care afectează în principal organele cu densitate mare de ţesut limfoid (ganglionii limfatici, splina, amigdalele, măduvă osoasă hematogenă).

**Boala Hodgkin**

 Reprezintă o afecţiune tumorală malignă a ţesutului limfoid caracterizată prin prezenţa de *celule Reed-Sternberg*, afectarea primară a organelor limfoide şi interesare viscerală secundară; se pot asocia sau nu manifestări generale (febră, transpiraţii, scădere ponderală).

Factorii  posibil implicaţi în apariţia bolii sunt factori virali (virusul Epstein Barr), genetici (incidenţa familială crescută, frecvenţa mai mare a HLA1, HLA B5 şi HLA B8) alterarea statusului imun, fumatul (inhibă apoptoza mediată de CD95/CD95L a celulelor Reed-Sternberg).

*Clasificarea histopatologică (Ry*e):

 - forma cu predominanţă limfocitară nodulară

 - forma clasică cu 4 subtipuri: - forma cu predominenţă limfocitară difuza

 - forma cu scleroză nodulară;

 - forma cu celularitate mixtă ;

 - forma cu depleţie limfocitară

Celulele tumorale prezente în cadrul bolii sunt:

- *celula Hodgkin* este o celulă atipică, monolobată, mai mică decât celula Reed-Sternberg; nepatognomonică pentru diagnostic în absenţa celulei Reed-Sternberg.

- *celula Reed-Sternberg,* este o celulă gigantă, având o citoplasma oxifilă, bine reprezentată, nucleu bi sau multilobulat, nucleoli mari, eozinofilici, înconjuraţi de un halou clar, cu aspect de “ochi de bufniţă”; imunofenotip CD30 (Ki-1), CD25, HLA-DR, CD71 de limfocite activate. Citokinele IFN γ, IL1α, IL2, IL6, TNF sunt implicate în reacţia inflamatorie, IL5 este implicată în creşterea şi diferenţierea eozinofilelor, TGFβ inhibă proliferarea celulelor T şi B.

In patogenia bolii Hodgkin sunt implicate mai multe fenomene aflate în strânsă interdependenţă:

 *- proliferarea malignă a ţesutului limfoid*, cu debut ganglionar unifocal, urmată de extensia bolii pe cale *limfatică* (determinând hipertrofia organelor limfoide, apariţia adenopatiilor superficiale şi profunde-mediastinale, abdominale, cu fenomene compresive pe organele de vecinatate) sau hematogenă, responsabilă de interesarea splenică (hipersplenism, citopenii periferice) şi extraganglionară: medulară (insuficienţă medulară, citopenii periferice), viscerală (pulmonară, hepatică, cerebrală, cutanată, digestivă însoţită de instalarea disfuncţiilor şi insuficienţelor de organ) .

- *o reacţie inflamatorie* a celulelor ganglionare dezvoltată faţă de celulele transformate malign, care alături de deficitul imun, este responsabilă de fenomenele generale din cadrul bolii (febră, transpiraţii, scădere ponderală) precum şi de apariţia leucocitozei şi hiperfibrinogenemiei.

- *perturbarea imunităţii*: limfocitopenie, deficit imun celular; deficit imun umoral în stadiile tardive.

***Limfoamele maligne non-Hodgkiniene (LMNH*)**

 LMNH reprezintă un ansamblu heterogen de proliferari maligne monoclonale ale celulelor sistemului imunitar.

 Etiologia nu este cunoscută, factorii de risc posibil implicaţi fiind: *factori genetici* (incidenţă familială crescută, anomalii cromozomiale specifice); *imunodeficienţe* primare sau secundare; *factori infecţioşi (*virusul Epstein-Barr, virusul HTLV I şi II, virusul hepatitei C, virusul herpetic uman, Helicobacter pylori, Campilobacter pylori, Borellia Bungdorferi); *factori de mediu* (radiaţii ionizante, substanţe chimice (ierbicide, solvenţi), medicamente (fenitoin, imunosupresoare, analgezice). Aceşti factori contribuie la apariţia de alterări cromozomiale ireversibile însoţite de modificări la nivelul genelor implicate în reglarea creşterii, diferenţierii şi morţii celulare: c-myc, bcl-2, p53, etc. Transformarea malignă interesează limfocitele (95% din cazuri) şi histiocitele (5% din cazuri). Proliferarea este monoclonală şi poate interesa orice ţesut dar cu predilecţie organele cu un conţinut crescut limfocito-histiocitar (ganglionii limfatici, splina, inelul limfatic Waldeyer, tubul digestiv). Diseminarea bolii se poate produce pe cale limfatică sau hematogenă. Hipertrofia organelor limfatice determină fenomene de compresiune iar determinările viscerale se însoţesc de tulburări funcţionale ale organelor respective sau a celor din vecinătate. Apar adenopatiile periferice sau profunde, hepato-splenomegalia. Afectarea inelului limfatic Waldeyer se însoţeşte de tulburări de deglutiţie, disfonie, surditate; localizarea digestivă determină simptomatologie gastrică sau intestinală. Invadarea medulară este urmată de citopenii periferice, iar determinările la nivelul sistemului nervos central se însoţesc de fenomene cerebro-meningee. Pot fi prezente şi anomalii imunologice: hipogamaglobulinemia policlonală, hipergamaglobulinemie monoclonală, anticorpi antieritrocitari, crioglobuline.

**Clasificarea WHO a LMNH**

**Neoplazii cu celule B** (80-90% din cazuri):

I*. Neoplaziile B cu celule precursoare puţin diferenţiate*:

 Limfomul limfoblastic B / Leucemia limfoblasticã B

II*. Neoplaziile B periferice*

 LLC B/ Leucemia prolimfocitară/Limfomul limfocitic B(cu celulã mică)

 Limfomul limfoplasmocitoid

 Limfomul celulelor zonei de manta

 Limfomul celulelor centrului folicular, tip folicular ( difuz,grad I, II, III)

 Limfomul celulelor zonei marginale tip B extranodal (tip MALT)

 Limfomul splenic al zonei marginale

 Leucemia cu celule păroase

 Plasmocitomul /mielomul multiplu

 Limfomul difuz cu celuă mare tip B - subtip: limfomul primar mediastinal tip B

 Limfomul Burkitt-like

 Limfomul Burkitt.

**Neoplazii cu celule T/NK** (10-20% din cazuri):

I.*Neoplaziile T cu celule puţin diferenţiate*:

Limfomul limfoblastic T/Leucemia limfoblastică T

II. *Neoplaziile cu celule T periferice şi NK*:

 Leucemia limfocitară cronică tip T/Leucemia prolimfocitară T

 Leucemia cu celule mari granulare (LGL)

 Mycosis fungoides/Sindrom Sezary

 Limfoamele T periferice nespecifice

 Limfomul T angioimunoblastic

 Limfomul angiocentric

 Limfomul intestinal tip T

 Limfomul /Leucemia tip T adult

 Limfomul cu celule mari anaplazic CD30+, tip T şi tip null

*Stadializarea Ann Arbor*a limfoamelor maligne (comună limfomului Hodgkin şi limfoamelor maligne non-Hodgkiniene)

Stadiul I: afectarea unui singur ganglion/ grup ganglionar(splină)/structurălimfoidă

Stadiul II: afectarea a două/mai multe grupe ganglionare situate de aceeaşi parte a diafragmului

Stadiul III: interesare ganglionară supra- şi subdiafragmatică

Stadiul IV: interesarea difuză/diseminată a unuia sau mai multor organe/ţesuturi extralimfatice

Fiecare stadiu este divizat în A/B: absenţa/prezenţa febrei, transpiraţii nocturne, scădere ponderală

E: afectarea unui organ extralimfatic prin contiguitate de la un grup ganglionar din vecinătate

X: prezenţa unei mase tumorale de peste 10 cm în diametru sau tumoră mediastinală sub ⅓ din diametrul toracic.

Pentru stabilirea diagnosticului de limfom malign, prognosticului şi schemei terapeutice sunt absolut necesare **biopsia ganglionară, examenul histopatologic şi imunohistochimic.**

 *Imunohistochimia* precizează apartenenţa la un anume tip celular prin markerii specifici: anticorpi anti-CD45, prezenţi pe celula hematopoietică care exprimă antigenul leucocitar comun, CD45; CD45 R pentru linia B şi CD45 RO pentru linia T; anticorpi anti-EMA, antigen de membrană epitelială exprimat în limfoamele cu celule mari anaplazice; anticorpi anti-CD20, limfocite B; anticorpi anti-CD3, limfocite T; anticorpi anti-CD21/anti-CD35, limfocite/celule foliculare dendritice; anticorpi anti-CD30, celule Reed-Sternberg, celule anaplazice, celule B, T activate; anticorpi anti-CD15, celule Reed-Sternberg si granulocite; anticorpi anti-CD68-histiocite, macrofage; anticorpi anti-CD57, celule NK, unele celule T; DBB42 - limfocite B; DBA44, celule hairy.

 Anomaliile hematologice şi bioumorale se apreciază prin: hemoleucogramă, VSH, fibrinogen, PCR, transaminaze, FA, γGT, uree, creatinină, acid uric seric;

Aprecierea extensiei bolii şi stadializarea necesită explorări imagistice (Rx toracică, ecografie abdominală, CT, RMN, scintigrafie, PET) şi endoscopii cu biopsii.

 Anomalii imunologice: electroforeza proteinelor, imunelectroforeza

 Aprecierea volumului tumoral: LDH seric, β2microglobulina

 Examenul citogenetic este deosebit de util în aprecierea prognosticului:

- translocaţia (8;14)(q24;q32) implicată în activarea protooncogenei c-myc (rol de factor de transcripţie), intâlnită în LMNH Burkitt, LMNH din SIDA;

- translocaţia (14;18)(q32;q11) implicată în activarea protooncogenei bcl-2 (efect antiapoptotic), prezentă în LMNH foliculare;

- translocaţia (11;14)(q13;q32) implicată în activarea oncognei bcl-1 (factor de transcripţie şi reglator al ciclului celular), prezentă în LMNH cu celule mici ale zonei de manta;

- translocaţia (2;5)(p23;q35) implicată în activarea oncogenelor NPM/ALK (proteină nucleară, respectiv de tirozinkinază), întâlnită în LMNH anaplazic cu celule mari, CD30 pozitiv;

- translocaţiile care interesează receptorul celulelor T (TCR)α, δ sau γ, prezente în limfoproliferările cu celule T;

- deleţiile 6q21, 6q15, întâlnite în LMNH difuze cu celule mari.

**Mielomul multiplu**

 Este o gamapatie monoclonala maligna caracterizata prin proliferarea clonala a plasmocitelor malignei in maduva osoasa hematogena, prezenta unei proteine monoclonale in ser si/sau urina,;i afectarea unor organe tinta (os, rinichi, etc) .

In apariţia bolii sunt implicaţi mai multi factori de risc: expunerea la radiaţii; predispoziţia genetică, expunerea la substanţe chimice, stimularea cronică antigenică.

 Celula mielomatoasă este o celulă relativ matură implicată în producţia idiotipică de imunoglobuline. Fenotipul celular exprimă imunoglobuline citoplasmatice (cIg), CD38 (caracteristic), CD19, PCA-1, CD56, CD45RO şi uneori CD10 (sugerează ca origine o celulă precursoare B), HLA-DR (sugerează că transformarea se produce la nivelul CSP) şi CD20.

Patogenia mielomului multiplu este privită ca un proces multistep, constând în acumularea progresivă a unor anomalii cromozomiale structurale- în special translocaţia ce include gena lanţului greu de imunglobuline, 14q32: t(11;14); t(8;14); t(14;18), sau numerice: trisomia 9, monosomia 13. Clona plasmocitară este instabilă genetic, această instabilitate fiind implicată în progresia bolii. Analiza moleculară a celulelor mielomatoase sugerează implicarea alterării unor oncogene de tipul ras, c-myc, p53. Celula B care a traversat centrul germinativ (având capacitatea de a circula prin sângele periferic) şi suferă procesul de transformare malignă se localizează la nivelul micromediului medular unde se stabilesc interrelaţii complexe între celulele maligne şi celulele locale medulare, care prin intermediul citokinelor, moleculelor de adeziune şi al unor metaloproteaze emit stimuli de creştere şi supravieţuire pentru clona malignă, ducând la cresterea masei tumorale. Interleukina 6 (IL6) este cea mai importantă citokină implicată în patogenia mielomului multiplu, având secreţie autocrină (via activarea CD40 de pe suprafaţa celulei mielomatoase) şi paracrină (produsă de celulele micromediului medular la contactul cu celulele maligne). In mod normal, IL6 intervine în proliferarea celulelor plasmablastice normale şi diferenţierea lor terminală de la plasmablast spre plasmocitul matur. In mielomul multiplu, IL6 stimulează proliferarea celulelor mielomatoase imature, fără a mai induce diferenţierea acestora. IL6 intervine şi în generarea leziunilor osoase din mielomul multiplu, alături de alte citokine sintetizate local cunoscute sub denumirea de factor de activare al osteoclastelor FAO (cuprinzând IL1, TNF) şi HGF (factorul de creştere hepatocitar); intervine, de asemenea, în inhibarea eritropoiezei şi stimularea megakariopoiezei. Factorul de creştere transformant β (TGFβ) produs de celulele stromale medulare şi de celulele mielomatoase influenţează secreţia de IL6, stimulând indirect proliferarea celulară tumorală. IL15 induce proliferarea şi supravieţuirea celulelor T, B, NK şi neutrofilelor, iar IL10 stimulează proliferarea celulelor mielomatoase primare şi liniile celulare mielomatoase. Celulele mielomatoase ajung în sângele periferic sub acţiunea unor factori chemotactici: laminina 1, CCK-2, CCK-4, CCK-8, MCP1, MCP3. Se leagă de celulele medulare stromale prin intermediul moleculelor de adeziune (ICAM, VCAM, VLA4, LFA-1) şi proliferează în mod autonom, în afara semnalelor de creştere şi supravieţuire. De asemenea, celulele neoplazice aderă între ele realizând mase tumorale.

Efectele determinate de clona plasmocitară sunt, pe de o parte, *rezultatul proliferării plasmocitare*, iar pe de alta parte, *consecinţa hiperproducţiei de proteine monoclonale*. Proliferarea plasmocitară medulară determină instalarea insuficienţei medulare şi apariţia citopeniilor periferice, iar proliferarea extramedulară este implicată în apariţia tumorilor cu plasmocite. IL6 şi FAO secretate de clona plasmocitară determină activarea osteoclastelor ducând la apariţia leziunilor osteolitice, hipercalcemiei, durerilor osoase şi fracturilor pe os patologic prezente în mielomul multiplu. Hiperproducţia de paraproteine determină: hipogamaglobulinemie policlonală, deficit imun umoral (care alături de granulocitopenie şi alterarea funcţională a leucocitelor favorizează apariţia infecţiilor), depunerea proteinelor monoclonale sub forma unei pelicule la suprafaţa elementelor figurate ale sângelui (cu apariţia fişicurilor de hematii, alterării funcţiei leucocitelor, trombocitelor, factorilor plasmatici ai coagulării) ; creşterea volumului plasmatic; apariţia sindromului de hipervâscozitate; depunere de amiloid.

*Clasificarea mielomului multiplu -* în funcţie de tipul proteinei monoclonale secretate exista:

- Mielom tip IgG: creşterea nivelului IgG monoclonale;

- Mielom tip IgA: creşterea nivelului IgA monoclonale;

- Mielom tip IgM: creşterea nivelului IgM monoclonal

- Mielom tip IgD: creşterea nivelului IgD monoclonale;

- Mielom tip IgE: leucemie cu plasmocite;

- Mielom cu lanţuri uşoare (Bence-Jones):sunt secretate numai lanţuri uşoare (λ,k)

- Mielomul nesecretant

*Stadializarea mielomului multiplu (Salmon şi Durie)*

 *Stadiul I* (celule mielomatoase 0,6 kg/m2; ): Hb >10g/d; calcemie < 12 mg/dl; IgG

 <5g/dl; IgA < 3g/dl; proteina Bence-Jones < 4g/24 ore; fără leziuni

 osteolitice, osteoporoză sau o leziune osteolitică;

 *Stadiul II* (celule mielomatoase:0,6-1,2 kg/m2): constante intermediare stadiilor I-III.

 *Stadiul III* ( celule mielomatoase 1,2 kg/m2 ): prezenţa unuia dintre parametrii: Hb

 <8,5g/dl; calcemie >12mg/dl; IgG > 7g/dl; IgA > 5g/dl; proteina Bence-

 Jones > 12 g/24 ore; leziuni osteolitice multiple şi/sau fracturi.

Toate cele 3 stadii, în funcţie de gradul afectării renale, se subclasifică în:

A = fără insuficienţă renală (creatinină < 2mg/dl)

B = cu insuficienţă renală (creatinină > 2mg/dl)

 *Explorarea mielomului multiplu*

 În sângele periferic se observă:

* anemie moderată, normocromă, normocitară; hematii în fişicuri;
* VSH crescut;
* leucocite normale sau leucopenie; uneori limfocitoză relativă;
* rareori pe frotiu apar plasmocite (plasmocitoza periferică peste 20% defineşte leucemia cu plasmocite);
* numărul de trombocite este normal sau apare trombocitopenia;

PCR creşte proporţional cu nivelul IL6.

Medulograma evidenţiază măduvă hipercelulară, plasmocitoză peste 10%. Plasmocitul mielomatos este o celulă mare, cu diametru de 15-30μm, rotundă sau ovalară, cu nucleu sferoidal situat excentric, cromatina nucleară nu prezintă dispoziţia caracteristică ″în spiţă de roată″ a plasmocitului normal; frecvent apare un halou clar perinuclear, iar biopsia osteomedulară arată infiltrate nodulare sau placarde de plasmocite, plasmablaşti.

Imunofenotiparea relevă markeri de tip cIg, CD38 , CD19, PCA-1, CD56, CD45 RO.

Electroforeza şi imunelectroforeza evidenţiază hiperproteinemie (în medie 9g/dl) şi creşterea componentului monoclonal specific fiecărui tip de mielom.

Examenul radiologic sau scintigrafic arată leziuni osteolitice localizate sau diseminate.

Examenele bioumorale evidenţiază hiperuricemie, hipercalcemie, creşterea β2-microglobulinei, LDH-ului; alterarea testelor de coagulare; prezenţa proteinuriei Bence -Jones.

Studiul citogenetic arată anomalii numerice (trisomia 9, monosomia 13) sau structurale: t(11;14), t(8;14), t(14,18) iar biologia moleculară*,* alterări ale genelor c-myc, ras, p53.