

I. Semiologia splinei

7.1 Noțiuni introductive

Splina este organul limforeticular situat subdiafragmatic stânga, cu axul longitudinal paralel cu cea de-a X-a coastă și cu o greutate de 150-190 grame. În **structura** splinei deosebim o capsulă fibroasă și parenchimul splenic. Capsula fibroasă, situată la periferia organului, trimite trabecule fibroase spre interiorul organului pe care-l împart într-o multitudine de lobuli. În lobuli se observă 2 formațiuni principale: pulpa albă (reprezentată de manșoanele limfoide care înconjură arteriola centrolobulară și ramurile sale) și pulpa roșie (alcătuită din sinusurile venoase și reticulum, alcătuit la rândul său dintr-o rețea de fibrile și celule reticulare, în ochiurile căreia se găsesc monocite, limfocite, celule fagocitare și celule figurate ale sângelui).

Funcțiile splinei sunt multiple, cele mai importante fiind: **funcția de apărare**, splina fiind organul care epurează sângele de germeni, paraziți, celule neoplazice și substanțe lipidice, pe care le fagocitează în sistemul său reticulohistiocitar; **funcția imunologică**, splina fiind unul dintre cele mai importante locuri de sinteză a anticorpilor; **funcțiile hematologice**, splina fiind implicată în formarea și distrugerea elementelor figurate ale sângelui; controlul hematopoeziei medulare; controlul hemostazei (splina stocând trombocitele și unii factori ai coagulării; reținând și degradând unii produși ai coagulării: tromboplastina, monomerii și polimerii de fibrină); **funcția hemodinamică**, splina având rol de rezervor sangvin, ea putând înmagazina un volum important de sânge, pe care-l poate repune în circulație prin splenoconstricție (sub acțiunea unor stimuli nervoși sau umorali) și **funcția metabolică**, splina fiind locul de stocare a unor substanțe lipidice (sfingomielină și cerebrozide).

7.2. Splenomegalia

7.2.1. Definiție.

Splenomegalia reprezintă mărirea de volum a splinei, consecutivă exacerbarii uneia din funcțiile sus amintite.

7.2.2. Etiologie

Principalele **cauze** ale splenomegaliei sunt:

- **bolile infecțioase** virale (mononucleoza infecțioasă, hepatita acută virală, rubeola), bacteriene (endocarditele subacute, salmoneloza, bruceloza, tuberculoza, sifilisul) și parazitare (toxoplasmoza, echinococoza, leishmanioza, malaria);
- **bolile autoimune** (lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, sarcoidoza, anemia hemolitică autoimună și trombocitopenia autoimună);
- **bolile hematologice** (**anemiile hemolitice** cronice corpusculare: microsferocitoza ereditară, talasemia, siclemia; **mieloproliferările**: leucemia granulocitară cronică, metaplazia mielodă cu mieloscleroză, trombocitemia esențială și policitemia vera; **sindroamele limfoproliferative**: leucemia limfatică cronică, limfoamele Hodgkin și non-Hodgkin și gamapatiile monoclonale);

- **sindromul de hipertensiune portală** din: ciroza hepatică, sindromul Budd-Chiari și sindromul Banti;
- **tezurismozele** boala Gaucher, boala Niemann-Pick, amiloidoza și
- **tumorile splenice:** benigne (chistul hidatic) sau maligne (limforeticulosarcomul).

7.2.3. Tabloul clinic

Sindromul **splenomegalic** definește asocierea **splenomegaliei** cu:

- sindromul **infecțios** (febră, frison, transpirații, inapetență, tahicardie, oligurie) în cazul afecțiunilor infecțioase;
- sindromul **inflamator** (febră, artralгии, mialгии, poliserozită, adenopatie, paloare, purpură, creșterea gamaglobulinelor și prezența autoanticorpilor) în cazul **colagenozelor**;
- sindromul **anemic, hepatomegalie, poliadenopatie și sindromul hemoragipar** în cazul afecțiunilor **hematologice**;
- sindromul de **hipertensiune portală** sau/și **insuficiență hepatică** în contextul unei hepatomegalii sau a unui ficat atrofic, în cazul bolilor hepatice;
- **hepatomegalia, modificările osoase și manifestările neurologice** în cazul afecțiunilor metabolice;
- **sindromul de impregnare tumorală**.

7.2.4. Diagnosticul pozitiv al splenomegaliei

7.2.4.1. Anamneza

Anamneza pacientului cu splenomegalie trebuie să precizeze:

- **simptomele** sau circumstanțele care au dus la descoperirea splenomegaliei;
- **antecedentele** bolnavului și
- **istoricul bolii**.

1. Simptomele sau circumstanțele care au dus la descoperirea splenomegaliei

- a. **Senzația de greutate sau disconfort** resimțită de bolnav este principalul simptom care atrage atenția asupra unei splenomegalii.
- b. **Durerea** în hipocondrul stâng, uneori iradiată în umărul stâng, este un simptom important pentru diagnosticul splenomegaliilor importante, durerea putând avea intensitate moderată (splenomegaliile proliferative sau congestive) sau intensă (infarctul splenic, abcesul splenic);
- c. **Mărirea de volum a hipocondrului stâng** poate atrage atenția asupra unei splenomegalii importante, chiar dacă bolnavul nu acuză simptomatologie la nivelul hipocondrului stâng;
- d. **Manifestările de vecinătate** (“de compresiune mecanică”) produse de creșterea de volum a splinei (constipația, balonarea persistentă, durerea la baza hemitoracelui stâng, sughițul) pot aduce bolnavul la medic;
- e. Descoperirea **întâmplătoare** a splenomegaliei, cu ocazia unui examen clinic sau a unei ecografii abdominale de rutină.

2. Antecedentele bolnavului

- a. **Vârsta** poate reprezenta un criteriu orientativ în **prevalența** bolilor care evoluează cu splenomegalie:
 - i. Copii asociază frecvent bolile infecțioase ale copilăriei, anemiile hemolitice corpusculare și tezurismozele;

- ii. Adolescenții și adulții tineri dezvoltă cel mai frecvent boli infecțioase (mononucleoza infecțioasă, hepatita acută virală, tuberculoza, toxoplasmoza, septicemiile, endocardita infecțioasă, malaria, hidatidoza splenică);
- iii. Adulții asociază frecvent bolile limfo- și mieloproliferative, ciroza hepatică și tumorile splinei.

b. Antecedentele heredocolaterale

- i. **Ereditatea** este importantă în determinismul anemiilor hemolitice cronice și a tezaurismozelor;
- ii. **Contagiozitatea intrafamilială** este prezentă în cazul hepatitelor virale, hidatidozei, mononucleozei infecțioase, malariei, toxoplasmozei și tuberculozei;

c. Antecedentele personale patologice sunt deosebit de importante la bolnavii care prezintă splenomegalie, mai ales dacă acestea pledează pentru o patologie:

- i. Infecțioasă: hepatită acută virală, mononucleoză infecțioasă, septicemie, febră tifoidă, bruceloză, leptospiroză, endocardită subacută, tuberculoză, sifilis, supurații cronice, malarie, echinococoză, histoplasmoză, leishmanioză;
- ii. Inflamatorie cronică: poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic;
- iii. Hematologică: anemii hemolitice ereditare sau dobândite, anemie Biermer, leucemie granulocitară cronică, metaplazie mieloidă cu mieloscleroză, leucemie limfatică cronică, limfoame Hodgkin sau non-Hodgkin, purpură trombocitopenică (boala Werlhof);
- iv. Hepatică: hepatită cronică, ciroză hepatică, tromboza venelor suprahepatice (sindromul Budd-Chiari), tromboza venei porte sau splenice;
- v. Metabolică: boala Gaucher, boala Niemann-Pick, amiloidoză;
- vi. Tumorală: boală hidatică, sindroame limfoproliferative.

d. Condiții de viață și muncă

- i. personalul din **sectorul veterinar** (medicii, tehnicienii, ciobanii) este expus la: echinococoză (hidatidoză splenică), datorită contactului direct cu câinii infestați cu *Echinococcus granulosus* și bruceloză, datorită contactului direct cu porcinele și bovinele infectate cu *Brucella* sau datorită consumului de lapte crud sau carne insuficient pregătită termic, provenită de la animalele infectate;
- ii. persoanele din **mediul rural** sunt mai expuse la echinococoză și toxoplasmoză datorită contactului direct cu animalele casnice (câine și pisică);

3. Istoricul bolii trebuie să precizeze:

- a. Modul de debut al bolii,
- b. Caracterele clinice ale durerii din hipocondrul stâng și
- c. Manifestările de însoțire ale acestei dureri:

- i. Febra: boli infecto-contagioase, septicemii, limfoame, leucemii acute sau cronice, colagenoze;
- ii. Scăderea ponderală: neoplazii, ciroză hepatică;
- iii. Durerea osoasă: leucoze acute, sindroame mieloproliferative;
- iv. Durerea musculară și atrofia musculară: dermatopolimiozită;

7.2.4.2.Examenul clinic

A. Inspecția generală poate furniza o serie de semne clinice care pot coexista cu mărirea de volum a splinei și care să ne orienteze spre o patologie specifică:

- a. **Paloarea** tegumentului și mucoaselor superficiale orientează spre neoplazii și leucemii;
- b. Nuanță **palid-icterică** ne îndrumă spre anemia Biermer, anemiile hemolitice sau endocardita bacteriană subacută (nuanța “cafelei cu lapte”);
- c. **Cianoza** se asociază cu policitemia vera;
- d. **Purpura peteșială plană** și echimozele se asociază cu trombocitopenie esențială Werholf;
- e. **Angioamele stelate** și eritroza palmară se întâlnesc la pacienții cu ciroză hepatică;
- f. **Erupția papulo-eritematoasă** de tipul rozeolelor apare în febra tifoidă și sifilis (luesul secundar);
- g. **Circulația colaterală de tip porto-cav** o întâlnim în ciroza hepatică;
- h. **Poliadenopatiile** orientează spre limfoame, leucemia limfatică cronică, tuberculoză și sarcoidoză;

B. Examenul obiectiv local (al splinei)

a. Inspecția

Splenomegalia importantă poate produce **bombarea asimetrică a abdomenului** (hipocondrul stâng, apoi a flancului stâng și în cele din urmă a întregului hemiabdomen stâng, în cazul splenomegaliilor gigante din leucemia granulocitară cronică și metaplaziei mieloidă cu mieloscleroză). La persoanele emaciate cu splenomegalie, pe suprafața abdomenului se poate schița, uneori, marginea anterioară a splinei, cu incizurile sale.

Însă, nu orice formațiune vizibilă sau palpabilă în hipocondrul stâng este întotdeauna o splină mărită. Tumorile retroperitoneale și mai ales tumorile renale, pot fi confundate cu o splină mărită. Însă, direcția antero-inferioară a formațiunii palpabile, mobilizarea acesteia cu respirația, imposibilitatea palpării polului superior al formațiunii, prezența incizurilor de pe fața anterioară a splinei, lipsa contactului lombar, absența sonorității colice la percuția deasupra tumorii, lipsa balotării la palparea bimanuală, și aspectul normal al rinichiului stâng la ecografia abdominală reprezintă criterii obiective pentru a diferenția cele 2 organe mărite.

De asemenea, splina mărită trebuie **diferențiată** și de: o tumoră de perete abdominal anterior (care se solidarizează cu peretele, atunci când bolnavul contractă musculatura abdominală anterioară), lobul stâng hepatic hipertrofiat (când masa tumorală se prelungește spre dreapta și face corp comun cu ficatul), o tumoră a mării curburi gastrice, o tumoră voluminoasă de mezenter, un neoplasm al unghiului stâng al colonului sau cu o tumoră de coadă de pancreas.

Pe de altă parte, un **abdomen meteorizat** poate masca o splenomegalie ușoară sau moderată.

b. **Palparea**

În mod normal splina este inaccesibilă la palparea abdominală, ea fiind **percutabilă pe fața laterală a toracelui între coastele IX și XI**, axul lung având o direcție oblică anteroinferioară, cu diametru de aproximativ 12 cm.

Palparea **monomanuală** cu pacientul aflat în decubit dorsal, presupune palparea hipocondrului drept imediat sub rebordul costal stâng, aproximativ la nivelul liniei axilare anterioare, apăsând abdomenul și exercitând o presiune în direcția axilei, în timp ce bolnavul execută un inspir maximal. Poziți ideală de palpare a splinei este decubitul lateral drept, cu membrul inferior stâng semiflectat și brațul stâng deasupra capului. Examinatorul fixează mâna sa stângă în regiunea lombară stângă și împinge ușor spre anterior această regiune, în timp ce mâna sa stângă insinuează ca o “gheară”, palpează sub rebordul costal stâng, timp în care pacientul execută un inspir forțat.

La persoanele obeze sau atletice cu perete abdominal bine reprezentat, rezistența abdominală trebuie învinsă printr-o **palpare bimanuală**. În acest scop sprijinirea lombei stângi poate fi efectuată de însuși bolnavul, aflat în decubit lateral drept, prin așezarea mâinii stângi în lomba stângă.

Splina devine palpabilă în: visceroptoză, procese patologice care coboară diafragma stâng (pleurezie stângă, pneumotorace stâng, emfizem pulmonar) și în cazul splenomegaliilor.

Analiza semiologică a splenomegaliei presupune descrierea criteriilor clasice, care se descriu la orice formațiune abdominală palpabilă: volumul sau dimensiunile, consistența, marginea anterioară, suprafața, sensibilitatea și mobilitatea respiratorie a splinei.

- **Volumul splinei** se apreciază după poziția marginii sale anterioare față de rebordul costal stâng, creasta iliacă și linia mediană. Hackett a propus o clasificare, care ulterior a fost adoptată de OMS, pe baza căreia se disting 5 stadii: **stadiul I** corespunde splinei palpabile în inspir forțat; **stadiul II**, în care splina este palpabilă în inspir normal, dar nu depășește linia orizontală care trece prin jumătatea distanței dintre rebordul costal și ombilic; **stadiul III** corespunde splinei care se palpează dincolo de jumătatea distanței dintre rebord și ombilic, dar nu depășește linia ombilicală; **stadiul IV** corespunde splenomegaliilor care nu depășesc jumătatea distanței dintre ombilic și simfiza pubiană; **stadiul V** include splina mărită care depășește jumătatea distanței dintre ombilic și simfiza pubiană.

În practica medicală se poate folosi și clasificarea etiologică a splenomegaliilor în funcție de volumul organului, în acest sens deosebindu-se: splenomegalia cu **volum mic** (bolile infecto-contagioase, anemiile hemolitice extracorporeale, trombocitopenia esențială, leucemiile acute, policitemia vera, trombocitemia esențială); splenomegalia cu **volum mediu** (hepatitele acute și cronice, cirozele hepatice, sarcoidoza, amiloidoza, limfomul

Hodgkin sau non-Hodgkin, leucemia limfatică cronică); splenomegaliile **gigante** (malaria conică, talasemia majoră, leishmanioza viscerală, metaplazia mieloidă cu mieloscleroză, leucemia granulocitară cronică, limfomul limfoblastic, leucemia limfatică cu “celule păroase”, boala Gaucher).

- **Consistența splinei** diferă după cauza care a produs splenomegalie: splina **moale** (febra tifoidă, malarie, endocardita subacută), elastică (chistul hidatic splenic), splina **fluctuantă** (abcesul splenic) și splina **dură** (malaria cronică, amiloidoză, policitemia vera, metaplazia mieloidă cu mieloscleroză).

- **Marginea anterioară** a splinei se palpează cu ușurință, fiind un caracter clinic distinctiv splenomegaliilor.

- **Suprafața splenică** este de regulă **netedă**.

Neregularitățile se observă în: tuberculoză, chist hidatic, tumori splenice și în unele limfoame.

- **Splina** mărită de volum **devine sensibilă** în caz de: infarct splenic, ruptură și perisplenită. În perisplenită se percep la palpare și auscultație **frecături peritoneale**.

- **Mobilitatea respiratorie** a splinei se păstrează în toate situațiile cu splină mărită, cu excepția celor gigante, care devin fixe cu respirația.

- c. **Percuția** splinei este utilă mai ales pentru recunoașterea unei splenomegalii incipiente sau cu volum mic, inaccesibilă palpării. Pentru determinarea splinei pacientul stă în decubit lateral drept, cu membrele inferioare flectate și mâna dreaptă deasupra capului. Examinatorul efectuează o percuție ușoară, de sus în jos, de-a lungul liniilor axilare posterioară, mijlocie și anterioară. **Limita superioară** a proiecției organului este indicată de locul în care sonoritatea pulmonară se transformă în submatitate; **limita inferioară** este locul în care matitatea este înlocuită cu timpanismul din spațiul Traube; **limita anterioară** este determinată pornind din spațiul Traube în sens lateral; **marginea posterioară** este dificil de determinat datorită maselor musculare dorsale. Percuția splinei prezintă o importanță practică limitată din cauza dificultății diferențierii matității determinate de splină de cea datorată de structurile anatomice de vecinătate.
- d. **Auscultația** splinei poate evidenția prezența **frecăturilor peritoneale** cu ocazia perisplenitei sau a infarctului splenic din zonele periferice ale organului.

7.2.4.3. Examenle paraclinice

A. Echografia abdominală reprezintă metoda paraclinică cea mai rapidă și ieftină pentru examinarea dimensiunilor, structurii și vascularizației splenice.

B. Tomografia computerizată cu substanță de contrast are o mare utilitate în precizarea cauzei unei formațiuni tumorale din hipocondrul stâng.

C. Explorarea scintigrafică se poate efectua cu izotopi care se fixează selectiv în splină (Tc90) sau prin marcarea hematiilor cu Cr51 sau Fe59. Această metodă apreciază: topografia (splina supranumerală, asplenia congenitală), morfologia,

dimensiunile și structura splinei (zone lacunare care pot fi determinate de tumori benigne sau maligne splenice, abces splenic, infarct splenic), precum și prezența hipersplenismului hematologic (prin captarea crescută a hematiilor marcate radioactiv).

D. Explorarea hematologică periferică (hemograma) și centrală (medulograma) este necesară pentru precizarea etiologiei, cadrul clinic și perspectivele terapeutice, ca și pentru precizarea unor complicații hematologice, consecințe ale hipersplenismului hematologic.

E. Explorarea biochimică urmărește aprecierea funcțiilor hepatice, renale și metabolice.

F. Explorarea imunologică (electroforeza și imunograma serică, testele de imunodiagnostic, intradermoreacțiile) permit stabilirea cauzelor, cel mai adesea infecțioase, ale splenomegaliilor.

G. Explorarea bacteriologică (hemoculturile) este utilă în diagnosticul etiologic al infecțiilor bacteriene și septicemiilor.

7.2.5. Diagnosticul etiologic al splenomegaliei

7.2.5.1. Splenomegaliile infecțioase

În **septicemia** cu piogeni, splina este moderat crescută, moale și sensibilă.

În **endocarditele infecțioase**, splina este moderat crescută, moale, sensibilă și se asociază cu febră la un valvular cunoscut.

În **febra tifoidă** întâlnim splenomegalie cu febră, fenomene digestive (vărsături, durere abdominală, tulburare de tranzit), pete lenticulare, hemoculturi pozitive, coproculturi pozitive, reacția Widal pozitivă și leucopenie.

În **bruceloză**, după contactul cu animalul bolnav apar febra ondulantă, transpirațiile, adenopatiile, artritele și atingerea genitală.

Mononucleoza infecțioasă se caracterizează prin: angină acută, poliadenopatie brusc instalată, splenomegalie, leucocitoză cu mononucleare hiperbazofile și reacție Paul-Bunell pozitivă.

În **tuberculoză** apar febra sau subfebra, splenomegalia voluminoasă, poliadenopatia și hepatomegalia. Diagnosticul de certitudine îl pune laparoscopia care evidențiază o splină mărită, cu mici granulații ce apar și pe peritoneu. Hemograma evidențiază: anemie, trombocitopenie și leucopenie cu neutropenie.

În **malarie**, diagnosticul este pus pe: febră recurentă, splenomegalie și prezența protozoarului în sângele periferic, la examenul pe lamă “în picătură groasă”.

Toxoplasmoza, mai frecventă la copii, se manifestă prin: hepatomegalie, splenomegalie cu icter, poliadenopatie, testul Sabin-Feldman pozitiv.

Leishmanioza, neîntâlnită în România, se caracterizează prin: febră, adenopatie, splenomegalie voluminoasă, hepatomegalie și pancitopenie.

În **sifilisul secundar** apar: manifestările cutaneo-mucoase, febra, splenomegalia și reacția Bordette-Wassermann (RBW) pozitivă.

În **leptospiroză** se consemnează febra, icterul, sângerările cutaneo-mucoase, hepatosplenomegalia și oliguria (insuficiența renală acută), la cei care vin în contact cu dejectele de șobolani.

7.2.5.2. Splenomegaliile inflamatorii

În **lupusul eritematos sistemic** (LES) splenomegalia moderată se asociază cu febră, fotosensibilitate, poliartrită simetrică, neerozivă a articulațiilor mici, poliserozită, afectare renală și hematologică.

Sindromul Felty asociază: poliartrita cronică, simetrică, a articulațiilor mici, poliadenopatiile, hepatosplenomegalia cu anemie și leucopenie.

În **boala Still** (poliartrita juvenilă) întâlnim: febră, poliartrită cronică, simetrică a articulațiilor mici, poliadenopatie și splenomegalie cu hemogramă normală.

7.2.5.3. Splenomegaliile hematologice

Anemiile hemolitice cronice congenitale se manifestă prin: paloare, icter, splenomegalie moderată sau importantă (ca sediu de distrugere al hematiilor, ca sediu al focarelor de hematopoieză extramedulară sau secundar depunerii fierului), hepatomegalie, litiază veziculară, anomalii osoase și hemocromatoză secundară.

Purpura trombocitopenică autoimună cronică asociază o splenomegalie mică sau moderată și reprezintă unica boală în care splenectomia poate duce la vindecare.

În **hemopatiile maligne**, splenomegalia apare frecvent, în special în sindroamele mieloproliferative, în care splina mărită poate ocupa jumătatea stângă a abdomenului.

7.2.5.4. Splenomegalia congestivă

Splenomegalia congestivă din **hipertensiunea portală** (ciroza hepatică, tromboza de venă splenică sau portă) este prezentă în mod constant, volumul ei scăzând după hemoragiile digestive superioare prin ruptura varicelor esofagiene ("splina în acordeon").

7.2.5.5. Splenomegaliile din teaurismoze

Boala Gaucher se caracterizează prin depunerea de cerebrozide în splină și celulele sistemului reticuloendotelial, splenomegalia asociindu-se cu hepatomegalie moderată, fără icter sau hipertensiune portală, iar puncția sternală evidențiază celule Gaucher din abundență.

În **boala Niemann-Pick**, în care se teaurizează sfingomielina, încă din primul an de viață se observă creșterea importantă în volum a splinei și ficatului, la care se asociază degradarea psihică progresivă.

Amiloidoza primară este o afecțiune familială caracterizată prin: hepatosplenomegalie și sindrom nefrotic aparent primitiv, la care diagnosticul este stabilit prin biopsie din mucoasa gingivală sau rectală.

7.2.5.6. Splenomegaliile tumorale

Hidatidoza splenică este o localizare rară, dar clasică a parazitului. Splenomegalia este voluminoasă, izolată și se însoțește de eozinofilie marcată, calcificarea chistului și pozitivitatea reacției Casoni.

Tumorele maligne (limfoamele maligne) sunt rar strict localizate la nivelul splinei. De obicei, splenomegalia se asociază cu: poliadenopatie, atingere medulară, osoasă și viscerală.

Biopsia ganglionară sau splenectomia cu examenul anatomopatologic al splinei precizează tipul citologic al limfoproliferației.

7.3. *Hipersplenismul*

Hipersplenismul este sindromul clinic care definește exacerbarea funcției splenice normale de îndepărtare și fagocitare a elementelor celulare sangvine.

Splenomegaliile din bolile inflamatorii, hipertensiunea portală, anemiile hemolitice cronice (sferocitoza ereditară, talasemia și anemia hemolitică autoimună) și trombocitopenia autoimună cronică determină frecvent trombocitopenie, anemie hemolitică și granulocitopenie în grade variabile. Aceste anomalii hematologice se ameliorează rapid după splenectomie, fapt care dovedește rolul splinei în distrugerea elementelor figurate ale sângelui.

În accepțiunea clasică, **hipersplenismul** comportă mai multe criterii:

- **splenomegalia;**
- **citopenia periferică** cu interesarea succesivă a trombocitelor, eritrocitelor și leucocitelor;
- **măduvă hematogenă bogată**, fără scăderea precursorilor medulari ai celulelor sangvine;
- **disparația citopeniei periferice după splenectomie;**

II. Afecțiunile mieloproliferative

Afecțiunile mieloproliferative reprezintă grupul de afecțiuni clonale (maligne) caracterizate prin **proliferarea malignă a celulelor stem hematopoietice** sau a celulelor derivate din celulele stem multipotente sau pluripotente care:

- își pierd capacitatea de diferențiere și maturare (leucemii acute),
- își pierd capacitatea de maturare (sindroame mielodisplazice),
- își păstrează capacitatea de diferențiere și maturare (sindroamele mieloproliferative cronice).

A. SINDROAMELE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE

SMP reprezintă grupul de afecțiuni caracterizate prin:

- proliferarea unei clone neoplazice de malignitate joasă, derivată dintr-o celulă stem hematopoietică pluripotentă sau multipotentă
- care generează concentrații crescute ale unuia sau mai multor tipuri celulare din sângele periferic: eritrocite, granulocite, monocite și trombocite.

Din punct de vedere **fiziopatologic**, SMP se caracterizează prin proliferarea și sinteza excesivă, predominant a uneia din cele 3 serii celulare hematopoietice, atât în măduva hematogenă, cât și-n localizările extramedulare.

Deși se multiplică doar o *clonă* orientată spre seria eritrocitară sau granulocitară sau megakariocitară sau monocitară, *clonele neoplazice* includ toate tipurile de celule *sangvine periferice* (eritrocite, granulocite, trombocite și monocite).

Celulele stem normale persistă și sunt din ce în ce mai reduse la nivel medular, ele putând să se repopuleze după supresia clonei maligne.

După ani de evoluție *clona de celule maligne* poate să progreseze spre o fază accelerată și o criză finală blastică. În acest moment celulele tumorale blastice pot să se dezvolte și în alte sedii extramedulare (os, SNC, ganglioni limfatici și tegument).

Manifestările clinice sunt consecința:

- proliferării și infiltrării **măduvei hematogene** cu celulele maligne (durerea osoasă și semnele de insuficiență medulară cantitativă: anemia, granulocitopenia și trombocitopenia);
- creșterii în sângele periferic a **numărului de celule mature anormale** (sindromul de hipervâscozitate și hipervolemie, sindromul de leucoclazie și trombozele vasculare);
- infiltrării **organelor extramedulare** (hepatomegalie, splenomegalie) și
- **metaplaziei mieloid** la nivelul organelor cu rol hematopoietic în cursul vieții intrauterine (hepato-splenomegalie).

Diagnosticul paraclinic este stabilit pe baza:

- **hemogramei**, care stabilește tipul de celulă sangvină matură periferică care proliferază anarhic și
- **medulogramei**, care evidențiază o hiperplazie medulară cu predominanța unei serii celulare (eritroide sau granulocitare sau megakariocitare) sau aspectul de punție albă (în stadiile avansate ale metaplaziei mieloid cu mieloscleroză).

Caracteristicile esențiale ale SMP sunt:

- **modificări cantitative și calitative** care interesează toate cele 3 serii celulare hematopoietice sau a unor elemente de țesut conjunctiv;
- existența unor **anomalii cromozomiale** caracteristice (cromozomul Ph, translocății cromozomiale) și absența acestor anomalii în altele;
- semne clinice ale **sindromului de hipervâscozitate sangvină** sau leucoclazie și semne clinice de **infiltrare celulară tumorală medulară** și/sau insuficiență medulară cantitativă, în contextul **hepatomegaliei și / sau splenomegaliei**;
- toate aceste afecțiuni pot **evolua** spre leucemia mieloblastică acută.

1. POLICITEMIA VERA

► Definiție:

Policitemia vera (PV) este un sindrom mieloproliferativ cronic caracterizat prin:
- **proliferarea excesivă** a elementelor celulare medulare: eritroide, granulocitare și megacariocitare, însoțită de
- creșterea în **sângele periferic a masei eritrocitare**, asociată frecvent și cu creșterea granulocitelor și trombocitelor.

Celulele progenitoare eritroide, derivate din CS multipotentă, proliferază și se diferențiază „in vitro“, în **absența** eritropoietinei.

► Caracteristici

1. **masă eritocitară crescută** (bărbați > 26 - 36 ml/Kg; femei > 21 - 32 ml/Kg), **hematocrit crescut** (bărbați > 54%, femei 51%); de obicei **leucocitoză și trombocitoză**.
2. **splenomegalie** moderată;
3. **saturația în O₂ normală** în sângele arterial (**SaO₂ = normală**).

► Clinic

Debutul este insidios, în jurul vârstei de 60 ani, predominant la bărbați (60%), cu manifestări ale:

- **hipervâscozității sângelui** (cefalee, amețală, vertij, tulburări auditive - tinitus - și vizuale - fosfene și încețoșarea vederii).

În perioada de stare:

Subiectiv deosebim 5 grupe de simptome:

- Simptome datorate **hipervâscozității sanguine și hipervolemiei cefalee, amețală, vertij, tinitus, fosfene și încețoșarea vederii**;
- Simptome datorate **eliberării crescute de histamină** de către bazofile: *prurit* generalizat, accentuat de baie sau expunerea la căldură și manifestări de ulcer duodenal;
- Simptome datorate **vasodilatației combinate cu hemostază anormală** (datorită anomaliilor calitative plachetare): *epistaxis, gingivoragii*;
- Simptome datorate **hipervâscozității și anomaliilor calitative plachetare**: *tromboze venoase și arteriale* (principala cauză de deces în policitemia vera).
- Simptome datorate **hiperproducției de acid uric**: *artrita acută gutoasă și colică renală*.

- **Obiectiv** întâlnim:

1. *facies pletoric*.
2. *tegumente* : *eritrozice*, cu nuanță cianotică (mai ales la frig)
3. *hiperemie conjunctivală*.
4. *hipertensiune arterială sistemică* cu modificări severe ale fundului de ochi (3):
5. *splenomegalie ușoară* sau moderată (75%) ± hepatomegalie (4)
6. *tromboze venoase* (superficiale sau profunde) și arteriale (miocardice, cerebrale)

Paraclinic

1. **Hemograma** evidențiază:

- **Creșterea hemoglobinei** (bărbați > 18 g%; femei > 16 g%), a **hematocritului** (bărbați > 54%; femei > 51%); numărului de **eritrocite** (bărbați >; femei >). **Hematiile** pot fi normocrome și normocitare sau microcitare și hipocrome (când se adaugă hiposideremie);

- **Leucocitoză** ușoară (< 12 000/mm³):

- însoțită uneori de o **deviere la stânga** a formulei leucocitare până la stadiul de mielocite / metamielocite și de **bazofilie** (75% din cazuri) și **eozinofile**;
- granulocitele cu **fosfatază alcalină leucocitară (FAL) normală/crescută**.

- **Trombocitoză** moderată (> 400.000/mm³) crescută în 66% din cazuri, putând depăși și 1.000.000/mm³.

Evoluția bolii este presărată de o serie de *complicații* (accidente vasculare trombotice, hemoragie digestivă superioară), după ani de evoluție, boala dezvoltând o *mielofibroză* sau trece într-o fază proliferativă de tipul *leucemiilor acute*.

2. TROMBOCITEMIA ESENȚIALĂ

► **Definiție** este un sindrom mieloproliferativ cronic în care **proliferarea marcată a megakariocitelor** din măduva osoasă duce la **creșterea numărului de trombocite** în sângele periferic (> 1.000.000/mm³).

► **Caracteristici:**

- creșterea numărului de trombocite (în absența altor cauze);
- masă eritrocitară normală;
- absența cromozomului Philadelphia (Ph).

► **Clinic:**

Debutul este marcat de apariția **trombozelor sau hemoragiilor**, în jurul vârstei de 50 - 70 ani, cu ușoară predispoziție feminină (60%).

Perioada de stare:

Subiectiv

- Manifestări datorită **numărului mare de trombocite**: tromboze venoase (mezenterice, hepatice, portale) sau arteriale (cerebrale, miocardice, periferice).
- Manifestări datorită **anomaliilor calitative ale trombocitelor**: hemoragii după intervenții chirurgicale, epistaxis-uri, hemoptizii și HDS.

Obiectiv:

- manifestări cutaneo-mucoase: **eritromelalgie, sângerări** ale mucoaselor;
- manifestări vasculare: **tromboze** arteriale sau venoase periferice;
- **splenomegalie** (25%).

► **Paraclinic:**

1. Hemograma:

- **Trombocitoză**: cu valori crescute > **1.000.000/mm³**; trombocitele sunt **mari**, hipogranulare (dar nu întâlnim trombocitele gigante din mielomul multiplu).
- **Leucocitoză** moderată, cu ușoară **deviere la stânga** a formulei leucocitare.
- **Hemoglobină normală/scăzută** (anemie normocromă, normocitară).
- Testele de sângerare sunt pozitive (20% din cazuri).

2. Medulograma:

- **hiperplazia măduvei hematogene**, cu predominanța seriei megacariocitare (MK);
 - depozite normale de fier în măduva osoasă (Fe - normal);
 - absența mielofibrozei.

3. Teste citogenetice

- **cromozomul Ph** negativ și **fosfatază alcalină leucocitară** este normală sau scăzută.

► **Diagnostic pozitiv:**

Criteriile de diagnostic ale TE sunt:

1. **Număr persistent crescut de trombocite** > 600.000 -1.000.000 plach/mm³.
2. Hemoglobină normală.
3. Depozite de fier normale în măduva osoasă.
4. Absența anomaliilor cromozomiale (inclusiv cromozomul Philadelphia).
5. Absența mielofibrozei.
6. **Absența cauzelor de trombocitoză secundară:**
 - a. inflamație cronică (poliartrită reumatoidă, rectocolită ulcerohemoragică);
 - b. anemie feriprivă;
 - c. splenectomie;
 - d. neoplasme.
7. **Sîngerări recurente** datorită anomaliilor calitative trombocitare.
8. **Accidente trombotice arteriale/venoase** superficiale.
9. Transformarea în leucemie acută după o evoluție îndelungată.

3. METAPLAZIA MIELOIDĂ CU MIELOFIBROZĂ (MMM)

► **Definiție:** MMM este un sindrom mieloproliferativ cronic caracterizat prin:

- proliferarea excesivă a *fibroblaștilor* și *depunerea de collagen* în **măduva hematogenă** alături de,
- *metaplazia mieloidă* la nivelul **organelor** care în cursul vieții intrauterine îndeplinesc funcții hematopoietice (splină, ficat, ganglioni limfatici).

► **Caracteristici esențiale;**

- **splenomegalie masivă;**
- **poikilocitoză marcată**, cu numeroase hematii „în picătură“ la nivelul seriei eritroblastice;
- **leucocitoză cu devierea la stânga a formulei leucocitare;**
- trombocite gigante anormale;
- măduva hematogenă hiper celulară cu fibroză reticulară sau de collagen sau **puncție „albă“ (stadiile avansate).**

► **Clinic:**

Debutul este insidios,

- la adulți sau vârstnici,
- cu tabloul unui **sindrom anemic** inexplicabil (femei sau bărbați, 50 ani).

În perioada de stare întâlnim:

Subiectiv

- Manifestări datorate **sindromului anemic**: astenie, inapetență, amețală, cefalee;
- Manifestări datorită **splenomegaliei**: jenă sau plenitudine în hipocondrul stâng.
- Manifestări datorită **mielosclerozei**: dureri osoase, hemoragii și paraplegie.

Obiectiv

- **Paloarea,**
- **Splenomegalie importantă de grad IV/V**, care ocupă jumătatea stângă a abdomenului, uneori dureroasă,
- **Hepatomegalie** cu ficat dur, neregulat, nedureros, asociată sau nu cu manifestări ale **hipertensiunii portale** (HTP) varice esofagiene și ascită (datorită mielofibrozei hepatice).

► **Paraclinic**

1. **Hemograma**

▪ **Anemie:**

Inițial, normocromă, normocitară, cu poikilocitoză discretă, număr de reticulocite normal/crescut ușor;

Ulterior, **severă**, cu poikilocitoză marcată, **eritroblastoză periferică** și **schizocite**.

▪ **Număr leucocite:** poate fi **crescut** (15 - 30.000/mm³), normal sau scăzut, cu **deviere la stânga a formulei leucocitare** (procent mic, promielocite sau mieloblaști). **Bazofilia** este prezentă, iar fosfataza alcalină leucocitară este normală sau crescută, cu cromozomul Philadelphia absent.

▪ **Număr trombocite:** **variabil**, cu o morfologie trombocitară bizară (**megacariocitară** și fragmente plachetare).

!! Eritroblastoză periferică + leucocitoză cu deviere la stânga a formulei leucocitare
→ **mieloblaști pozitivi + trombocite gigante.**

Triada hematologică caracteristică pentru diagnostic:

- eritroblasti periferici,
- leucocitoză cu deviere la stânga a formulei și
- trombocite gigante (megatrombocite).

2. Medulograma

- dacă în perioada incipientă a bolii, măduva este hipercelulară, cu o creștere marcată a megacariocitelor,
- în stadiile avansate măduva osoasă nu poate fi aspirată (**puncție „albă“**), datorită densității osoase crescute și sărăciei sau absenței sucului medular.

3. **Biopsia osoasă** poate evidenția o discretă fibroză reticulinică, evidențiată prin colorare argentică (în stadiile precoce) sau o fibroză colagenică severă, care înlocuiește măduva hematogenă (în stadiile avansate).

4. Stadiile citogenetice

- anomalii cromozomiale: cromozomii 7, 8, 9 ;
- absența cromozomului Philadelphia.

5. **Radiografia osoasă** evidențiază osteoscleroza oaselor late și lungi.

▪ **Evoluția** bolii este cronică, fiind marcată de complicațiile hipertensiunii portale și susceptibilității la infecție, foarte rar putându-se transforma în leucemie acută mieloidă.

▪ **Complicații:**

- Hipertensiunea portală (ascită, HDS);
- Infecții.
- Leucemie acută mieloidă.

▪ **Diagnostic pozitiv:**

1. **Splenomegalie** moderată/**gigantă** (90%).
2. **Hepatomegalie** (60%) ± simptome ale HTP (10% icter și ascită).
3. Adenomegalie (10 - 30%).
4. Astenie, anorexie, cașexie, febră.
5. **Anemie, reacție leucoeritroblastică; trombocite gigante.**
6. **Puncție sternală „albă“.**

4. LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ

► **Definiție:**

Leucemia granulocitară cronică (LGC) este un sindrom mieloproliferativ cronic caracterizat prin:

- proliferarea clonală a celulei stem multipotente medulare, care are ca rezultat **producția crescută a granulocitelor;**
- **prezența cromozomului Philadelphia (Ph).**

► **Caracteristici esențiale:**

- **creșterea exagerată a numărului de leucocite;**
- **devierea „continuă“ la stânga a seriei mieloide, cu procent mic de promielocite și blaști;**
- **prezența cromozomului Philadelphia sau a genei bcr - abl.**

► **Clinic**

- **Debutul** poate fi *asimptomatic* sau *insidios* la adulți, cu vârstă de aproximativ 40 ani, când boala este descoperită întâmplător, cu ocazia efectuării unei **hemograme** sau a unui examen clinic obiectiv, când se descoperă o **splenomegalie**.

- **Stare:**

Subiectiv

- Manifestări datorate **stării hipercatabolice**: astenie, inapetență, scădere ponderală, **durere osoasă**.
- Manifestări datorate **splenomegaliei**: jenă în hipocondrul stâng.
- Manifestări datorate **leucoclaziei**: amețeală, tulburări vizuale, priapism, dispnee, dureri osoase.
- Manifestări datorate **hiperproducției de acid uric**: atacuri de gută și colică renală.

► **Obiectiv**

- **Paloare**.
- **Durere osoasă spontană/provocată** (percuția sternului - „țipătul sternului“).
- **Splenomegalie importantă, uneori gradul V, uneori dureroasă**.
- **Hepatomegalie** ($\pm$).

► **Paraclinic**

1. Hemograma

- număr **foarte mare al leucocitelor: 10.000 - 1.000.000** (aproximativ 150.000 - 300.000/mm³), cu **deviere „continuă“ la stânga a formulei leucocitare**, până la stadiul de mieloblast (< 5%). Pot fi prezente bazofilia și eozinofilia.
- **hemoglobină**: normală/**scăzută**, anemia este normocromă și normocitară.
- **trombocite**: număr normal/crescut (50%), cu trombocite normale sau rareori mari.

2. Medulograma

- examenul măduvei osoase evidențiază o **măduvă**:
 - **hipercelulară, cu hiperplazia seriei mieloide**
 - creșterea fibrelor de collagen și reticulare.
 - mieloblaștii sunt < 5% din celulele medulare.
 - procentele de eozinofile și bazofile sunt crescute.
 - raportul seria mieloidă/eritroidă = 15:1 → 20:1.
 - **seria eritroidă este de regulă deprimată** (↓).
 - seria megakariocitară este amplificată (↑).

3. Teste biochimice

- creșterea vitaminei B₁₂, transcobalaminei III, LDH
- acid uric crescut;
- LDH crescut.
- fosfataza alcalină leucocitară (**FAL**) **este scăzută** ↓*

4. Teste citogenetice

- **Cromozomul Ph*** (translocția brațului scurt al cromozomului 22 pe brațul lung al cromozomului 9 în vecinătatea genei abl) este prezent.

► Evoluție:

După o perioadă de evoluție variabilă, boala dezvoltă o transformare blastică sau o metamorfoză blastică sau „faza moderată a bolii”.

Criteriile de recunoaștere a „transformării blastice” a LGC sunt:

► Clinice:

- **febră** (37,5 - 38°C) mai mult de 5 zile (febră de cauză infecțioasă), scădere ponderală (>10% Gc)
- **durere osoasă**
- **transpirații profuze**
- **accentuarea palorii.**

► Paraclinice

- **Creșterea procentului de mieloblaști și promielocite în sângele periferic.**
- **Bazofilie > 20%.**
- **Anemie: Hb < 10 g%.**
- **Trombocitopenie < 80.000/mm³.**
- **Creșterea splinei și a ficatului în ciuda tratamentului citostatic.**

B. SINDROAMELE MIELODISPLAZICE (SMD)

SMD reprezintă grupul de afecțiuni ale celulelor stem hematopoietice caracterizate prin **anomalii de maturare celulară** (displazie) pe una sau mai multe linii mieloid.

Ca urmare, deși celulele mieloid medulare se multiplică, **ele nu trec în sângele periferic** și se distrug intramedular, ceea ce are drept consecință **apariția în sânge a: anemiei, trombocitopeniei și neutropeniei (eritropoieză inefficientă).**

Clasificarea: SMD se pot clasifica în:

- Anemia refractară (fără exces de blaști) cu sau fără sideroblaști inelari,
- Anemia refractară cu exces de blaști (5-19% blaști)
- Anemia refractară cu exces de blaști în transformare (20-29% blaști)
- Leucemia cronică mielomonocitară (monocite $\geq 1000/\text{mmc}$).

Caractere esențiale:

- **Măduvă osoasă hiper celulară**
- **Citopenie în sângele periferic**
- **Anomalii morfologice pe 2 sau mai multe linii celulare hematopoietice.**

Clinic

Debutul este insidios, în jurul vârstei de 60 ani, cu manifestări de tip: **sindrom anemic, infecțios sau hemoragipar.**

În *perioada de stare* pacientul acuză fatigabilitate, infecții și sângerări.

Obiectiv se constată: **paloare, sângerări cutaneo-mucoase și splenomegalie.**

Paraclinic

Hemograma evidențiază:

- **anemie moderată sau severă**, normocromă, normocitară sau macrocitară (realizând megaloblastoză), **hiporegenerativă**, cu sau fără megaloblaști;
- **numărul de leucocite** este normal sau **scăzut**, frecvent însoțindu-se de **neutropenie**, granulocitele putând prezenta anomalii morfologice cum ar fi nucleii bilobați, **devierea la stânga a formulei leucocitare**, cu apariția promielocitelor și blaștilor în procent mic;
- **numărul de trombocite** este normal sau **scăzut**, acestea putând prezenta și modificări morfologice (**hipogranulație**).

Medulograma arată o măduvă hipercelulară cu:

- **hiperplazie eritroidă** cu semne de eritropoieză anormală (celule megaloblastice, nucleii înmuguriți, precursori multinucleți, sideroblaști inelari la colorația cu albastru de Prusia);
- **devierea seriei mieloide hiperplaziate la stânga**, cu procente crescute ale blaștilor, **deficit de granule la nivelul leucocitelor**;
- prezența **megaacariocitelor pitice cu nucleu unilobat**.

Evoluția

SMD are o evoluție nefavorabilă, bolnavii decedând prin hemoragii și infecții.

Riscul de transformare în leucemie mieloidă acută variază în funcție de forma clinică.

C. LEUCEMIILE ACUTE (LA)

Leuceмиile acute reprezintă **proliferarea clonală a celulelor precursorae hematopoietice** (mieloide sau limfoide), care își **pierd capacitatea de maturare și diferențiere**, ceea ce are ca rezultate:

- înlocuirea elementelor celulare medulare normale cu **celule maligne**,
- **trecerea în sângele periferic** a acestor celule și
- **infiltrarea altor organe** (ficat, splină, ganglioni, piele, gingii, sistem nervos central, testicule).

Etiologia

În apariția leucemiei acute sunt implicați:

- factori genetici,
- factori de mediu (iradierea, substanțele chimice: citostaticele, petrolul, pesticidele, coloranții, virusurile: HTLV-1: izolat la pacienții cu limfom cu limfocite T).

Clasificarea

După celula de origine:

LA mieloblastice

LA limfoblastice

După alte criterii (morfologice, imunofenotipice, citochimice) fiecare din cele două tipuri de LA pot fi clasificate în:

LA limfoblastică se caracterizează prin prezența **limfoblaștilor** în sângele periferic.

LA limfoblastică, care după criteriul morfologic poate fi:

Curs 7

LAL 1 (cu celule mici, cu membrană nucleară regulată, nucleol mic)

LAL 2 (cu celule mari, cu raport nucleu/citoplasmă redus, cu 1 sau mai mulți nucleoli)

LAL 3 (cu celule mari, cu nucleu mari, veziculari, bazofili și citoplasmă vacuolară);

LA limfoblastică, după criteriul imunofenotipic poate fi:

LAL cu limfocite B

LAL cu limfocite T.

LA mieloblastică se caracterizează prin prezența **mieloblaștilor**, care conțin **corpui Auer** (incluziuni citoplasmatic eozinofilice cu aspect de bastonaș), în **sângele periferic**. Din punct de vedere morfologic și biochimic se împart în:

LAM 1 (LAM nediferențiată)

LAM 2 (LAM cu blaști bine diferențiați)

LAM 3 (leucemie promielocitară acută)

LAM 4 (leucemie mielomonocitară acută)

LAM 5 (leucemie monoblastică acută)

LAM 6 (eritroleucemie)

LAM 7 (leucemie megacarioblastică).

Caracterele clinice comune ale leucemiilor acute

Manifestările clinice sunt consecința

- **absenței din sânge a celulelor normale** datorită insuficienței medulare și
- **acumulării blaștilor** în toate țesuturile.

Debutul este insidios, pe parcursul a 2-3 luni instalându-se manifestările:

- **sindromului hipercatabolic** (febră, astenie, inapetență, scădere ponderală, atrofie musculară) și
- **insuficienței medulare cantitative care** se manifestă prin: sindrom anemic (astenie, amețeală), sindrom infecțios (febră, infecții: cutanate, pulmonare, urinare și genitale) și sindrom hemoragipar (echimoze, purpură trombocitopenică, epistaxis).

În **perioada de stare** pe lângă manifestările de debut întâlnim manifestări ale:

- **infiltrării organelor hematopoietice**: măduva osoasă (durere osoasă prin infiltrare sau infarctizare osoasă), hepatomegalie (LAM) sau **limfopoietice**: poladenopatie și splenomagalie (LAL).

- **infiltrarea structurilor anatomice și viscerale** are drept consecințe apariția de:

- Macule, papule, vezicule, leziuni infecțioase;
- Hipertrofie gingivală (LAM) sau hipertrofie amigdaliană (LAL);
- Durere și tumefacție articulară;
- Infiltrate pulmonare manifestate prin tuse și hemoptizii;
- Colecții lichidiene hemoragice pleuropulmonare;
- Infiltrate miocardice răspunzătoare de tulburări de ritm și de conducere și insuficiență cardiacă congestivă;
- Infiltrate leucemice renale, obstrucție ureterală prin calculi, infecții renale sau complicații renale;
- Infiltrate testiculare (LAL) responsabile de recăderile după chimioterapie;

- Infiltrarea meningelui: cu manifestări de meningism (LAL); afectarea rădăcinii nervilor spinali sau cranieni manifestate prin paralizii periferice sau centrale.

Forme clinice

A. Leucemia acută limfoblastică

Clinic

Subiectiv:

- astenie fizică**, amețeală, paloare;
- sângerări** moderate la nivelul **mucoaselor și tegumentelor** datorită trombocitopeniei;
- infecții** otice, faringoamigdalite pultacee sau necrotice, pneumonii rezistente la antibiotice;
- durere osoasă** spontană sau provocată prin percuție cu sau fără **artralгии** rebele;
- durere abdominală** cu sau fără vărsături (adenopatii abdominale);
- cefalee** și vărsături „centrale” (meningism).

Obiectiv:

- paloare** medie sau severă;
- echimoze** și peteșii spontane, epistaxis sever sau hemoragie digestivă superioară (HDS);
- adenopatii superficiale și profunde** (40-50%) cu sau fără sindrom de venă cavă superioară;
- hipertrofie amigdaliană; splenomegalie** (66%).

Paraclinic

Hemograma arată:

- **anemie severă**, hipo- sau aregenerativă;
- **leucocite crescute** sau normale sau scăzute, cu eozinofilie și **limfocitoză** cu **limfoblaști periferici**. În funcție de aspectul morfologic al limfoblaștilor deosebim 3 tipuri de LAL, conform sistemului de clasificare FAB (franco-american-britanică): LAL 1, LAL 2 și LAL 3.
- **numărul de trombocite** poate fi normal sau **scăzut**, trombocitopenia însoțindu-se și de anomalii morfologice sau funcționale.

Medulograma indică:

- o **infiltrare monomorfă cu limfoblaști a măduvei osoase**, care ating procente între 30-95% și
- înlocuirea celulelor stem hematopoietice normale cu limfoblaști.

Analizele biochimice arată:

- **hiperuricemie** (generată de turnover-ul rapid al celulelor neoplazice și accentuată de dehidratare, acidoză și tratamentul citostatic);
- **hipokaliemie** (datorită defectelor de concentrare tubulară);
- **hiperkaliemie, hipocalcemie și hiperfosfatemie** (sindrom de liză tumorală consecutiv inițierii tratamentului citostatic).

Imunofenotiparea limfoblaștilor permite deosebirea următoarelor forme imunologice de LAL: cu limfoblast B timpuriu; cu limfoblast pre-B; cu limfocit de tranziție;

Cu limfoblast B; cu limfoblast T; cu limfoblast nul.

Radiografia toracică evidențiază tumori mediastinale (tumori timice).

B. Leucemie acută mieloblastică

Clinic

Subiectiv

Debutul poate fi:

- *Nespecific*: cu manifestări ale **anemiei** (astenie, paloare), sindromului infecțios (febră), trombocitopeniei (sângerări cutaneo-mucoase);
- *Agresiv* (50%): cu **sindrom hemoragic sever** (echimoze spontane, peteșii, epistaxisuri, bule hemoragice bucale) pe fondul unei **infecții** (pulmonare, bucale), severe (febră mare);
- *Inocent* (asimptomatic): prin **descoperirea mieloblaștilor** pe o hemogramă efectuată de rutină;
- *Neurologic* (datorită fenomenului de **leucostază**): cu stupoare, comă sau deces prin accident vascular cerebral.

Obiectiv:

- paloare** medie sau severă cu sau fără infiltrate cutanate mici (**leucemide**: noduli subcutanați, violaceu-închis, dureroși);
- **peteșii**/echimoze spontane;
- **durere osoasă** la percuția sternului, coastelor, tibiilor; hipertrofie gingivală dureroasă și sau/gingivite (semne caracteristice LAM);
- **lipsa adenopatiilor și hepato-splenomagaliei**.

Paraclinic

Hemograma:

- anemie moderată sau severă** ($Ht=25-35\%$), hipo/aregenerativă, uneori cu aspect de anemie hemolitică microangiopatică (schizocite);
- număr de leucocite moderat sau foarte mult crescut**, normal sau scăzut, cu neutropenie ($1000/mm^3$), cu mieloblaști (3-95%); 5-10% din pacienți nu au mieloblaști în sângele periferic, puncția medulară stabilind diagnosticul; **hiatusul leucemic** este prezent și ajută la deosebirea de leucemia granulocitară cronică; **mieloblaștii** sunt celule tinere, mononucleare, care conțin **corpui Auer**;
- trombocitopenia** este prezentă de la început și se însoțește de anomalii morfo-funcționale ale trombocitelor periferice.

Medulograma

Medulograma arată **măduvă hipercelulară**, cu infiltrare monomorfă cu **mieloblaști** (30 - 95%). Dacă numărul mieloblaștilor medulari este sub 30%, atunci în periferie există mieloblaști peste 30%.

Dacă puncția medulară este albă, este necesară biopsia osoasă.

Aspectul citochimic al celulelor blastice poate arăta:

- reacție pozitivă cu mieloperoxidază (LAM1-LAM6)
- reacție Sudan pozitivă (mieloblaști)
- reacție pozitivă cu cloracetat-esterază (monoblaști: LAM4-LAM5)
- reacție pozitivă cu PAS (LAM6).

Curs 7

Testele citogenetice pot evidenția:

Translocația cromozomială a cr 15 și 17 (LAM3)

Pseudodiploidia

Trisomie (cr 8); monosomie (5q; 7q)

Translocații cromozomiale: t (8:21), t (9:11), t (9:22).

Testele biochimice pot arăta:

hiperuricemie;

creșterea LDH-ului serice;

hipo- sau hiperpotasemie;

hipo- sau hiperpotasemie;

hipofibrinogenemie, hipoprotrombinemie, prezența PDF-urilor și D-dimerilor (LAM3; LAM4; LAM5).