

LEUCEMIILE ACUTE

Leucemiile acute sunt boli neoplazice caracterizate prin proliferarea necontrolată a unor celule hematopoietice imature, inițial în măduva osoasă, ulterior acestea apar și în sângele circulant și infiltrează și alte organe ca ganglionii limfatici, splina, ficatul, pielea, gingiile, sistemul nervos central și alte viscere.

Proliferarea celulelor leucemice în măduva osoasă va suprima hematopoieza normală, cu scăderea numărului de hematii, granulocite și trombocite. Consecința acestei modificări: apare anemia aregenerativă, riscul infecțiilor prin granulocitopenie și sindromul hemoragipar, cele trei elemente clinice caracteristice leucemiilor acute.

Etiologia leucemiilor acute nu este cunoscută, fiind posibilă intervenția unor factori genetici, de mediu (radiații ionizante, produse chimice) sau infecții virale.

În funcție de aspectul morfologic și de caracteristicile imunofenotipice și citochimice leucemiile acute se împart în *limfocitare* și *mielogene*. Caracteristica acestor celule neoplazice din leucemiile acute este defectul de maturare dincolo de limfoblast și de mieloblast sau promielocit în cele mielogene.

Leucemiile acute

- *Leucemia acută limfoblastică* îmbracă trei subtipuri morfologice conform clasificării FAB (Franco-American-Britanică):
 - L₁: celule mici și omogene, cu membrana nucleară regulată și nucleol mic;
 - L₂: celule mari, cu un raport nucleo-citoplasmatic scăzut, polimorfism remarcabil și tipic, cu unul sau mai mulți nucleoli;
 - L₃: celule cu nucleu veziculari mari, bazofili și adesea citoplasma vacuolată.

Leucemiile acute

Clasificarea FAB leucemii acute mieloide

- M0: leucemia acuta nediferentiata
- M1: leucemia acuta mieloida cu diferentiere minima
- M2: leucemia acuta mieloblastica
- M3: leucemia acuta promielocitara
- M4: leucemia acuta mielomonocitara
- M5: leucemia acuta monocitara
- M6: eritroleucemia
- M7: leucemia acuta megacariocitara

LEUCEMIILE ACUTE - Tablou clinic

■ *Tabloul clinic* este asemănător în toate leucemiile acute, majoritatea cazurilor având un debut recent, în ultimele trei luni.

***Anemie**, bolnavii fiind palizi, obosiți, cu dispnee la efort și tahicardie.

***Sângerările** reprezintă o problemă majoră în leucemiile acute, fiind date în special de trombocitopenie, la care se adaugă uneori și disfuncții trombocitare. Leziuni peteșiale și echimotice apar atât pe piele, cât și pe mucoase, în special în gură, la nivelul tubului digestiv și pe conjunctiva oculară. Epistaxisul, hemoragiile genitourinare sau bronhopulmonare apar în formele constituite de boală, dar cele mai grave sunt la nivelul sistemului nervos.

***Infecțiile** reprezintă complicații universale în leucemiile acute, riscul crescând când granulocitele scad sub 500. Cele mai frecvente sunt infecțiile cutanate, bucale, pulmonare, urinare și perirectale, flora implicată fiind de obicei foarte agresivă. Uneori apar diseminări septicemice, dificil de sesizat la un bolnav febril prin procesul neoplazic.

LEUCEMIILE ACUTE - Tablou clinic

****Manifestările extramedulare*** apar prin infiltrația cu blaști leucemici în diverse organe.

- Pe piele pot apărea leziuni nespecifice de tipul macule, papule și vezicule, în afara celor infecțioase.
- *Hepatomegalia și splenomegalia* sunt date de infiltrația leucemică, fiind prezente la majoritatea cazurilor de leucemie acută limfoblastică și mai rar în L. mieloblastică.
- *Limfadenopatia* este prezentă în leucemiile acute limfoblastice, uneori și cu localizări profunde.
- *Afectarea testiculară* este mai frecventă în formele limfoblastice, având rol în recăderile după tratament.
- *Afectarea renală* poate fi dată de infiltrația leucemică, de obstrucția ureterală prin calculi de acid uric, prin infecții sau complicații hemoragice.
- Celulele neoplazice pot infiltra spațiul arachnoidian, producând *meningite leucemice* sau direct creierul sau măduva spinării. Primele semne sunt cefaleea, vărsăturile, paralizările de nervi cranieni și alterarea stării de conștiență.
- *Durerile osoase și articulare* sunt frecvente, dar rar apar manifestări de tip artritice.
- *Infiltrațiile parenchimotoase pulmonare*, vizibile radiologic, sunt responsabile de tusea și hemoptiziile prezentate de bolnavi.
- Frecvent apar *colecții lichidiene hemoragice pleuropericardice* sau tulburări de ritm prin afectare miocardică.

LEUCEMIILE ACUTE

■ **Hemograma**

- *Anemie, cu reticulocitoza foarte scăzută, semn că măduva este hipo- sau aregenerativă. Morfologia eritocitară nu este modificată caracteristic, existând variații în dimensiuni și poichilocitoză.
- *Trombocitopenia este prezentă din stadiile inițiale, având evoluție progresivă. În afară de defectul de producție, trombocitele prezintă frecvent și anomalii funcționale sau morfologice.
- *Numărul total de leucocite poate fi crescut, normal sau scăzut, dar pe oricare variantă atrage atenția neutropenia în valoare absolută ($<1000/\text{mmc}$). Din numărul total de leucocite, 3% până la 95% sunt blaști leucemici, cu morfologia caracteristică tipului de leucemie acută. Prezența acestora în periferie din fazele inițiale ale bolii nu reprezintă regula, motiv pentru care medulograma este obligatorie.
- *Hiatusul leucemic – absența formelor intermediare între elementul tânăr care proliferază și elementul matur.

■ **Medulograma**

- *blaștii leucemici, care ajung să reprezinte chiar 95% din celulele medulare. Liniile celulare normale sunt practic suprimate explicând pancitopenia periferică. Pentru detalierea diagnosticului acești blaști leucemici sunt analizați citogenetic și imunohistochimic, sau se fac culturi celulare din măduvă.

- Sindroame mieloproliferative
- Sindroame limfoproliferative
- Semiologia sindroamelor hemoragice de cauză trombocitară
- Semiologia tulburărilor de coagulare

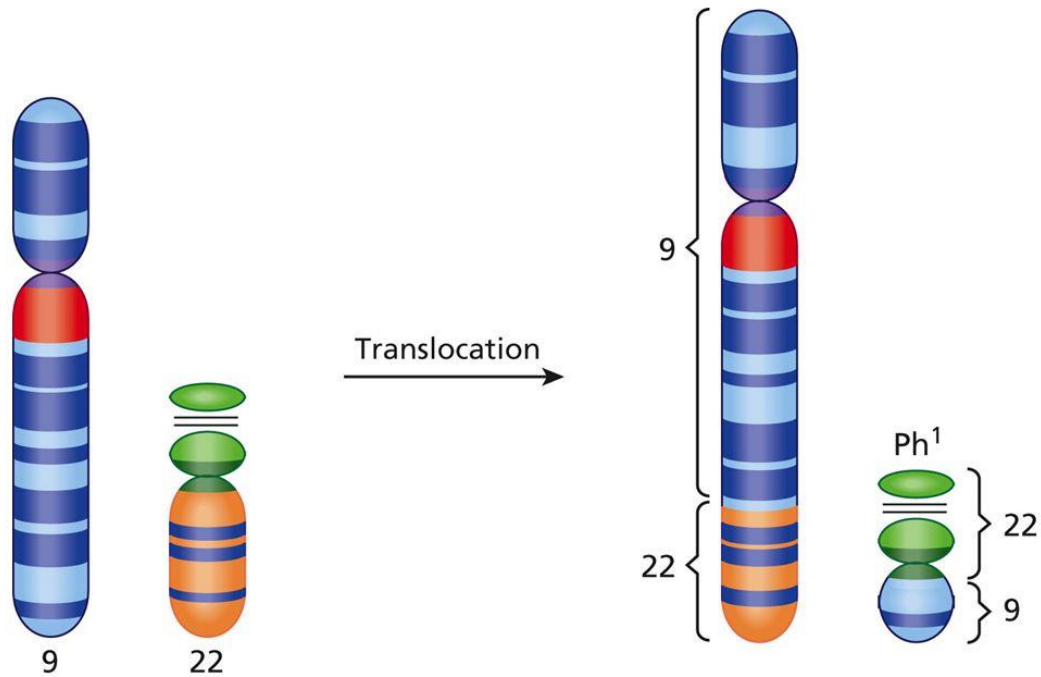
SINDROAME MIELOPROLIFERATIVE

- Sindroamele mieloproliferative – familie de afecțiuni caracterizate prin creșterea producției de celule sanguine printr-o anomalie care afectează celulele stem hematopoietice.
- Fac parte:
 - leucemia mieloidă cronică (LMC)
 - policitemia vera (PV)
 - metaplazia mieloidă cu mielofibroză (MMM)
 - trombocitemia esențială (TE)
- Evoluția acestor afecțiuni este cronică, dar în final apare o fază agresivă sau o leucemie acută.

Leucemia mieloidă cronică (LMC)

- Leucemia mieloidă cronică – perturbarea clonală a celulelor stem caracterizată printr-o **mielopoieză exagerată și prezența cromozomului Philadelphia (Ph)**. Cromozomul Philadelphia rezultă dintr-o translocatie de ADN între cromozomii 9 și 22, apărând o genă de fuziune. Boala apare la orice vârstă, dar incidența maximă este între 45-50 de ani.

Philadelphia Chromosome



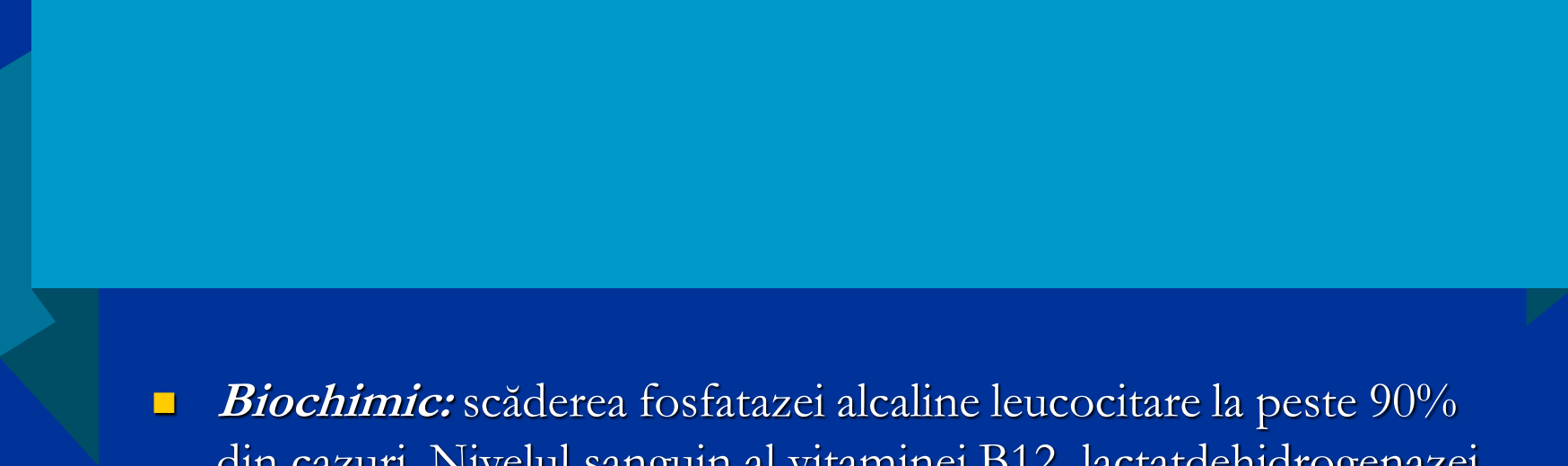
- Debut: mulți pacienți sunt asimptomatici; se descoperă cu ocazia efectuării unei hemograme sau a unui examen clinic general de rutină (splenomegalia).
- În perioada de evoluție: stare de oboseală, pierdere ponderală. Datorită creșterii acidului uric în sânge pot apare colici renale litiazice sau artrite acute gutoase. Uneori apar dureri în hipocondrul stâng, cu iradiere ascendentă, datorită infarctelor splenice.
- În stadii avansate se adaugă febra, durerile osoase, cefaleea, trombozele și hemoragiile digestive.
- Semnul evocator este reprezentat de splenomegalie, care ajunge la dimensiuni importante, frecvent până la creasta iliacă. Hepatomegalia este puțin importantă. În faza finală apare criza blastică cu tablou de tip leucemie acută.

Hemograma

- permite susținerea diagnosticului și urmărirea evoluției bolii. Creșterea numărului de leucocite se situează între 10.000/mm³ și chiar 1.000.000/mm³.
- În formula leucocitară predomină neutrofilele, cu deviere la stânga a formulei, chiar până la mieloblast, care rămâne însă sub 3%. Între formele tinere și adulte maturarea se desfășoară normal, fără „hiatusul leucemic” caracteristic leucemiilor acute. Cresc și eozinofilele și bazofilele, care reprezintă markeri suplimentari pentru diagnostic.
- Hemoglobina se situează în jurul a 11 g/dl, anemia fiind normocitară și normocromă.
- La mai mult de jumătate din cazuri apare o hipertrombocitoză, de obicei peste 450.000/mm³.

Măduva osoasă

- hiperplazia importantă a seriei mieloide, cu creșterea fibrelor de collagen și de reticulină. Raportul mieloid/eritroid este de aproximativ 15:1 până la 20:1. Pe mielogramă, mieloblaștii sunt sub 5%, cu toată filiația spre neutrofilul adult nemodificată.
- Procentul eozinofilelor și bazofilelor este crescut, similar cu aspectul din sângele periferic.
- Eritropoieza este de obicei deprimată și megacariopoieza amplificată.

- 
- **Biochimic:** scăderea fosfatazei alcaline leucocitare la peste 90% din cazuri. Nivelul sanguin al vitaminei B12, lactatdehidrogenazei și acidului uric sunt crescute.
 - Intrarea în faza de evoluție accelerată este anunțată de creșterea procentului de mieloblaști și promielocite, ca și a bazofilelor, cu accentuarea anemiei și apariția trombocitopeniei. Aceste modificări apar atât în sânge, cât și pe mielogramă, frecvent asociate cu creșterea dimensiunilor splinei și alterarea stării generale.

Policitemia vera

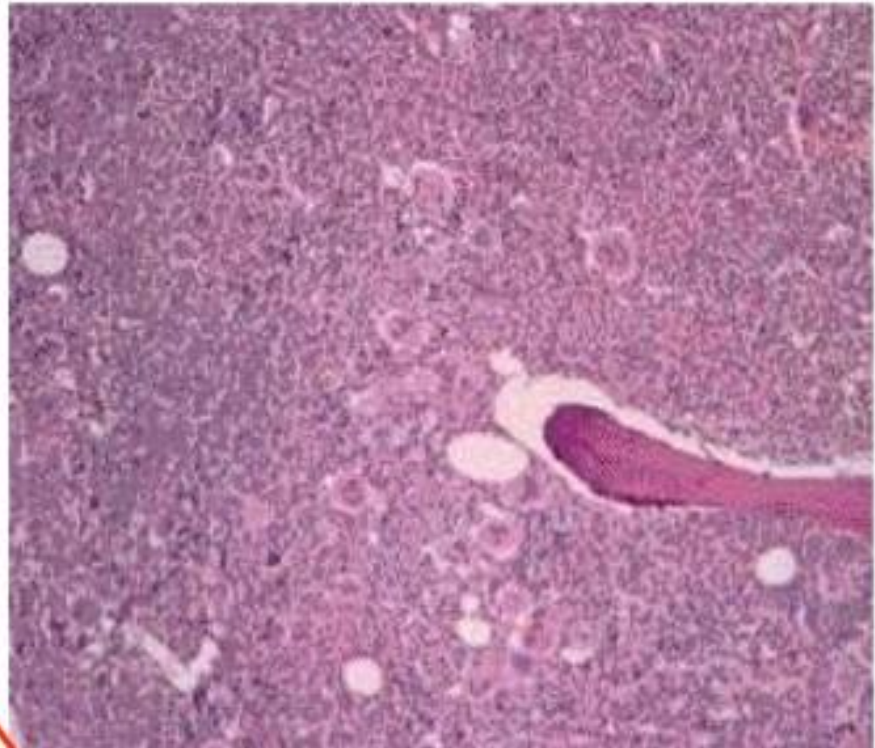
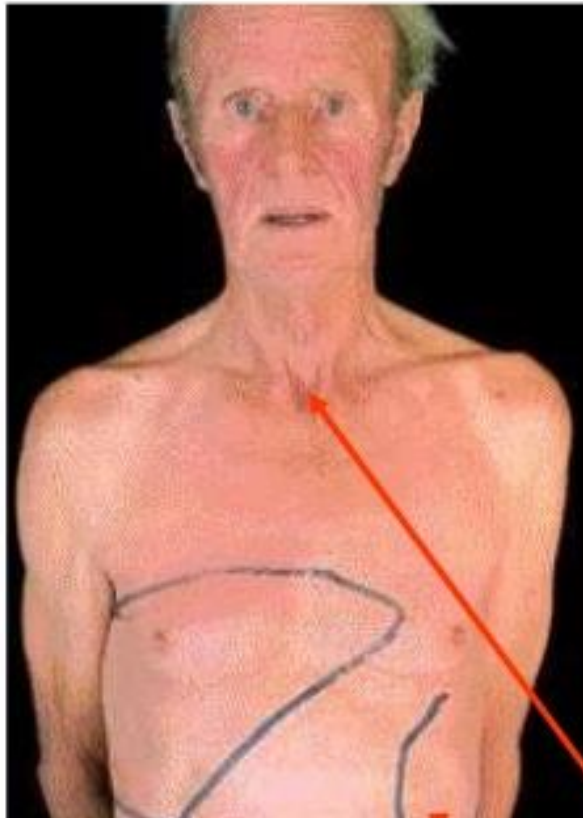
- Policitemia vera (boala Vaquez – 1892), este o afecțiune hematologică malignă caracterizată prin proliferarea excesivă a elementelor medulare eritroide, mieloide și megacariocitare, cu creșterea în sânge a masei eritrocitare, asociată frecvent și cu creșterea granulocitelor și trombocitelor.
- După o evoluție cronică lungă, boala intră într-o fază finală în care apar citopenii sanguine, mielofibroză sau transformarea într-o leucemie acută.
- Boala este caracteristică adultului, incidența maximă fiind în jurul vârstei de 60 de ani.

- 
- Debutul este insidios, cu cefalee, vertij, tinitus, încețoșarea vederii și fosfene, manifestări atribuite creșterii vâscozității sanguine și hipervolemiei.
 - Complicațiile trombotice sunt frecvente, atât în sistemul arterial, cât și în cel venos, dar și epistaxisul și hemoragiile digestive superioare, cu sau fără ulcer gastroduodenal.
 - Pruritul tegumentar, aquagenic, pare dat de creșterea eliberării de histamină din bazofilele înmulțite numeric.

- 
- La examenul fizic: **facies pletoric**, tegumentele și mucoasele fiind intens colorate în roșu, chiar cu nuanță ușor cianotică.
 - Turgescența venelor conjunctivale și retiniene și hipertensiunea arterială moderată sunt observate frecvent
 - Semnul major rămâne splenomegalia, uneori însoțită de o hepatomegalie moderată.



Polycythemia Rubra Vera (PV)



Hemograma

- creșterea importantă a hemoglobinei, hematocritului și numărului de hematii. Hematiile sunt moderat hipocrome și microcitare, sugerând un deficit de fier în cadrul hematopoiezei excesive.
- Majoritatea cazurilor cu policitemia vera au numărul crescut de granulocite în sângele periferic, leucocitoza depășind 12.000/mm³. Devierea la stânga a formulei merge până la mielocite și metamielocite, adăugându-se la două treimi din cazuri și bazofilia. Numărul trombocitelor este crescut, uneori depășind 1.000.000/mm³.

Măduva osoasă

- este foarte bogată, pe toate cele trei linii celulare, cu un raport granulo-eritocitar normal. Pe acest fond se observă și o mielofibroză, dovada faptului că face parte din sindroamele mieloproliferative.
- Studiile de citogenetică descoperă frecvent anomalii cromozomiale, spre exemplu trisomia cromozomilor 8 și 9 sau pierderea cromozomului 7 sau doar a brațului lung.

- 
- Evoluția este presărată cu frecvente accidente trombotice arteriale sau venoase și hemoragii digestive superioare produse în special pe ulcere. După mai mulți ani boala poate dezvolta o mielofibroză sau trece într-o fază proliferativă de tip leucemie acută.

Metaplazia mieloidă cu mielofibroză – MMM

- MMM – sindrom caracterizat prin proliferarea excesivă a fibroblaștilor și depunerea de collagen în măduvă, alături de metaplazia mieloidă în organe ca splina, ficatul și ganglionii limfatici.
- Prima manifestare clinică este apariția hepatosplenomegaliei progresive, însoțită de modificări sanguine leucoeritroblastice. Paralel însă apare mielofibroza, fără să existe o proporționalitate perfectă cu metaplazia mieloidă extramedulară.

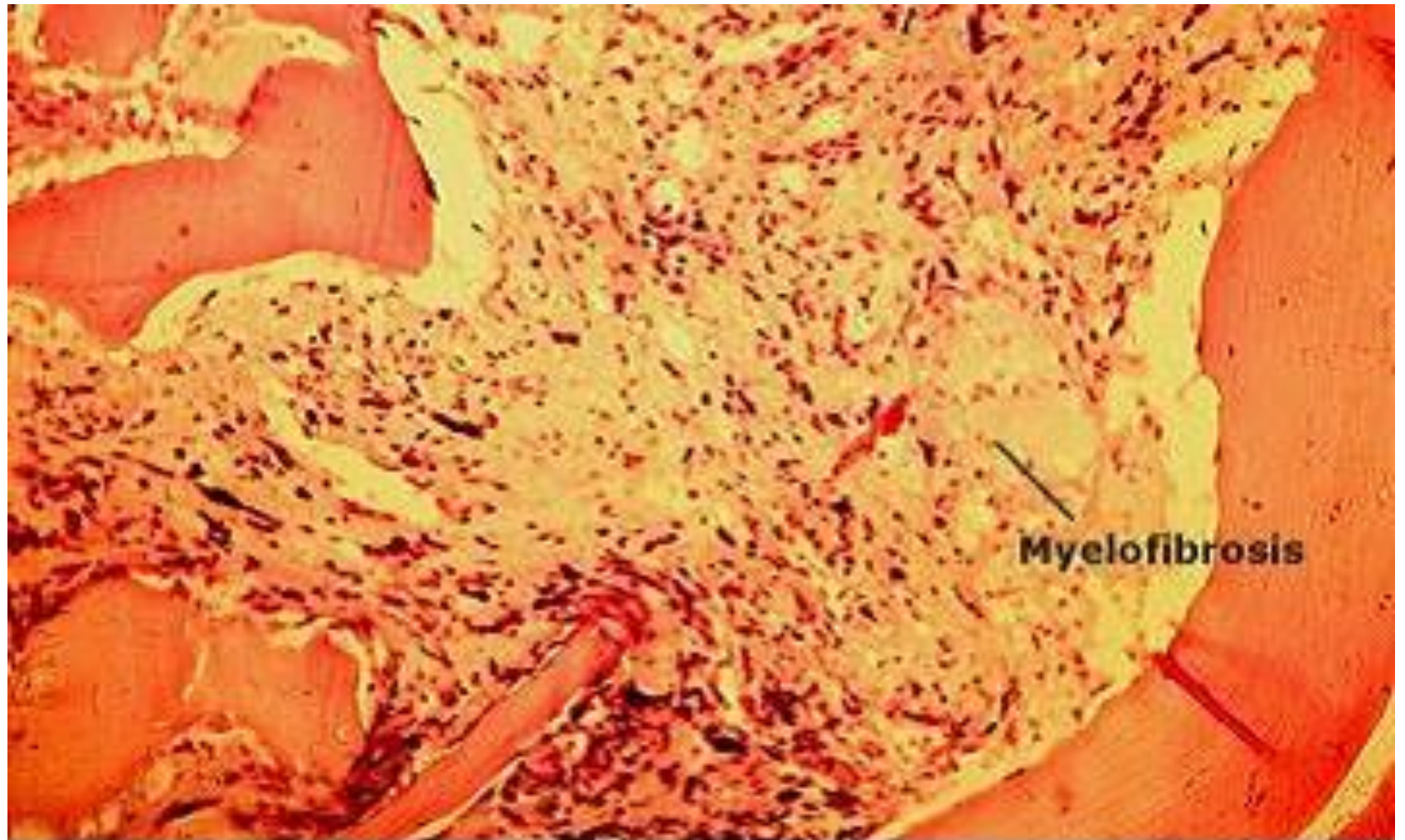
- 
- Boala apare la adult sau vârstnic, insidios, cu o anemie aparent inexplicabilă.
 - La examenul obiectiv se descoperă hepatosplenomegalie. În evoluție splenomegalia ajunge la dimensiuni importante, putând ocupa jumătatea stângă a abdomenului.
 - Hepatomegalia devine dură, neregulată, cu aspect de ciroză hipertrofică cu hipertensiune portală, ascita și icter.
 - Rar sunt prezente durerile osoase și artropatiile gutoase, ca și mărirea ganglionilor limfatici.
 - Țesutul hematopoietic extramedular, însoțit de o fibroză intensă, se poate dezvolta și în alte organe, spre exemplu rinichi, suprarenale, plămân, tub digestiv și piele.
 - Extinderea în spațiul intracranian și intraspinal determină apariția unor consecințe neurologice severe.



Hemograma

- Inițial: anemie moderată, normocitară și normocromă, cu o poikilocitoză discretă. Reticulocitoza este normală sau puțin crescută, dar sunt prezenți și câțiva normoblaști.
- Pe măsură ce boala progresează și splina se mărește, anemia se accentuează, cu anizocitoză, poikilocitoză și normoblastoză periferică, aspect tipic pentru diagnostic.
- Numărul leucocitelor se situează între 15.000-30.000/mm³. Imaturitatea granulocitelor în periferie este tipică, putând apare până la 10% blaști. Bazofilia este prezentă la multe cazuri, iar fosfataza alcalină leucocitară are valori normale sau crescute.
- Numărul trombocitelor este variabil, dar atrage atenția alterarea morfologică, cu megatrombocite și fragmente de megacariocite.

- Încercarea de a face puncție sternală este sortită eșecului, din cauza durității osului și a absenței sucului medular.
- Osteoscleroza este vizibilă și radiologic, fiind localizată în zonele osoase cu măduvă hematogenă. Pentru a pune în evidență histologic mielofibroza este necesară biopsia osoasă.
- Studiile citogenetice pun în evidență anomalii cromozomiale (trisomia cromozomilor 7, 8 și 9), dar nu apare cromozomul Philadelphia.
- Transformarea finală în leucemie acută este ocazională. Principalele probleme care apar în evoluție sunt legate de hipertensiunea portală și de sensibilitatea la infecții.



Trombocitemia esențială

- Afecțiune mieloproliferativă în care dereglarea are loc la nivelul celulei stem pluripotente, cu proliferare masivă la nivel megacariocitar.
- Boala este apanajul vârstelor cuprinse între 50-70 de ani, manifestările predominante fiind accidentele hemoragice sau/și trombotice.
- Unii pacienți prezintă diverse hemoragii după intervenții chirurgicale, epistaxis, hemoragii gastrointestinale și hemoptizii.
- Alte cazuri fac fenomene trombotice vasculare situate la extremități, pe coronare sau la nivelul sistemului nervos central. Ocluziile arteriale situate la degete determină frecvent gangrene, confundate frecvent cu cele aterosclerotice.
- În final boala suferă o transformare în leucemie acută, dar multe cazuri decedează înainte prin complicațiile hemoragice sau trombotice, cele mai grave fiind cele cerebrale și coronariene.

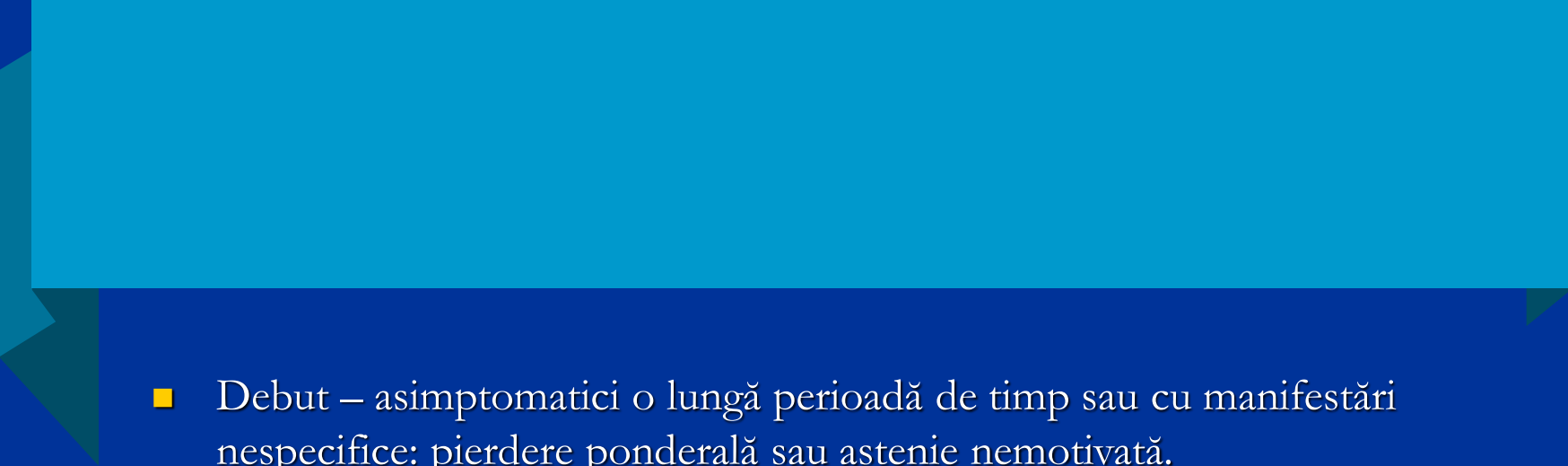
- *Hemograma* evidențiază încă din fazele inițiale hipertrombocitoza, care ajunge la valori importante, peste 1.000.000/mm³. Morfologia trombocitelor este modificată, cu forme mari și hipogranulare.
- Anemia și leucocitoza de însoțire sunt moderate.
- *Măduva* este bogată, cu hiperplazia seriei megacariocitare, dar cu anomalii morfologice. Megacariocitele sunt gigante, cu anomalii nucleare și grămezi de fragmente trombocitare. Unele cazuri au anomalii citogenetice, dar fără să existe unele caracteristice.
- Timpul de sângerare este adesea prelungit, concordant cu alterarea agregării trombocitare.

Sindrome limfoproliferativo



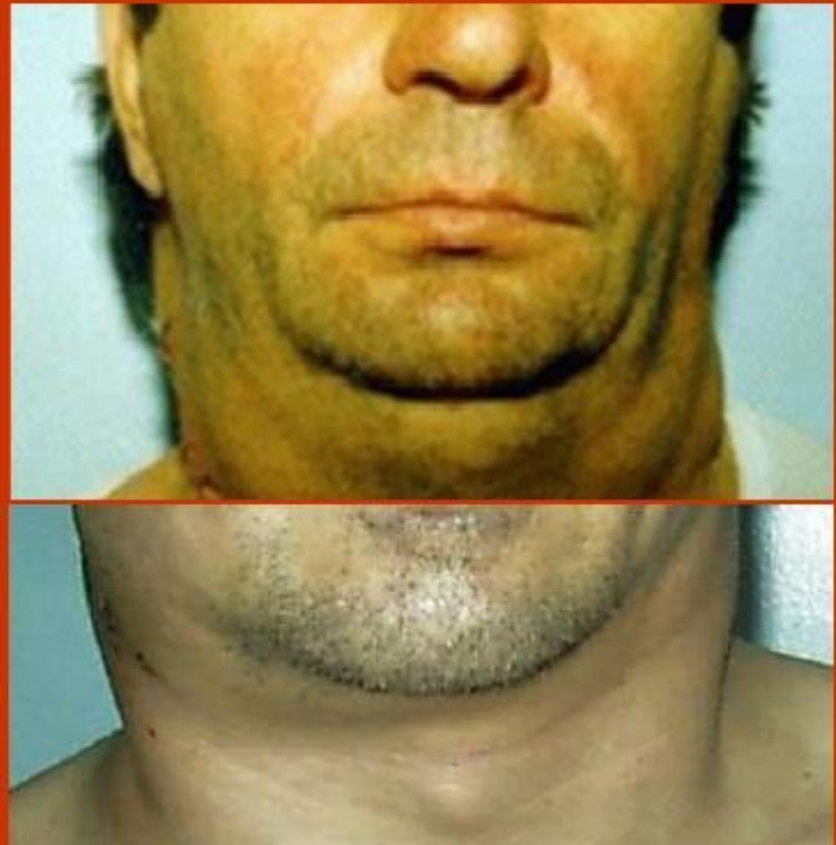
LEUCEMIA LIMFATICĂ CRONICĂ (LLC)

- LLC este un neoplasm caracterizat prin acumularea de limfocite monoclonale, cel mai frecvent B (peste 95% din cazuri) și mai rar T, în măduva osoasă, ganglioni limfatici, ficat, splină și în alte organe.
- Boala apare la vârstnici, cel mai des peste 60 de ani, cu o ușoară predominanță masculină.
- Etiologia bolii nu este cunoscută, dar se reține rolul posibil al radiațiilor ionizante, ierbicidelor, pesticidelor sau benzenului.
- Celulele LLC exprimă panantigenele B CD19, CD20 și CD24, iar la trei sferturi din cazuri antigenele CD21 și CD23. Monoclonalitatea celulelor B este demonstrată de predominanța lanțurilor kappa sau lambda.

- 
- Debut – asimptomatici o lungă perioadă de timp sau cu manifestări nespecifice: pierdere ponderală sau astenie nemotivată.
 - Apar semnele anemiei.
 - Semnul clinic major este **adenopatia**, care poate începe din regiunea cervicală, dar devine rapid generalizată. Inițial ganglionii sunt mobili, neaderenți, moi și cu dimensiuni diferite, dar cu timpul formează conglomerate ganglionare mari, vizibile. Aceste conglomerate ganglionare palpabile în toate regiunile sunt totuși relativ mobile și formate din ganglioni moi, cu vârste diferite.
 - Splenomegalia poate să apară încă de la început și crește în dimensiuni pe parcursul evoluției.

CLL – physical aspects

- Large, “soft”, non-compressive lymphadenopathy is typical of chronic lymphocytic leukemia (CLL).
- CLL may also be associated with micropolyadenopathy or lymphadenopathy may be absent.



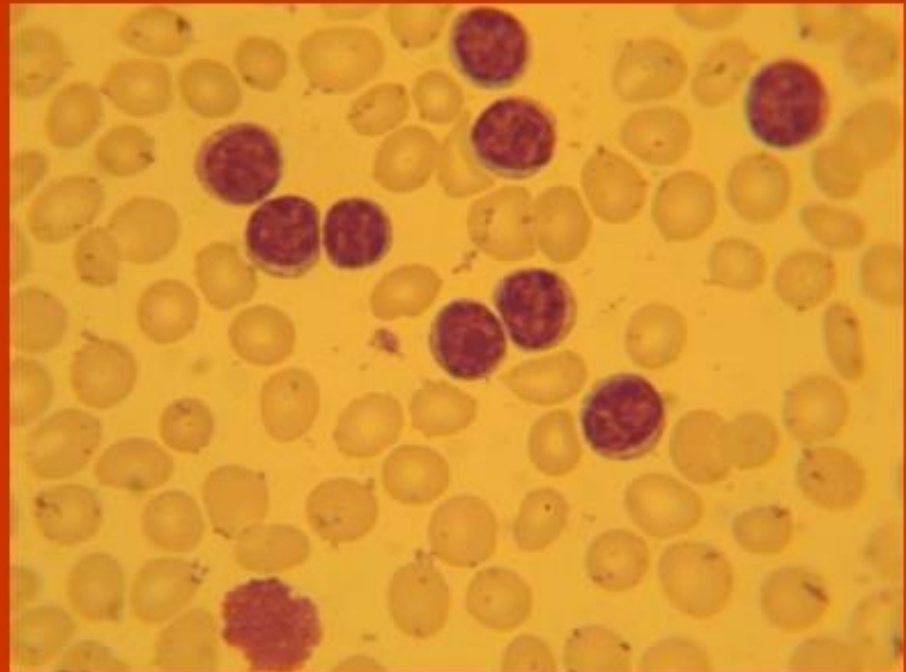
- 
- Hepatomegalia apare în timp, însoțită uneori de un sindrom de colestază clinic și biologic.
 - Adenopatiile profunde sunt de obicei necompresive, deși se palpează frecvent mase ganglionare abdominale.
 - Tardiv, apar infiltrații cutanate, pulmonare, pleurale, gastrointestinale și chiar oculare sau cardiace.
 - Infiltrația sistemului nervos central este rară, dar aici pot apare infecții datorită deprimării imunitare.
 - Uneori apar pleurezii sau ascite, care au un prognostic rezervat, ca și edemele membrelor prin obstrucție limfatică.

Hemograma

- Creșterea numărului de leucocite și de limfocite. Leucocitoza poate ajunge pe parcursul bolii la 500.000/mm³, cu limfocitoza situată între 40.000 și 150.000/mm³.
- Anemia și trombocitopenia sunt prezente în formele constituite de LLC, putând fi justificate prin infiltrație medulară sau mecanisme autoimune. Anemia hemolitică este frecvent cu anticorpi IgG care reacționează la cald, cu test Coombs pozitiv și reticulocitoză.
- La examenul microscopic limfocitele din LLC nu se deosebesc de cele normale, numai că uneori sunt mai friabile, pe lamă rămânând numai „umbre nucleare” descrise de Gumprecht.

CLL – cytological aspects

- High number of lymphocytes with a mature appearance on the peripheral smear of a CLL patient.
- “Shadow cells” of Gumprecht (the element in the lower part of the image) are typical for CLL peripheral smear consisting in fact of lymphocyte nuclei, crushed during smear preparation



Măduva osoasă

- este hipercelulară, cu o infiltrație limfocitară care poate atinge 100% din celularitate.
- Seriile eritrocitară, granulocitară și megacariocitară sunt reduse procentual cu gradul infiltrației limfocitare.
Hipogamaglobulinemia este obișnuită în LLC și predispune la infecții.
- Pentru stabilirea conduitei terapeutice și a prognosticului sunt utilizate două sisteme de stadializare, unul imaginat de Rai și celălalt de Binet.

Stadializarea leucemiei limfatice cronice

■ *Stadializarea Rai*

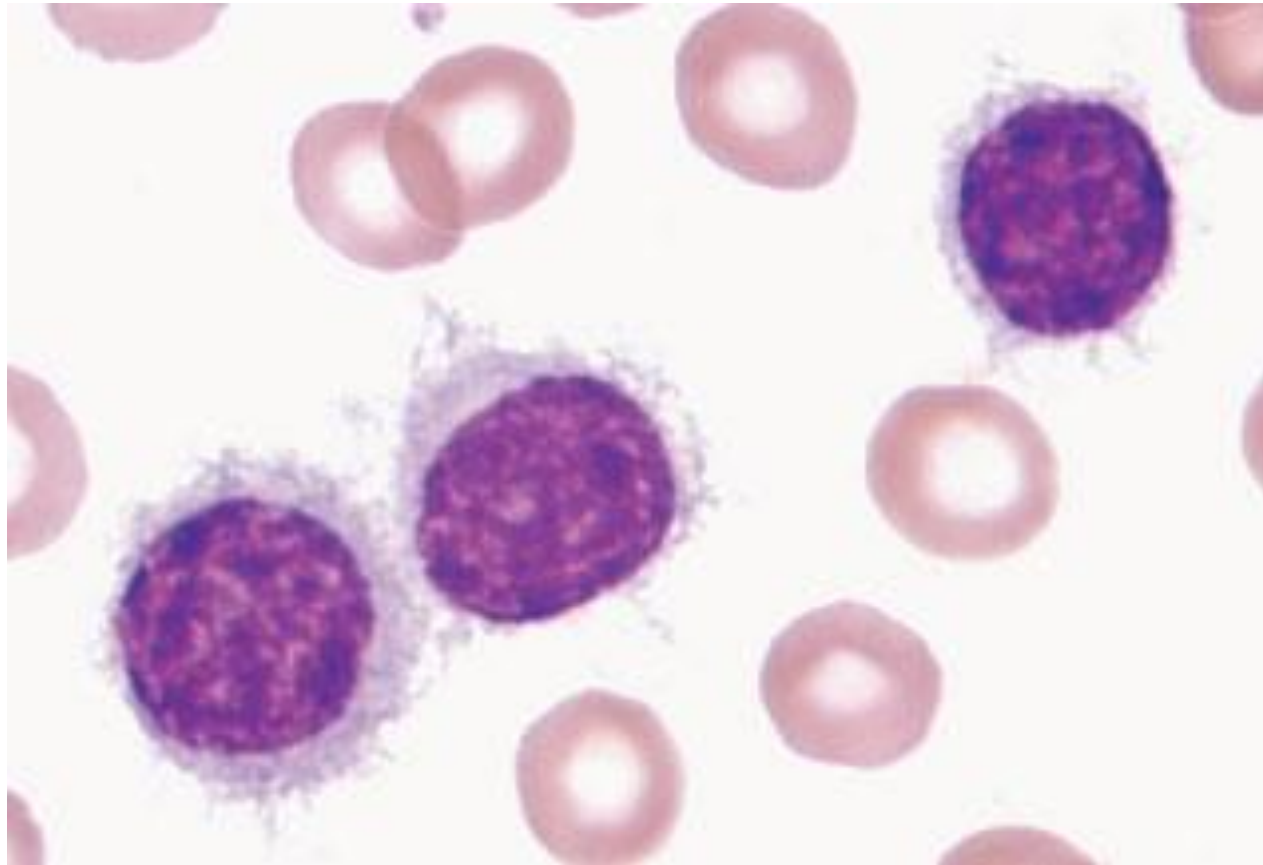
- 0 Limfocitoză
- I Limfocitoză+adenopatii
- II Limfocitoză+splenomegalie
- III Anemie
- IV Trombocitopenie

■ *Stadializarea Binet*

- A. Fără anemie/trombocitopenie, <3 zone afectate
- B. Fără anemie/trombocitopenie, >3 zone afectate
- C. Anemie și/sau trombocitopenie

Leucemia cu celule păroase (hairy cell leukemia)

- Este o formă particulară de LLC: boală rară care apare predominant la bărbați în jurul vârstei de 40-50 de ani. Bolnavii se prezintă cu anemie, febră, pierdere ponderală și disconfort abdominal datorită splenomegaliei importante.
- Adenopatia periferică nu este frecventă.
- Peste două treimi din cazuri au pe hemogramă anemie, neutropenie, monocitopenie și trombocitopenie. În sânge există însă o limfocitoză absolută, compusă din celule cu proiecții citoplasmatiche.
- Biopsia medulară demonstrează creșterea celularității, cu infiltrație de celule păroase.
- Originea celulelor păroase din limfocitele B este dovedită imunohistochimic, deoarece exprimă antigenele CD19, CD20 și CD22.



LIMFOAMELE MALIGNNE

- Spre deosebire de leucemii, limfoamele maligne reprezintă transformarea neoplazică a celulelor rezidente predominant în țesuturile limfoide. Cele două variante majore de limfoame maligne sunt boala Hodgkin și limfoamele non-hodgkiniene. Deși ambele tumori infiltrează organele reticuloendoteliale, ele sunt biologic și chimic distincte.

Diferențe între tipurile de limfoame maligne

	<i>Limfoame non-hodgkiniene</i>	<i>Boala Hodgkin</i>
Deviația celulară	90% celule B 10% celule T	neidentificată
Localizările bolii		
- localizată	neobișnuită	obișnuită
- expansiunea ganglionară	neîncercată	încercată
- extraganglionare	obișnuită	neobișnuită
- mediastinală	neobișnuită	obișnuită
- abdominală	obișnuită	neobișnuită
- măduva osoasă	obișnuită	neobișnuită
Simptome de tip B	neobișnuite	obișnuite
Translocări cromozomiale	obișnuite	nedescrie
Curabilitate	30-40%	>75%

Boala Hodgkin

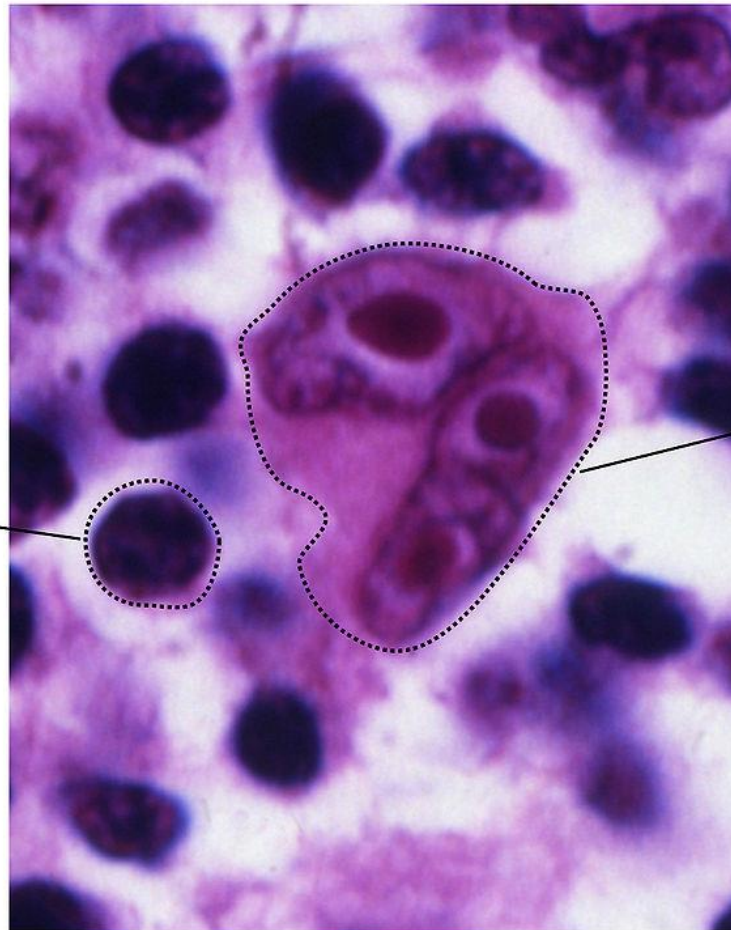
- Curba incidenței bolii Hodgkin este de tip bimodal, cu un prim vârf la tineri între 15-35 de ani și al doilea după 50 de ani. Boala are o predominanță masculină, în special la tineri.
- Inițial boala începe ca o formă localizată, care se extinde la ganglionii din vecinătate, pentru ca în final să disemineze și în țesuturile nonlimfoide. Cele mai multe cazuri încep cu o adenopatie cervicală sau supraclaviculară, cu ganglioni fermi, relativ mobili și nedureroși.
- Un număr de bolnavi se prezintă cu adenopatie mediastinală cu efect compresiv asupra organelor din jur.
- Rar, ganglionii din boala Hodgkin sunt dureroși după consumul de alcool.
- Afectarea ganglionară tinde să fie centripetă sau axială, spre deosebire de limfoamele non-hodgkiniene în care este centrifugă.

- La debut apar subfebrilități însoțite de transpirații nocturne.
- Înaintea apariției adenopatiilor bolnavii acuză astenie fizică, cu pierdere ponderală treptată.
- Pruritul generalizat poate să apară în orice moment al evoluției, fiind inclus în grupul simptomelor B.
- Invadarea mediastinală, pulmonară, pleurală sau pericardică determină apariția durerilor toracice, cu tuse, dispnee și chiar hemoptizii.
- Uneori apare osteoartropatia hipertrofică pneumică, asociată adesea cu dureri osoase care sugerează invadarea oaselor.
- Adenopatia mediastinală poate comprima orice organ sau formațiune anatomică, dar cea mai vulnerabilă este vena cavă superioară, cu apariția cianozei și edemului în pelerină.
- Invadarea abdominală determină apariția splenomegaliei, ascitei sau manifestărilor intestinale.

- 
- Pentru diagnosticul bolii Hodgkin este necesară biopsia ganglionară.
 - Pentru stadializare și bilanțul extinderilor sunt obligatorii:
 - hemograma
 - medulograma
 - explorarea hepatică și renală
 - radiografia toracică
 - CT torace, abdomen și pelvis.

- 
- Caracteristică pentru diagnosticul histologic este celula Reed-Sternberg, care se află într-un mediu celular cu limfocite, eozinofile și histiocyte. Boala Hodgkin este unică din punct de vedere histologic, deoarece celula tumorală, care este minoritară, se află într-un mediu celular inflamator normal, care este componenta majoritară. Celula Reed-Sternberg este o celulă mare, binucleată, cu nucleoli mari și eozinofili. Histologic, are atât caractere de macrofag, cât și de limfocit, fiind capabilă de fagocitoză.
 - Markerii antigenici caracteristici sunt CD30 și CD15, fiind folosiți uneori pentru diagnostic.

Normal
lymphocyte



Reed-Sternberg
Cell

- 
- B. H. are 4 subtipuri histologice, în funcție de numărul și aspectul celulelor Reed-Sternberg și de mediul celular înconjurător:
 - I. predominanță limfocitară, în care se găsesc rare celule Reed-Sternberg, într-un mediu limfocitar format din limfocite B.
 - II. scleroză nodulară se caracterizează prin creșterea numărului de celule Reed-Sternberg, într-un mediu celular cu limfocite T, eozinofile, neutrofile și histiocite.
 - III. celularitate mixtă, în care adenopatia este generalizată, își conservă mediul celular înconjurător, dar celulele Reed-Sternberg se înmulțesc.
 - IV. depleție limfocitară, celulele Reed-Sternberg sunt foarte numeroase, cu diferențe morfologice, în timp ce mediul celular este sărac, cu o fibroză difuză și chiar necroze.

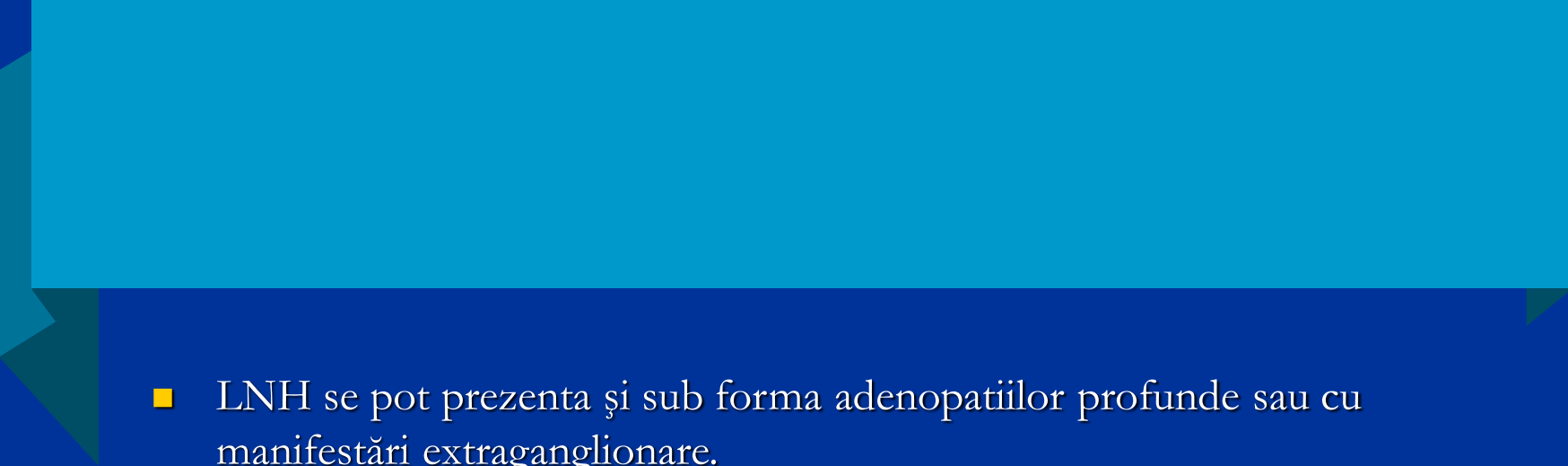
Clasificarea stadială Ann Arbor

- Stadiul I: afectarea unei singure regiuni ganglionare sau structuri limfoide (splina, timusul, inelul Waldeyer).
- Stadiul II: afectarea a două sau mai multe regiuni ganglionare, dar de aceeași parte a diafragmului.
- Stadiul III: afectarea unor regiuni ganglionare sau structuri situate de ambele părți ale diafragmului.
- Stadiul IV: generalizarea bolii, cu prinderea extraganglionară.

- 
- La această stadializare se adaugă următoarele mențiuni:
 - **A** – Pacientul este asimptomatic;
 - **B** – Pacientul prezintă simptome B caracteristice (febra, pierdere ponderală, transpirații nocturne);
 - **E** – Desemnează prezenta celulelor canceroase într-un organ sau țesut ce nu aparține sistemului limfatic dar care se află în proximitatea ganglionilor limfatici afectați;
 - **S** – Desemnează prezenta celulelor canceroase în splină.

Limfoamele non-Hodgkin - LNH

- LNH sunt neoplazii ale celulelor B sau T care în mod obișnuit își pot avea originea în ganglionii limfatici, dar pot fi localizate în orice organ al corpului.
- Multe cazuri prezintă de la debut simptome B (febră, transpirații nocturne și pierdere ponderală).
- Primul semn care pune problema unui limfom este apariția unei adenopatii, cu localizare superficială sau profundă. Un ganglion limfatic mai mare de 1cm, care persistă de mai mult de 4-6 săptămâni și care nu poate fi cu siguranță asociat cu o infecție, impune biopsia. Ganglionii sunt fermi, cu o consistență de cauciuc, nedureroși și au tendință de a adera între ei, formând blocuri ganglionare.

- 
- LNH se pot prezenta și sub forma adenopatiilor profunde sau cu manifestări extraganglionare.
 - Aproximativ 20% din cazuri se prezintă cu adenopatie mediastinală, responsabilă de tuse, dureri toracice, dispnee inspiratorie prin compresiune traheobronșică sau cu cianoză și edem în pelerină prin afectarea venei cave superioare.
 - Afectarea ganglionilor retroperitoneali, mezenterici și pelvini determină efecte compresive asupra organelor din vecinătate, de multe ori însoțite de splenomegalie.
 - Anumite tipuri de limfoame determină leziuni cutanate, testiculare, neurologice sau anemie cu trombocitopenie prin invadare medulară.

- 
- Henry Rappaport (1966) a făcut prima clasificare histologică a limfoamelor non-hodgkiniene, în funcție de aspectul microscopic al ganglionilor limfatici în două subtipuri:
 - ❖ Nodular (folicular), care păstrează ceva din arhitectura ganglionului limfatic, în care celulele neoplazice par a forma „centri germinativi“ (noduli).
 - ❖ Difuz, unde arhitectura zonelor corticale și paracorticale este profund afectată de celulele neoplazice.

Clasificare tipuri evolutive LNH

LNH indolent	LNH agresiv
Limfom folicular	Limfom difuz cu celule B mari
Limfom difuz cu celule mici clivate	Limfom cu celule de manta
Limfoame de zonă marginală (limfom MALT, limfom nodal de zonă marginală sau limfom splenic de zonă marginală)	Limfom limfoblastic al adultului
Limfom limfocitic cu celule mici	Limfom primar mediastinal cu celule B mari
Macroglubulinemie Waldenstrom	Limfom Burkitt

Tipuri evolutive de LNH

	LNH indolent	LNH agresiv
Proporție	40 - 50% ^[1]	50 - 60% ^[1]
Evoluție	Lentă	Rapidă
Descriere	Adesea, fără simptome la diagnosticare; în multe cazuri, diagnosticul este accidental.	Cu simptome la diagnostic și cel mai probabil cu progresie relativ rapidă.
Tratament	Deoarece progresia este lentă, uneori tratamentul nu este necesar imediat ^[2,3,4,5,6]	Deoarece progresia este rapidă, tratamentul este cel mai adesea necesar imediat.
Rezultate	Răspunde foarte bine la tratament, dar există probabilitatea de recidivare. În pofida acestui fapt, pacienții se pot bucura de o viață normală mult timp.	Răspunde foarte bine la tratament, șanse mari de remisiune completă de lungă durată ^[7,8,9,10]

	Stadiu	Descriere
Incipient	I	Limfomul este localizat într-un singur grup de ganglioni limfatici
	II	Sunt afectate două sau mai multe grupuri de ganglioni limfatici, dar de o parte a diafragmei, fie toți în torace fie toți în abdomen
Avansat	III	Sunt afectate două sau mai multe grupuri de ganglioni limfatici, atât în torace cât și în abdomen
	IV	Limfomul este localizat în cel puțin un alt organ diferit de ganglionii limfatici (de exemplu, măduvă, ficat sau plămâni)
Adăugare literă subtip	A	Dacă nici unul dintre simptomele „B” nu sunt prezente
Adăugare literă subtip	B	Dacă oricare dintre simptomele „B” este prezent: • Febră recurentă a cărei cauză nu poate fi explicată (temperatura corpului peste 38°C) • Transpirații nocturne abundente • Scădere în greutate neintenționată mai mare de 10% din greutatea corporală în 6 luni

- 
- Biopsia ganglionară este esențială, jumătate din ganglion pentru examen histologic și cealaltă jumătate pentru studii imunologice și moleculare.
 - Hemograma completă + testul Coombs, dacă sunt elemente sugestive pentru anemie hemolitică autoimună.
 - Examinarea măduvei – biopsie din creasta iliacă.
 - Explorarea imagistică cuprinde radiografia toracică, EDS, ecografia abdominală și CT toraco-abdominală, PET-CT (glucoza radioactivă). În cazul manifestărilor neurologice – RMN.
 - Explorarea biochimică hepatică și renală va fi completă, ca și cea imunologică standard (imunelectroforeză, autoanticorpi).
 - Studii de citogenetică, imunohistochimie, flow-citometrie sau PCR.

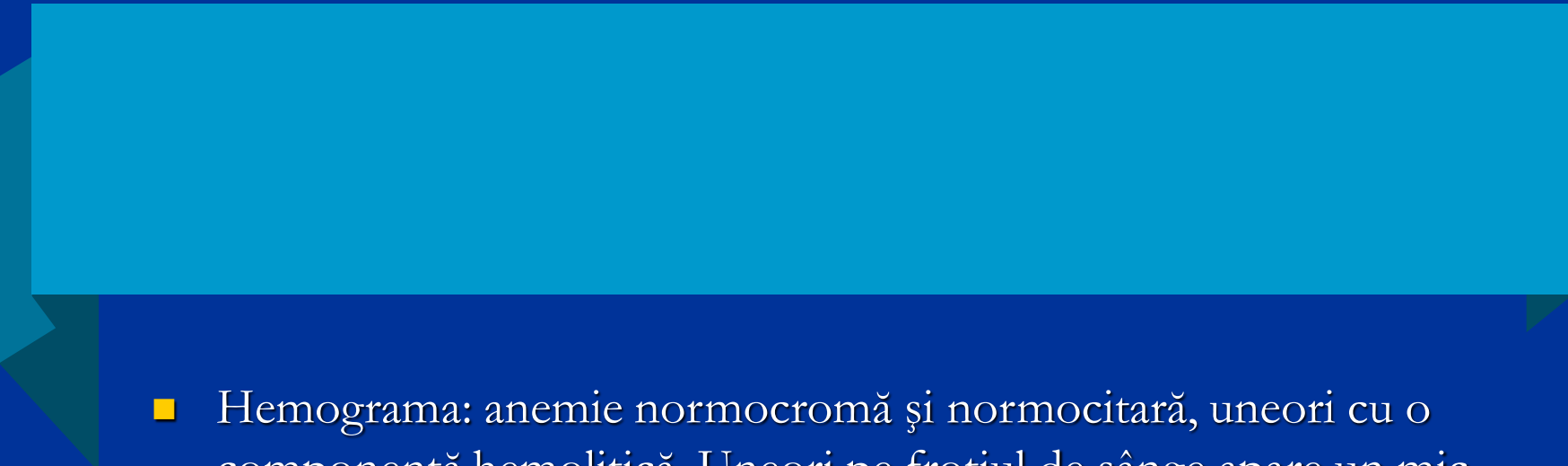
NEOPLAZIILE PLASMOCITARE

- Grupul neoplaziilor plasmocitare se caracterizează prin proliferarea unei singure clone de plasmocite care secretă imunoglobuline, derivate din seria celulelor B de imunocite.
- Efectul secretor al acestei proliferări este apariția unei paraproteinemii sau gamapatii monoclonale. Proteinele secretate în aceste boli sunt din punct de vedere electroforetic și imunologic foarte omogene, fiind definite ca monoclonale. Aceste imunoglobuline G, M, A, D sau E au același tip de lanțuri grele și de lanțuri ușoare (kappa sau lambda), unele având chiar funcții de anticorpi.
- Datorită existenței unei cantități mari de asemenea proteine se produce o creștere a vâscozității sanguine. Unele din aceste proteine pot fi filtrate la nivel renal, apărând în urină (proteina Bence-Jones).

Mielomul multiplu - MM

- MM (boala Kahler) se caracterizează printr-o proliferare neoplazică a unei singure clone de plasmocite, care produc o singură imunoglobulină monoclonală. Această clonă de plasmocite proliferază în măduva osoasă hematogenă, dar invadează frecvent osul adiacent, producând distrugerii scheletice extensive, responsabile de dureri și fracturi.
- La acestea se adaugă anemia, hipercalcemia și afectarea renală care conduce la insuficiență renală.
- Celulele T joacă un rol important în diferențierea normală a celulelor B, dar în MM se constată reducerea procentului de celule CD4, cu o creștere a celulelor CD8.

- 
- Durerile osoase sunt localizate dorsal, toracic, la bazin sau extremități. Durerile apar la mișcare, dar și nocturn, trezind bolnavul din somn. Dezvoltarea tumorală la nivelul vertebrelor produce tasarea lor, cu afectarea rădăcinilor nervoase și manifestări neurologice caracteristice.
 - Oboseala acuzată de bolnavi se asociază cu gradul anemiei și cu insuficiența renală.
 - Febra poate fi dată de însăși procesul neoplazic sau de infecțiile frecvente care complică această boală.
 - Hepatosplenomegalia apare mai rar, în fazele tardive.
 - Uneori apar tulburări de coagulare, sindrom Raynaud sau sindrom de hipervâscozitate, manifestat prin cefalee, tulburări de echilibru și vizuale, până la retinopatie.

- 
- Hemograma: anemie normocromă și normocitară, uneori cu o componentă hemolitică. Uneori pe frotiul de sânge apare un mic procent de plasmocite și trombocitopenie moderată.
 - Măduva este hipercelulară, cu un procent mare de plasmocite în forme cu infiltrație difuză.
 - Electroforeza proteinelor serice evidențiază o hiperproteinemie, cu apariția unui „vârf” cu baza îngustă, caracteristic gamapatiilor monoclonale. La imunelectroforeză se identifică imunoglobulina monoclonală, mieloamele secretând în 50% din cazuri IgG, în 20% IgA și în 17% numai lanțuri ușoare (proteina Bence-Jones).

- 
- Proteinuria este prezentă la aproape 90% din cazuri, la 80% fiind detectată proteina Bence-Jones. A doua cauză care conduce la insuficiență renală este legată de efectul hipercalcemiei.
 - Hipercalcemia, VSH accelerată, proteinuria și apariția unei paraproteine pe electroforeză sunt cele mai sugestive modificări biologice pentru mielomul multiplu.
 - Pe radiografiile osoase apar la peste 80% din cazuri leziuni litice, osteoporoză și chiar fracturi. Leziunile osteolitice se caută la nivelul vertebrelor, bazinului, cutiei toracice, craniului și la epifizele proximale ale humerusului și femurului.
 - Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară se recomandă la cazurile cu examen radiologic osos neconcludent.

Albumin

gamma

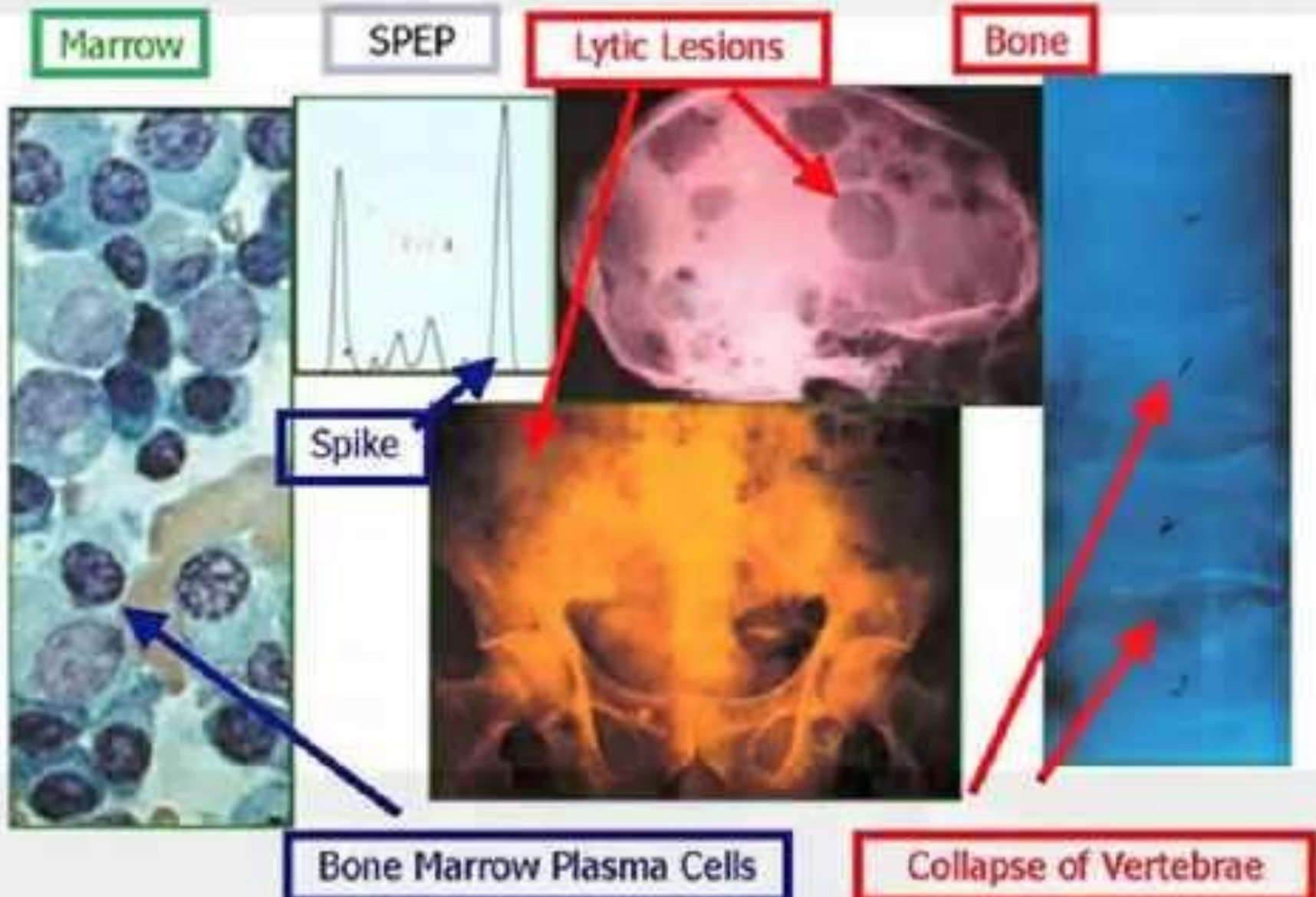
alfa-1

alfa-2

beta

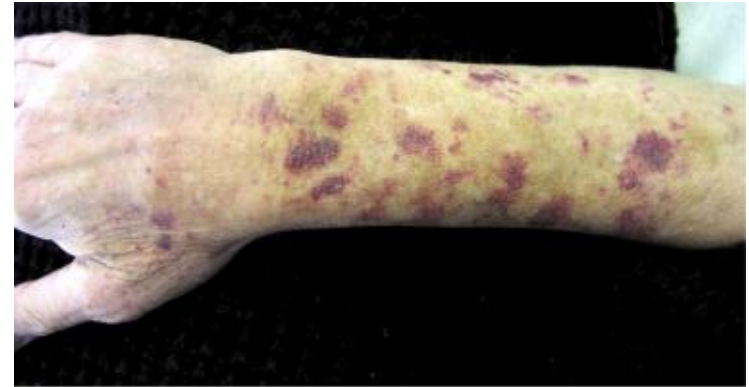


What is Active Myeloma?



Macroglobulinemia Waldenström

- Macroglobulinemia rezultă dintr-o proliferare necontrolată a limfocitelor și plasmocitelor, cu producția unor mari cantități de imunoglobuline M.
- Primele manifestări clinice sunt sângerările și astenia, după care la scurt timp apar tulburările vizuale, pierderea ponderală, simptomele neurologice, infecțiile și insuficiența cardiacă.
- Obiectiv: paloare, hepatosplenomegalie și adenopatii, iar la cazurile cu crioglobuline apar fenomenele Raynaud. Pot fi prezente neuropatii periferice senzitive simetrice, iar la fundul de ochi modificări retiniene.
- Sindromul de hipervâscozitate apare la cazurile cu hiperimunoglobulinemie importantă, adăugându-se la tulburările vizuale (fosfene) și de echilibru, alterarea funcțiilor cerebrale, până la coma paraproteinemică.



- EF: hiperproteinemie, cu un vârf în zona gama, care la IEF se dovedește a fi dat de creșterea monoclonală a IgM.
- Hemograma: anemie, leucopenie și trombocitopenie. Anemia este dată atât de invadarea medulară cu celule neoplazice, cât și de mecanisme periferice în condițiile unei importante disglobulinemii.
- În sânge apare o populație monoclonală de limfocite B, care exprimă antigenele CD19, CD20 și CD24.
- Măduva osoasă este hipercelulară, cu o infiltrație difuză de limfocite, plasmocite și „limfocite plasmocitoide“.
- Tulburările de coagulare sunt evidențiate de creșterea timpului de protrombină. Afectarea funcțiilor plachetare determină prelungirea timpului de sângerare și alterarea retracției cheagului.
- Proteinuria este prezentă la 80% din cazuri, fiind formată din lanțuri ușoare și datorată leziunilor glomerulare.

Boala lanțurilor grele – sinteza anormală de imunoglobuline de la care lipsesc lanțurile ușoare

Boala lanțurilor α

- afectează predominant tinerii; îmbracă o formă enterică sau o formă respiratorie.
 - Forma enterică se manifestă prin diaree, malabsorbție, pierdere ponderală și dureri abdominale, fiind inclusă în bolile imunoproliferative ale intestinului subțire.
 - Forma respiratorie este mai rară, manifestându-se prin infecții bronhopulmonare.

Diagnosticul se bazează pe identificarea în sânge a lanțurilor alfa cu ajutorul anticorpilor monoclonali.

Boala lanțurilor γ

- Are incidența maximă este în jur de 60 de ani, cu frecvență egală pe sexe.
- Manifestările de debut sunt nespecifice, fiind reprezentate de febră, inapetență și o stare de oboseală nejustificată. La scurt timp apare adenopatia, splenomegalia și paloarea tegumentară.
- Anemia - aspect hemolitic autoimun, cu leucopenie, eozinofilie și trombocitopenie.
- Măduva este bogată, cu infiltrație limfoplasmocitară și eozinofilică.
- Diagnosticul se stabilește cu ser antilanț greu gama, care demonstrează prezența în sânge și urină de cantități anormale de lanțuri grele gama.

Boala lanțurilor grele μ

- Se prezintă cu adenopatie și splenomegalie care amintesc de leucemia limfatică cronică. Cu ajutorul antiserului se pune în evidență existența în sânge a lanțurilor grele de IgM, care datorită dimensiunilor nu traversează filtrul renal.

Crioglobulinemia

Crioglobulinele sunt proteine care precipită la frig și se redizolvă la căldură, ele fiind de trei tipuri: monoclonale, mixte și policlonale.

- *Tipul I*, monoclonal, este format din IgM sau din IgG. Apar dureri articulare, purpura, fenomenul Raynaud, cianoza, ulceratii cutanate pe zonele expuse la frig. Se asociază cu mielomul multiplu și macroglobulinemia Waldenström.
- *Tipul II*, crioglobulinemiile mixte, sunt formate din IgM monoclonală și IgG policlonale. Apare în vasculite, glomerulonefrite, boli limfoproliferative și diverse procese infecțioase cronice (endocardita bacteriană). Fenomenul Raynaud, necrozele cutanate, afectările neurologice și leziunile glomerulare, chiar sindromul nefrotic sunt obișnuite. Acest tip de crioglobulinemie apare la bolnavii cu hepatită cronică virală B și C.
- *Tipul III*, crioglobulinemia policlonală, este întâlnită în diverse boli infecțioase sau inflamatorii.



TROMBOCITOPENIILE

Scăderea numărului de trombocite din sânge poate apare datorită **afectării producției, distrugerii periferice** sau **anomaliilor de distribuție**.

Consecința trombocitopeniei este apariția unui sindrom hemoragipar, dar amploarea acestuia depinde de numărul trombocitelor din sânge.

- Până la 100.000/mm³ nu apar manifestări hemoragipare, timpul de sângerare fiind normal.
- Între 50.000-100.000/mm³ pot apare sângerări la leziuni mari, inclusiv intervenții chirurgicale.
- La scăderi până la 20.000/mm³ apar sângerări la leziuni traumatice minore.
- Sub 20.000/mm³ apar sângerări spontane, cu risc foarte mare pentru hemoragii severe.

Scăderea producției de trombocite

- Scăderea producției de trombocite apare la cazurile în care țesutul hematopoietic medular este înlocuit cu celule sau structuri străine, așa cum se întâmplă în leucemii, metastaze tumorale sau mielofibroză.
- Afectarea țesutului medular apare și după anumite medicamente (metotrexat, interferon, citostatice), produse chimice, radiații ionizante, infecții și în anemiile aplastice. Hematopoieza medulară este ineficace în condițiile unui deficit de vitamină B12 și acid folic.

Distrugerea periferică imunologică

Distrugerea periferică a trombocitelor prin mecanisme imunologice se poate realiza prin autoanticorpi împotriva unor antigene din membrană sau prin legarea de suprafața trombocitelor a unor complexe imune sau a complementului.

Purpura trombocitopenică idiopatică

- Este o boală autoimună caracterizată prin apariția unor anticorpi care se fixează pe trombocite, care sunt distruse în splină și în ficat. La copii boala se manifestă acut, legată de infecții virale, fiind autolimitată la 4-6 săptămâni. La adult debutul este de obicei gradat, cu o evoluție prelungită, ca o boală cronică.
- Se observă peteșii nepalpabile, izolate sau confluențe, care nu apar la palme și plante, dar se extind și pe mucoase, chiar cu bule hemoragice. În formele severe apar echimoze și epistaxis greu de oprit, iar la femei metroragii.
- Singura modificare care apare pe hemogramă este scăderea numărului de trombocite. Metoda de detectare a anticorpilor antiplachetari seamănă cu testul Coombs pentru anticorpii antieritrocitari.



Trombocitopenii imune secundare

- Apar în limfoame, leucemia limfatică cronică și uneori în tumori nehematologice, în colagenoze și în special în lupusul eritematos sistemic și în unele infecții virale (HIV, virus citomegalic).
- Anumite medicamente pot determina trombocitopenii imune prin anticorpi, de obicei fără manifestări clinice.

Distrugerea periferică neimunologică

Purpura trombotică trombocitopenică este o boală rară cu etiologie necunoscută, caracterizată prin trombocitopenie severă, anemie hemolitică microangiopatică, manifestări neurologice și afectare renală (proteinurie, insuficiență renală). Distrugerea trombocitară seamănă cu cea care apare în coagularea vasculară diseminată și sindromul hemolitic-uremic, în care mecanismul este „microangiopatic“.



DEFICIENȚE ALE COAGULĂRII SANGUINE

- Afecțiunile congenitale ale coagulării plasmaticice sunt legate de deficitul unui singur factor al coagulării, cel mai frecvent factorii VIII și IX.
- Anomaliile dobândite ale coagulării sunt cele mai frecvente și mai complexe, afectând simultan atât hemostaza primară, cât și pe cea secundară. Cele mai frecvente în practică sunt coagularea intravasculară diseminată, diateza hemoragică din bolile hepatice și deficiența de vitamina K.

Hemofilia A

- Factorul antihemofilic sau factorul VIII este sintetizat de ficat și circulă complexat cu factorul von Willebrand. Gena care controlează sinteza lui se află pe cromozomul X, motiv pentru care boala apare la băieți.
- Maladia se caracterizează prin sângerări în țesuturile moi, mușchii și articulațiile care suportă greutatea corporală. Sângerările apar când activitatea plasmatică a factorului VIII scade sub 5%.

- 
- După un traumatism se produc hematoame în țesuturile moi, care exercită efect compresiv asupra arterelor, venelor sau nervilor din vecinătate, cu consecințe: ischemie, stază venoasă și neuropatii. Cele mai vulnerabile sunt articulațiile mari, care suportă greutatea corpului sau sunt expuse la traumatisme și anume coxofemurala, genunchiul, glezna și cotul. După un mic traumatism articulația devine dureroasă și se tumefiază, iar prezența sângelui în articulație va produce fenomene inflamatorii sinoviale, care prin repetare conduc la hemartroze, cu anchiloză și atrofie musculară.
 - Un accident sever este hematomul faringian, care poate produce asfixie și disfagie. Sângerările cerebrale sunt mai rare, dar cu consecințe neurologice severe.
 - Tipic, hemofilicii au timpul de protrombină și timpul parțial de tromboplastină prelungite, încât pentru diagnostic nu este neapărat necesară dozarea factorului VIII.

Hemofilia B

- Hemofilia B sau boala Christmas este dată de deficitul de factor IX, anomalia genetică fiind localizată pe cromozomul „X“. Clinic, boala este identică cu hemofilia A, dominante fiind sângerările, hematoamele și hemartrozele. Caracteristic, timpul parțial de tromboplastină este prelungit, dar pentru un diagnostic sigur este necesară dozarea activității factorului IX, care în formele severe de boală se situează între 1-5%.

Deficiența de vitamina K

- Vitamina K este liposolubilă, având un rol major în hemostază. Aportul dietetic este absorbit în intestinul subțire și stocat în ficat unde servește la producerea proteinelor din complexul protrombinic.
- Deficitul de vitamină K apare în primul rând datorită afectării locului de stocaj care este ficatul, prin malabsorbție intestinală sau prin aport dietetic inadecvat.
- În icterele mecanice cu steatoree și în colestazele intrahepatice (ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă) vitamina K nu se poate absorbi, fiind liposolubilă.
- Cele mai multe cazuri în practică sunt bolile hepatice cronice și în special cirozele, în care timpul de protrombină scade la limita apariției sindromului hemoragipar.

Coagularea intravasculară diseminată (CID)

- CID este o stare patologică generatoare de hemoragii severe în accidente obstetricale, în septicemii prin endotoxina bacteriilor gram negative, la politraumatizați și în unele cancere metastazate.
- Intervenția unor stimuli trombogeni determină apariția unor mici trombi și emboli în vasele mici, care va produce o coagulopatie de consum. Secundar apare fibrinoliza, cu hemoragii prin consumarea proteinelor coagulante și a trombocitelor, la care se adaugă efectele antihemostatice ale produșilor de degradare a fibrinei.
- Majoritatea cazurilor prezintă multiple hemoragii cutanate și pe mucoase, cianoză și leziuni pregangrenoase la degete, nas și urechi.
- Pe hemogramă se constată trombocitopenie, schizocite sau fragmente de hematii și adesea leucopenie. Fibrinogenul plasmatic este scăzut, timpul de protrombină și timpul parțial de tromboplastină sunt prelungite, iar în sânge apar produși de degradare a fibrinei (PDF).



Sindromul hemoragipar în bolile hepatice

Ficatul deține un loc central în sinteza proteinelor coagulării, motiv pentru care în bolile hepatice apar defecte ale hemostazei.

- Cele mai multe sângerări apar ca urmare a hipertensiunii portale (ruptura varicelor esofagiene, gastropatia portală, sângerări hemoroidale).
- Splenomegalia produce hipersplenism, care determină trombocitopenie.
- Pacienții cu boli hepatocelulare care nu pot stoca vitamina K prezintă o scădere importantă a coagulării, la fel sindroamele de colestază, la care se adaugă și tulburări de absorbție, de aceea intervențiile chirurgicale la hepatici au un risc hemoragipar crescut.
- Uneori apare un sindrom de CID, amplificat de deficitul de producere al inhibitorilor coagulării (antitrombina III, proteinele C și S).

