



**SINDROAMELE  
MIELOPROLIFERATIVE  
(BOLILE  
MIELOPROLIFERATIVE  
CRONICE)**

# DEFINITIE

- Sunt **boli clonale ale celulei stem pluripotente sau multipotente hematopietice**, caracterizate prin proliferarea uneia sau a mai multor linii celulare mieloide. Procesul de maturare și diferențiere este aproape normal, astfel încât prin proliferare are loc o **acumulare de elemente mature sau aparent mature**.
- Un alt element comun este **metaplazia mieloidă a ficatului și splinei**, organe hematopoietice în viața uterină (apare hepatosplenomegalie).

# CLASIFICARE

Cuprinde 4 entități distincte:

- Leucemia granulocitară cronică (LGC).
- Policitemia vera (PV).
- Trombocitopenia esențială (TE).
- Metaplazia mieloidă cu mielofibroză (MMM).

Toate aceste entități se caracterizează la începutul evoluției prin proliferare multilineară și metaplazie mieloidă hepatică și splenică și în final toate pot evolua spre leucemie acută sau mielofibroză.

# Leucemia granulocitară cronică (LGC)

Boala mieloproliferativă cronică caracterizată prin anemie, leucocitoză cu granulocite aflate pe toate treptele de maturație, bazofilie, frecvent trombocitoză și splenomegalie.

## **Etiologie**

Necunoscută (factori genetici, chimici radiații ionizante ca în LA).

**Evoluția** LGC este bifazică. După o fază cronică oligosimptomatică, controlabilă terapeutic, care durează în medie 2 – 3 ani, boala intră în faza acută sau blastică terminală, în care tabloul clinic și de laborator este asemănător unei leucemii acute. Trecerea spre această fază poate avea loc fie brusc, fie progresiv, printr-o fază de tranziție numită **faza accelerată**.

# Tablou clinic

## *Simptomatologia în faza cronică*

10% dintre pacienți sunt asimptomatici, boala fiind descoperită întâmplător.

90% prezintă:

- simptome de ordin general (astenie, scădere în greutate, anorexie, transpirații);
- simptome legate de prezența splenomegaliei (balonări, senzație de apărare sau dureri în hipocondrul stâng).

Mai rar debut acut, chiar dramatic prin infarct splenic, artrită gutoasă sau sindrom de leucostază (hemoragii retiniene, edem papilar, priapism, insuficiență respiratorie acută datorate creșterii numărului de leucocite).

# *Examenul obiectiv*

- splenomegalie în 90% din cazuri, uneori cu dimensiuni mari;
- hepatomegalie moderată la 50% din cazuri;
- paloare intensă;
- poate asocia în 15% din cazuri ulcer duodenal (hiperhistaminemie) și rar boli limfoproliferative.

# *Date de laborator*

## Hemograma periferică

- leucocitoza depășește 25.000 – 100.000/mm<sup>3</sup>;
- anemie;
- trombocitoză cu reducerea progresivă în faza accelerată;
- pe frotiul sanguin periferic se întâlnesc toate treptele de maturare a granulocitului: mieloblaștii în procent redus (1-10%), promielocite, mielocite, granulocite nesegmentate și segmentate. Unele granulocite sunt hipersegmentate;

# ***Date de laborator***

- procentul de bazofile este crescut, nedepășind de obicei 10 – 15%. Cresc în faza accelerată și în puseul blastic;
- în 90% din cazuri fosfataza alcalină leucocitară (FAL) este scăzută sau nulă. Crește în remisiuni, infecții, faza accelerată sau faza acută.

**Medulograma** – este caracteristică. Măduva osoasă este **hiperplazică**. Seria granulocitară este hiperplazică ajungând la 10 – 30/1 (normal 2-4/1). Procentul de elemente imature este mai mare decât în sângele periferic. Seria eritocitară este procentual redusă, iar seria megacariocitară este în marea majoritate a cazurilor hiperplazică.

# *Date de laborator*

- *Investigații citogenetice* – cromozomul Ph<sup>1</sup> (Philadelphia) este prezent la 90% din cazuri în precursorii mieloizi și uneori în limfocitele B periferice.
- **Anomalii biochimice:** hiperuricemie, LDH crescut, vitamina B<sub>12</sub> crescută, histaminemia crescută.

# De retinut

Diagnosticul este sugerat de:

Hiperleucocitoza cu deviere la stânga a seriei granulocitare la un bolnav cu splenomegalie. În formele mai puțin tipice scăderea sau absența FAL și cariotipul confirmă diagnosticul.

În faza accelerată și în faza acută (puseul blastic) apare tabloul LA (anemie, infecții, hemoragii, dureri osoase, adenopatii voluminoase și biologic blastoză medulară  $> 30\%$  și prezența blastoamelor extramedulare).



# **POLICITEMIA VERA**

## **(PV)**

# Definitie

- Boală a celulei stem hematopoietice caracterizată prin proliferarea medulară susținută și excesivă a celulelor eritroide, granulocitare și megacariocitare. Proliferarea eritroidă este dominantă și se manifestă ca o creștere a masei eritrocitare. Leucocitoza și trombocitoza sunt manifeste în mod variabil.
- **Etiologie** – necunoscută.

# Patogenie

Coloniile eritroide ale bolnavilor cu PV cresc independent de eritropoietină (în realitate este vorba de o sensibilitate pronunțată la acțiunea eritropoietinei). Consecințe clinice:

- Hipervâscozitate sanguină cu creșterea riscului de accidente tromboembolice.
- Hiperplachetoză cu creșterea riscului tromboembolic și de accidente hemoragice (trombocite cu anomalii funcționale).
- Hiperplazia mastocitelor tegumentare cu hipersecreția de substanțe vasoactive (histamină, prostaglandine) care dau prurit sau ulcer gastric sau duodenal.

# Tablou clinic

**Debut insidios, mai rar prin complicații majore, hemoragii, tromboembolii;**

**Simptome – date de hipervâscozitate și secreția de substanțe vasoactive (histamină, PG):**

- prurit exacerbat de o baie caldă;
- manifestări digestive – ulcer duodenal, hemoragie digestivă;
- complicații hemoragice și tromboembolice;
- simptome cardiovasculare – HTA, angor pectoris, tromboze arteriale și venoase, frecvent intraabdominal (sindrom Budd-Chiari);
- simptome din partea SNC și organelor de simț (cefalee, amețeli, scotoame, parestezii). Fundul de ochi – dilatarea și turgescența venelor, edem papilar, mai rar tromboza arterei centrale a retinei.

# Examenul obiectiv

Colorația roșie-cianotică a tegumentelor feței, buzelor, unghiilor și extremităților. Tegumentele trunchiului sunt normal colorate. Conjunctiva bulbară este congestionată.

Splenomegalie în 90% din cazuri

Hepatomegalie moderată în 50% din cazuri.

# Date de laborator

## *Hemograma periferică*

- creșterea volumului eritocitar total cu: Hb 18 – 24 g/dl; Ht crescut 60 – 92%; Nr. Hematii 6 – 10 mil./mm<sup>3</sup>.
- leucocitoză moderată cu FAL crescută la 70% din cazuri;
- trombocitoza este prezentă la 50% din cazuri cu aspect moderat.

***Medulograma*** – hiperplazie predominant a seriei eritrocitre și megacariocitare, deseori și a seriei granulocitare.

*Saturația cu oxigen* a sângelui arterial este de obicei normală (> 92%).

# Criterii majore de diagnostic pozitiv al PV

- creșterea volumului eritrocitar măsurat cu hematii marcate cu  $^{51}\text{Cr}$ ;
- saturația cu oxigen a sângelui arterial  $> 92\%$ ;
- splenomegalie;
- eritropoietina serică normală sau scăzută;
- măduva osoasă cu celularitate crescută și hiperplazie megacariocitară și absența rezervelor de fier;
- leucocitoză și trombocitoză.



# **METAPLAZIA MIELOIDĂ CU MIELOFIBROZĂ (MMM)**

# Definitie

Boală mieloproliferativă cronică caracterizată prin metaplazie mieloidă splenică, hepatică și în alte țesuturi, fibroză medulară, tablou leucoeritroblastic, hematii în lacrimă (dacriocite) în sângele periferic („ficatul și splina dau în mintea copilăriei“). Boală rară care apare la toate vârstele cu o frecvență maximă în jur de 60 de ani.

- **Etiologie** – necunoscută.

# Patogenie

- Boală clonală a celulei stem hematopoietice. Proliferarea este preponderentă inițial pe seria granulocitară și megacariocitară. Fibroza medulară este reactivă și progresivă și duce în final la insuficiență medulară. Anemia este constantă prin insuficiență medulară, dar și prin fenomene autoimune (anemie hemolitică autoimună).
- Hematopoieza extramedulară predomină la nivelul splinei și al ficatului. Cantitativ este puțin însemnată.

# Tablou clinic

## *Simptome*

1/3 din bolnavi sunt asimptomatici;

- astenie, fatigabilitate, vertij, dureri osoase;
- balonare, disconfort abdominal, jenă dureroasă în hipocondrul stâng;
- mai rar – debut prin infarct splenic.

# Tablou clinic

## ■ *Semne clinice*

- paloare, subicter;
- purpură, echimoze;
- splenomegalie cu dimensiuni gigante, crește cu 1 cm pe an;
- hepatomegalie în 50 – 60% din cazuri;
- semne de hipertensiune portală sau focare de hematopoieză extramedulară (ganglionare, renale, cerebrale).

# *Date de laborator*

## *Hemograma periferică*

- anemia – normocromă, normocitară;
- leucocitoză moderată, rar în stadiul final leucopenie;
- trombocitoză inițial apoi trombopenie;
- în final insuficiență medulară datorită fibrozei cu pancitopenie;
- frotiul din hemograma periferică arată anizocitoză, poichilocitoză, hematii „în lacrimă“;
- FAL este crescută în 25% din cazuri și scăzută în 25% din cazuri.

## ***Date de laborator***

**Medulograma** — datorită fibrozei medulare puncția este deseori albă.

**Biopsia măduvei osoase** arată hiperplazia seriei granulocitare și megacariocitare, uneori și a seriei eritrocitare și fibroză.

# DE RETINUT

**Diagnosticul pozitiv se face pe baza datelor clinice (paloare, splenomegalie uneori gigantă) și paraclinice (anemie, tablou leucoeritroblastic cu hematii în lacrimă și fibroză medulară evidențiată la biopsia medulară). În 15-25% din cazuri apare transformarea terminală în LA.**



**TROMBOCITEMIA  
ESENȚIALĂ (TE)  
(TROMBOCITEMIA  
HEMORAGICĂ)**

# DEFINITIE

Boală clonală a celulei stem, caracterizată printr-o trombocitoză persistentă (peste  $600.000/\text{mm}^3$ ), de obicei peste  $1.000.000/\text{mm}^3$ . Nu există semne clinice sau teste de laborator specifice, diagnosticul stabilindu-se prin excluderea altor afecțiuni cauzatoare de hiperplachetoză.

Boală rară de etiologie necunoscută.

# Tablou clinic

## *Simptomatologie*

- 60-75% din pacienți sunt asimptomatici;
- 40-60% prezintă manifestări hemoragice sau venoocluzive microcirculatorii:
  - *manifestări hemoragice* – similare celor din disfuncțiile plachetare – hemoragii cutaneo-mucoase (epistaxis, gingivoragii, echimoze, hemoragii digestive);
  - *manifestări venoocluzive microcirculatorii* cu eritromelalgie (dureri, eritem și căldură la extremitățile distale care duc la cianoză și necroză a falangelor distale), AVC tranzitorii de tip ischemic, tromboze arteriale sau venoase, prurit.

***Examenul obiectiv*** – în 30% din cazuri splenomegalie moderată.

# *Date de laborator*

## *Hemograma periferică*

- Trombocitoză  $> 600.000/\text{mmc}$ ;
- Pe frotiu anizotrombocitoză cu funcții plachetare alterate;
- Leucocitoză la 50% dintre bolnavi cu aspect moderat, cu FAL normală;
- Anemie moderată normocromă, normocitară. În evoluția spre MMM apar hematiile „în lacrimă“.

*Medulograma* — evidențiază o hiperplazie megacariocitară și granulocitară.

# DE RETINUT

Diagnosticul se pune pe :

- Trombocite  $> 600.000 - 10.000.000/\text{mm}^3$ .
- Hiperplazie megacariocitară.
- Absența cromozomului Philadelphia.
- Absența creșterii masei eritrocitare și a sindromului mielodisplazic.
- Absența unei afecțiuni asociată cu trombocitoză reactivă.



# **SINDROMUL LIMFOPROLIFERATIV (LIMFOPROLIFERĂRILE MALIGNNE)**



# **LEUCEMIE LIMFOIDE CRONICA**

# CLASIFICARE

Grup heterogen de boli ce au în comun proliferarea de limfocite cu aspect morfologic adult și evoluție relativ lentă, cronică. Ele cuprind LLC, leucemia cu celule păroase sau limfoamele maligne leucemizate (proliferante pe linia B sau T).

# Leucemia limfatică cronică (LLC)

- Boală clonală caracterizată prin acumularea de limfocite mici, aparent mature în măduvă, ganglionii limfatici, sânge, splină, ficat și uneori și în alte organe. În peste 95% din cazuri este vorba de expansiunea clonală a liniei B, iar în 5% din cazuri celulele tumorale au fenotip T.
- ***Epidemiologie*** – cea mai frecventă formă de leucemie – 30% din totalul leucemiilor.
- ***Etiopatogenie*** – necunoscută (implicate radiațiile ionizante și factorii genetici).

# *Tablou clinic*

## ■ *Simptomatologie*

- 25% asimptomatici;
- 75% debut cu astenie și fatigabilitate;
- infecții recurente mai ales respiratorii;
- mai rar, manifestări hemoragice.

# ***Tablou clinic***

## ***Examenul obiectiv***

- **Adenopatiile** sunt prezente în 80% din cazuri fiind de obicei generalizate, cu debut latero-cervical, la început moi, mobili, neaderenți și cu dimensiuni diferite, dar cu timpul formează conglomerate ganglionare mari, vizibile, cu consistență fermă.
- **Splenomegalia** este prezentă în 50-75% din cazuri, dominând uneori tabloul clinic.
- **Hepatomegalia** apare după splenomegalie, fiind întâlnită la 50% dintre bolnavi.
- **Infiltrația limfocitară a altor organe** (amigdale, glande salivare, conjunctive, glande lacrimale, tegumente, plămâni, pleure, tub digestiv).

# ***Date de laborator***

## ***Hemograma periferică***

- **Limfocitoză**  $> 15.000/\text{mm}^3$  deseori  $> 100.000/\text{mm}^3$  cu limfocite aparent normale din punct de vedere morfologic (PAS pozitive conțin o cantitate mare de glicogen și apar frecvent umbre nucleare Gumprecht, care sunt resturi ale nucleilor limfocitari).
- **Anemie** – prin insuficiență medulară, hemoliză imună sau pierderi de sânge pe cale digestivă (15% din cazuri).
- **Trombocitopenie** în 15% din cazuri.

# ***Date de laborator***

- **Medulograma** — nu este esențială pentru diagnostic. Infiltratul limfocitar medular la biopsia medulară este nodular, interstițial mixt și difuz.
- **Biopsia ganglionară** nu este o examinare de rutină. Aspectul este de limfom non-Hodgkin cu celule mici.
- **Investigațiile imunologice** — arată alterarea imunității celulare și umorale.

# Stadializarea RAI a LLC

- **Stadiul 0** (supraviețuire 12 ani) - limfocitoză periferică și medulară.
- **Stadiul I** (supraviețuire de 10 ani) - stadiul 0 + adenopatii palpabile.
- **Stadiul II** (supraviețuire de 8 ani) - stadiul 0 + hepatosplenomegalie ± adenopatii.
- **Stadiul III** (supraviețuire de 1,5 ani)- stadiul 0 + anemie ± adenopatie ± splenomegalie / hepatomegalie.
- **Stadiul IV** (supraviețuire de 1,5 ani) - stadiul 0 + trombocitopenie ± anemie ± adenopatie, splenomegalie / hepatomegalie.