



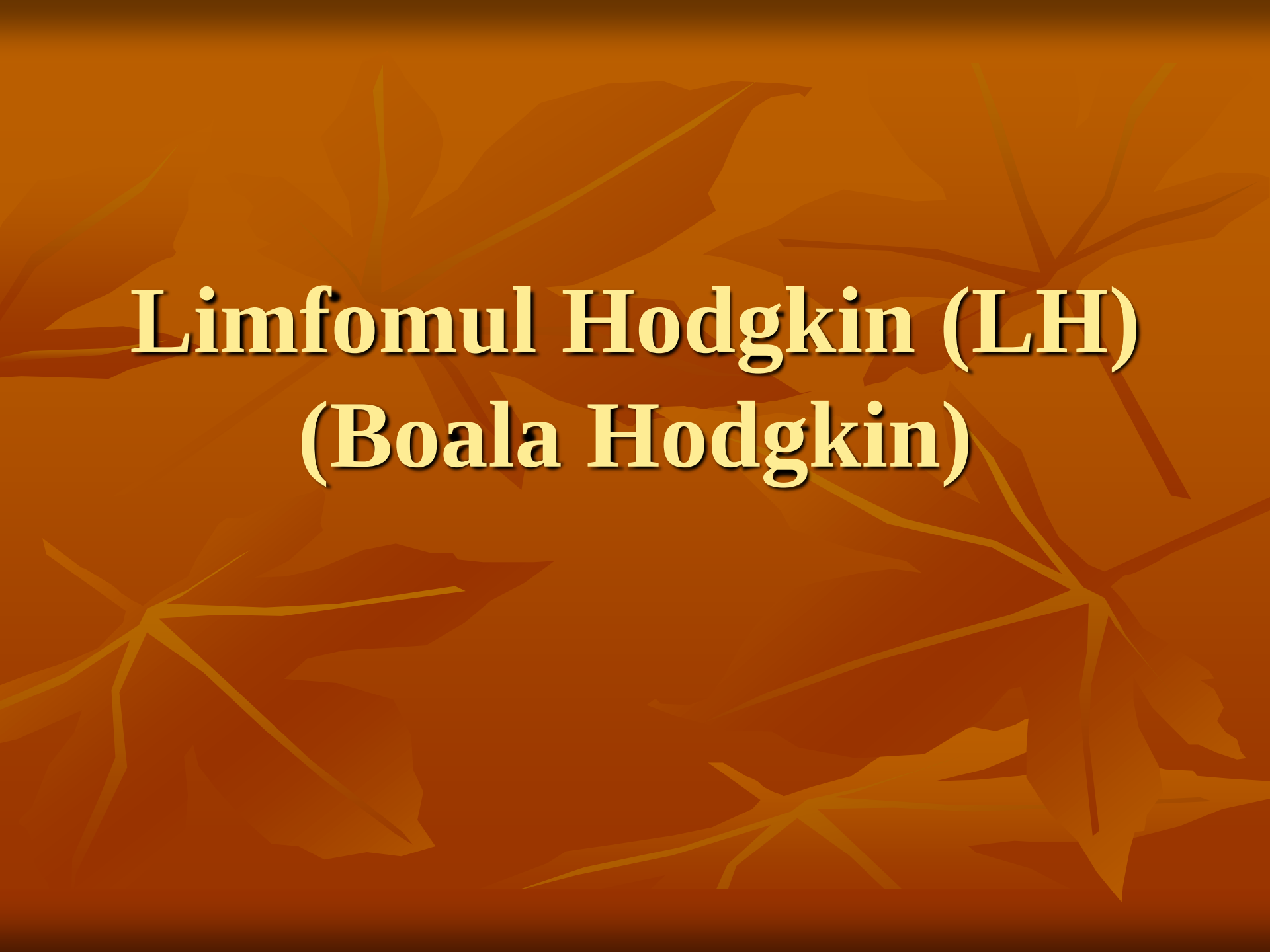
Limfoamele maligne (LM)

DEFINITIE. CLASIFICARE

Sunt definite ca tumori ale sistemului limfatic, în principal ganglionii limfatici, splina, amigdalele, măduva osoasă.

LM se împart în:

- → Limfomul Hodgkin (LH).
- → Limfomul nonHodgkin (LNH).



Limfomul Hodgkin (LH) **(Boala Hodgkin)**

DEFINITIE

Neoplazie a țesutului limfoid definită prin prezența de celule Reed-Sternberg.

Etiologie — necunoscută (implicați factorii genetici, virusul Epstein Barr, status-ul imun). Apare la tineri 20 – 29 ani sau după 60 de ani.

Tablou clinic

Debut *insidios* cu:

- febră ondulantă;
- transpirații profuze nocturne;
- prurit;
- dureri la nivelul ariilor ganglionare interesate accentuate după ingestia de alcool.

Tablou clinic

Examenul obiectiv

Adenopatii cu debut în majoritatea cazurilor laterocervicale, cu consistență crescută dar elastice, mobile și nedureroase (dureroase după ingestia de alcool). Uneori compresiuni cervicale, mediastinale, abdominale. Extinderea bolii se face inițial pe cale limfatică prin contiguitate, ulterior pe cale hematogenă (splină, ficat, măduva osoasă, alte viscere).

Date de laborator

Esențial pentru diagnosticul LM este examenul histopatologic al biopsiei ganglionare care arată – celula Reed-Sternberg (CRS) caracteristică pentru diagnostic ,care provin din linia limfocitară B, ca o celulă mare cu nucleu voluminos și polilobat. O variantă a acestei celule este celula Hodgkin ,care este o celulă mare, uninucleată, uninucleolată.

CLASIFICARE

Boala Hodgkin are **patru tipuri histologice** în funcție de numărul și aspectul celulelor Reed-Sternberg și de mediul celular înconjurător.

Tipul 1 - predominanță limfocitară;

- CRS rare;
- infiltrat cu limfocite mici, în majoritate de tip II;
- mai frecventă la sexul masculin și are o localizare cervicală înaltă.

Tipul 2 - scleroză nodulară

- CRS lacunare, în număr variabil;
- fibroză inelară înconjurând nodulii limfoizi;
- localizare mediastinală și mai frecventă la sexul feminin.

CLASIFICARE

Tipul 3 - celularitate mixtă

- CRS și celule Hodgkin în număr crescut;
- celule asociate polimorfe (PMN, limfocite, histiocite, plasmocite, fibroblaști);
- apare în stadiile avansate de boală (stadiul III și IV).

Tipul 4 - depleție limfocitară

- CRS și celule Hodgkin abundente, dispariția limfocitozei reactive;
- apare în stadiile avansate la debut și are o evoluție nefavorabilă.

Evaluarea paraclinică a extensiei bolii

- *Evidențierea adenopatiilor profunde* intratoracice și subdiafragmatice prin ecografie sau tomografie computerizată.
- *Evidențierea leziunilor viscerale* (splină, ficat, măduva osoasă) – CT, probe biologice/biopsie osoasă.
- *Alte investigații utile* – pentru evaluarea extinderii bolii (examen ORL, RMN, bronhoscopie), laparotomie exploratorie.

Stadializare bolii Hodgkin

Ann Arbor

Reprezinta determinarea gradului de extindere a bolii, fiind utila in alegerea modalitatii terapeutice.

Stadiul I – afectarea unui singur ganglion sau grup ganglionar.

Stadiul II – afectarea a două sau mai multe grupe ganglionare situate de aceeași parte a diafragmului.

Stadiul III – interesarea limfatică supra- și subdiafragmatică.

Stadiul IV – stadiul de visceralizare prin diseminare hematogenă (prinderea extraganglionară – ficat, splină, măduva osoasă).

Stadializare bolii Hodgkin

Adaugarea la indicele stadial a literei „A“ semnifică absența semnelor generale, iar adăugarea literei „B“ semnifică prezența acestora (febră, transpirații profuze, prurit, scădere în greutate).

Semnele de evolutivitate biologică dacă sunt prezente se notează cu „b“ (VSH, fibrinogen, gamaglobuline, α_2 -globuline, leucocitoză cu neutrofilie, albumina).

DE RETINUT

Diagnosticul pozitiv este histopatologic (tipul histologic) + stadializarea extinderii bolii.



LIMFOAMELE NONHODGKINIENE (LNH)

- **LNH** sunt un grup de neoplazii ale sistemului imunitar care reprezintă expansiunea clonală a unei linii sau sublinii limfoide. Elementul determinant al trăsăturilor clinice și prognostice este stadiul de diferențiere al celulei care proliferază și tipul de proliferare (difuz sau nodular).

- **Etiopatogenie** - nu există un factor etiologic comun, existând în schimb factori predispozanți de ordin genetic, imunologic și de mediu (infecții virale, radiații, chimicale).

Tablou clinic

Simptome

- legate de volumul adenopatiilor care determină compresiuni (sindromul de compresiune mediastinală, limfedemul membrelor inferioare, sindromul de compresiune medulară);
- simptome de ordin general: febră, transpirații, scădere în greutate;
- simptome legate de localizarea extraganglionară a bolii: pleurezie, simptome digestive, meningită;
- mai rar diagnosticul este stabilit accidental prin decelarea unor adenopatii la bolnavi asimptomatici.

Examenul obiectiv

- adenopatii de mărimi și consistențe variate (frecvente localizările generalizate);
- modificări cutanate (limfomatoase sau paraneoplazice), manifestări ale SNC, digestive (diaree, malabsorbție, subocluzii), frecvent anemie.

Date de laborator

- Esențial pentru diagnostic este **examenul histopatologic al biopsiei ganglionare**. Se observă gradul de diferențiere al celulelor limfomatoase (bine diferențiate sau puțin diferențiate) și caracterul proliferării în limfoganglioni (nodulare sau difuze).
- ***Imunofenotiparea*** – analiza imunofenotipică cu anticorpi monoclonali a biopsiilor ganglionare face posibilă identificarea precisă a formelor de LNH, mai ales în cazul unor diagnostice histologice diferite. Majoritatea LNH aparțin liniei B, mai rar liniei T sau formelor anaplazice cu celule mari (forme foarte agresive).

Date de laborator

- *Analiza citogenetică* relevă o serie de anomalii citogenetice, unele cu importanță patogenică.
- *Explorarea imagistică* arată extinderea leziunilor ganglionare și extraganglionare. Se pot efectua ecografia abdominală (pentru adenopatiile mediastinale), tomografia computerizată (pentru adenopatiile toracice sau mediastinale) sau endoscopia digestivă sau bronșică cu biopsie (pentru determinările digestive sau bronșice).

Clasificarea LNH

Clasificarea histologică a LNH (clasificarea de lucru sau clasificarea Lennert sau Kiel)

- Grad redus de malignitate.
- Grad intermediar de malignitate.
- Grad înalt de malignitate.

Clasificarea REAL (fenotipică)

- Neoplasme ale limfocitului B (80 -90% din cazuri).
- Neoplasme ale limfocitului TNK (10-20% din cazuri).
- Limfoamele anaplazice cu celule mari, CD30 pozitive (1-10%).

Prognosticul bolii depinde de vârstă, sex, extinderea bolii (clasificarea Ann Arbor) și tipul histologic.

GAMAPATIILE MONOCLONALE (GM)

GM reprezintă proliferări ale unei singure clone de celule producătoare de imunoglobuline. Proliferarea monoclonală benignă sau malignă are ca rezultat hiperproducția unei singure clase, subclase sau subunități polipeptidice de imunoglobuline.

MIELOMUL MULTIPLU (MM)

- MM este o afecțiune caracterizată prin proliferarea malignă a plasmocitelor care invadează măduva osoasă, produc leziuni osteolitice și secretă proteine monoclonale (imunoglobuline întregi sau lanțuri ușoare).
- **Patogenie** – proliferarea plasmocitelor are ca rezultat formarea de tumori cu plasmocite, leziuni osteolitice cu hipercalcemie și infiltrația difuză a măduvei osoase cu insuficiență medulară.
- Celulele proliferante sintetizează proteine monoclonale (M) care determină hipervâscozitate, leziuni renale și amiloidoză.

Date clinice

Boala manifestă poate fi precedată de o perioadă îndelungată asimptomatică de până la 20 de ani. Această perioadă se caracterizează prin accelerarea VSH și prin prezența unei proteine M în ser și/sau urină. În 10% din cazurile de MM diagnosticul se stabilește accidental. Simptomele inițiale pot consta în:

- astenie;
- transpirații;
- infecții repetate;
- scăderea moderată în greutate.

Date clinice

In perioada de stare apar simptome legate de prezența leziunilor osoase și/sau de suferința renală.

- *durerea* - localizată la nivelul toracelui, coloanei vertebrale și la nivelul extremităților este cel mai frecvent simptom, fiind întâlnită la 70% din pacienți. Pot fi determinate și de fracturile pe os patologic;
- *manifestări neurologice* (paraplegie sau polineuropatie senzitivo-motorie).

Date clinice

- *Semne de insuficiență renală cronică* datorată precipitării proteinei M la nivel renal.
- *Sindrom de hipervâscozitate* – în mieloamele cu IgA sau IgG (manifestări neurologice oftalmologie sau cardiace).
- *Hipercalcemia* clinic manifestă apare la bolnavii cu leziuni osteolitice extinse prin manifestări din partea SNC (grețuri, vărsături).

Examenul obiectiv

- Paloare, rareori sindrom hemoragipar;
- Prezența de tumori osoase (mai frecvent la nivelul oaselor calotei craniene) și de sensibilitate osoasă (calota craniană, stern, coaste, coloana vertebrală);
- Mai rar hepatosplenomegalie, adenopatii, interesarea pleurei și a plămânului.

Date de laborator

- **Anemia** este moderată, normocromă și normocitară. Pe frotiu apar hematii aglutinate, în „fișicuri“ sau „rulouri“.
- **VSH** este accelerat, cel mai frecvent peste 100 mm.
- **Examenul MO** – consistența sternului este moale la puncția sternală (acul de puncție pătrunde ușor). Măduva este hipercelulară cu plasmocitoză medulară între 10 – 90%.

Date de laborator

- ***Anomaliile proteinelor serice*** – în MM se constată hiperproteinemie cu valori până la 20 – 25 g/dl în medie 9 g/dl (fapt constatat la electroforeza proteinelor serice). **Proteina M** este în 90% din cazuri o imunoglobulină întreagă (IgG, IgA, IgD, rar IgE), iar în restul cazurilor sunt prezente doar lanțurile ușoare.
- ***Anomaliile proteinelor urinare*** – apare proteinuria Bence-Jones care reprezintă lanțuri ușoare libere K sau lambda. Aceste tipuri de proteine pot fi puse în evidență de electroforeza proteinelor urinare.

Date de laborator

- *Alte anomalii bioumorale:* hipercalcemie, hiperuricemie, LDH crescute.
- *Anomalii scheletice* – detectate radiologic sau scintigrafic. Frecvent **leziuni osteolitice** care interesează calota craniană, coastele, sternul, vertebrele, oasele bazinului cu dimensiuni de câțiva mm la câțiva cm. Mai rar apare **plasmocitomul solitar osos** cu leziuni osoase voluminoase polilobate.

Criteriile de diagnostic pozitiv

- Plasmocitoza medulară > 30%;
- IgA monoclonală:
 - IgG peste 3,5 g/dl sau
 - IgA peste 2 g/dl sau
 - Eliminare de lanț ușor peste 1 g/24 ore.
- Tumoră cu plasmocite evidențiabilă biptic;
- Leziuni osteolitice.

Tipuri de mielom în funcție de tipul proteinei M

- Mielomul IgG (52%).
- Mielomul IgA (21%).
- Mielomul IgD (2%).
- Mielomul Bence-Jones (cu lanțuri ușoare) (11%).
- Mielomul IgE (rar întâlnit).
- Mielomul nesecretant (1-2%).

Macroglobulinemia Waldenström (MW)

- MW înseamnă creșterea concentrației serice a imunoglobulinelor M (IgM). Termenul se folosește pentru desemnarea macroglobulinemiilor monoclonale.
- **Patogenie** — sindrom de hipervâscozitate cu manifestări cerebrale, retiniene, sindrom hemoragipar, hipervolemie.

Suferința renală este mai rară decât în MM, în acest caz fiind mai frecvente leziunile glomerulare. Anemia și sindromul hemoragipar sunt frecvente și au mecanisme diverse.

Tablou clinic

Simptomatologie

- astenie;
- paloare,
- scădere în greutate;
- manifestări hemoragice: epistaxis, hemoragii digestive, purpură;
- rar sindrom de hipervâscozitate;
- hipersensibilitate la frig (la cei cu crioglobulinemie).

Tablou clinic

Examenul obiectiv

- hepato-splenomegalie;
- adenopatii;
- polineuropatie senzitivo-motorie.

Date de laborator

Hemograma periferică

- anemie normocitară normocromă în 80% din cazuri cu aspect de hematii dispuse în fișicuri și cu VSH mult accelerat;
- trombocitopenie frecventă.

Măduva osoasă – adesea puncția medulară este albă datorită hipervâscozității. Adesea infiltrația medulară limfoplasmocitară masivă cu hiperplazia seriilor mieloide.

Date de laborator

- **Anomalii proteice**

Hiperproteinemie cu creșterea IgM; electroforetic, vârf (peak) al fracțiunii gama, mai rar lambda. Când cantitatea de IgM depășește 3 g% apar la simptomele clinice.

- **Leziunile osteolitice** sunt rar întâlnite, fiind frecventă osteoporoza.

- **Anomaliile bioumorale** cuprind frecvent retenție azotată, mai rar hipercalcemie.

Diagnosticul pozitiv al MW

- Prezența IgM monoclonală;
- Celularitate limfoplasmocitară (medulară, ganglionară sau splenică);
- Organomegalii.

BOALA LANȚURILOR GRELE (BLG)

BLG este un grup de afecțiuni caracterizate prin producția excesivă de lanțuri grele incomplete aparținând uneia din clasele sau subclasele de imunoglobuline în absența hiperproducției de lanțuri ușoare.

Boala lanțurilor grele lambda (boala fragmentului Fc)

Este o boală rară, frecvent asociată cu boli autoimune și infecții cronice. În stadiile avansate poate lua alura unui limfom malign.

Date clinice

- vârsta incidenței maxime: 60 – 70 ani;
- astenie, febră, scădere în greutate;
- paloare;
- adenopatii, hepatosplenomegalie;
- infecții frecvente, reprezentând cauza majoră de deces.

Date de laborator

- **Hemogama periferică** – anemie normocitară, normocromă cu hematii în fișicuri
 - leucopenie;
 - trombocitopenie.
 - VSH accelerată;
- **Ex. MO** – infiltrație limfoplasmocitară.
- **Anomaliile proteinelor serice** – concentrația proteinelor serice este normală. Pe electroforeză se pune în evidență o proteină monoclonală cu mobilitate lambda, care precipită cu serul anti-lambda, nu precipită cu serul antiframegment Fab și lanț ușor.

Boala lanțurilor grele alfa (limfomul mediteranean)

- Este forma cea mai frecventă de BLG. Boala apare predominant în bazinul mediteranean și afectează mai ales vârstele tinere (20 – 40 ani).
- **Etiopatogenie** – se pare că este implicat factorul infecțios deoarece are o incidență maximă în zonele cu frecvente infecții intestinale.

Date clinice

- Sunt interesate teritoriile de producție a IgA secretor: intestinul, mai rar, căile respiratorii.
- Caracterele formei abdominale
 - vârsta tânără (20 – 30 ani);
 - dureri abdominale, diaree, sindrom de malabsorbție;
 - mase ganglionare abdominale;
 - adenopatiile superficiale, hepatomegalia și splenomegalia sunt absente.

Date de laborator

- Hemograma și medulograma sunt de obicei normale;
- Anomalii proteice date de lanțul greu alfa;
 - electroforetic se pune în evidență o **proteină M** care migrează în banda largă beta-alfa 2. Lanțul greu alfa se pune în evidență și în sucule jejunale.
- Histopatologic se observă infiltrația limfoplasmocitară sau plasmocitară a laminei proprii cu atrofia vilozităților intestinale.



Boala lanțurilor grele μ (miu)

- Este cea mai rară formă de BLG. Majoritatea bolnavilor prezintă LLC sau LNH.
- **Date clinice**
 - hepatomegalie, adenopatii profunde, adenopatiile superficiale sunt puțin exprimate;
 - fracturi patologice;
 - sindromul de tunel carpian este aproape patognomonic.

Date de laborator

- tablou de LLC + plasmocite medulare cu vacuolizări citoplasmatiche;
- proteina anormală precipită cu serul antilant greu μ (miu) și nu precipită cu serul anti-lanț ușor;
- rar proteinurie Bence-Jones (de obicei K).