

## SINDROMUL LIMFOPROLIFERATIV

### 8.1. Noțiuni introductive

**Sindromul limfoproliferativ** definește ansamblul manifestărilor clinice care apar secundar proliferării monoclonale (maligne) a limfocitelor sau plasmocitelor. Aceste celule **invadează** progresiv măduva osoasă, organele limfoide (primare și secundare), apoi trec în sângele periferic, putând invada și organele extralimfoide. Celulele maligne secretă **imunoglobuline monoclonale** care sunt responsabile de o serie de manifestări imunologice sau reologice.

Astfel, **manifestările clinice** ale sindromului limfoproliferativ sunt consecința a două sindroame clinice majore:

- **sindromul tumoral**, care reunește manifestările datorate invadării **măduvei osoase, organelor limfoide și extralimfoide** de către celulele maligne;
- **sindromul imunologic** și / sau **reologic**, care definește totalitatea manifestărilor determinate de prezența în **sângele periferic** a produșilor de sinteză ai limfocitelor și plasmocitelor maligne.

A. Manifestările **sindromului tumoral** sunt consecințele:

- invadării **măduvei osoase** de către celulele maligne, care va genera o:
  - **insuficiență medulară cantitativă**, exprimată clinic prin manifestările sindroamelor **anemic, infecțios și hemoragipar** (îndeosebi în leucemia limfatică cronică) și un
  - **sindrom de osteoliză**, exprimat clinic prin **durere osoasă** la nivelul vertebrelor și **manifestări compresive** ale măduvei spinării (secțiune medulară) sau ale rădăcinilor nervoase (radiculite), îndeosebi în mielomul multiplu;
- invadării **organelor limfoide**, primare și secundare, de către aceste celule, care va determina apariția
  - **adenopatiilor superficiale** (în leucemia limfatică cronică și limfomul Hodgkin)
  - **adenopatiilor profunde** (în limfomul non-Hodgkin) și a
  - **splenomegaliei** (îndeosebi în leucemia cu celule păroase);

- invadării *organelor extralimfoide* de către limfoplasmocitele maligne, care va induce o serie de
  - *manifestări sistemice*, precum *infiltrate amigdaliene* sau *ale glandelor salivare și lacrimale (sindromul Mikulitz)*, în leucemia limfatică cronică;
  - *sindrom de malabsorbție și maldigestie* (infiltrarea tubului digestiv), *sindrom de iritație bronșică* (prin infiltrarea tractului respirator), *sindrom de secțiune medulară acută* (prin infiltrarea măduvei spinării), *poliserozite, infiltrate pulmonare și renale* (în special în limfoamele maligne non-Hodgkiniene și Hodgkiniene);
  - *insuficiență renală cronică* (prin infiltrare renală), *sindrom de secțiune medulară* (prin infiltrare vertebrală) și *neuropatie periferică* (prin infiltrarea nervilor periferici), îndeosebi în mielomul multiplu.

B. Manifestările **sindromului imunologic și/sau reologic** sunt consecințele clinice ale prezenței în *sângele periferic* a unor imunoglobuline monoclonale, mai mult sau mai puțin complete, care vor genera:

- manifestări de tip **autoimun** (anemie autoimună și trombocitopenie imună, în **leucemia limfatică cronică**; purpură vasculară crioaglobulinemică în **macroglobulinemia Waldenstrom**);
- manifestări de tip **hipervâscozitate sangvină** (hemoragii, insuficiență cardiacă, tulburări neurologice sau senzoriale și modificări caracteristice ale fundului de ochi) în **mielomul multiplu**.

În concluzie, **caracteristicile clinice esențiale** ale sindroamelor limfoproliferative sunt:

- **adenopatiile și**
- **splenomegalia** în prezența
- manifestărilor de **insuficiență medulară cantitativă (anemie, febră și hemoragii)**.

**Explorările paraclinice** necesare pentru diagnosticul pozitiv al afecțiunilor limfoproliferative sunt:

- **Hemograma**, care va evidenția leucocitoză cu limfocitoză, caracteristice leucemiei limfocitare cronice;
- **Biopsia ganglionară**, care va stabili diagnosticul pozitiv de limfom malign și va preciza tipul histopatologic al limfomului Hodgkin sau non-Hodgkin;

- **Electroforeza** proteinelor serice și **imunelectroforeza**, care vor stabili diagnosticul de certitudine al gamapatiilor monoclonale.

**Bolile limfoproliferative se clasifică în:**

- boli limfoproliferative care se însoțesc de **descărcarea celulelor maligne** în sângele periferic: leucemia limfatică cronică;
- boli limfoproliferative care **interesează doar țesuturile limfoide** primare sau secundare: limfoamele;
- boli proliferative ale plasmocitelor, care se **însoțesc de paraproteinemie**: mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenström și boala lanțurilor grele.

## **8.2. Limfoproliferări care se însoțesc de descărcarea celulelor maligne în sângele periferic**

### **1. Leucemia limfatică cronică**

**Definiție:**

Leucemia limfatică cronică (LLC) este o afecțiune malignă, clonală a **limfocitelor B** (rareori a limfocitelor T), caracterizată prin acumularea lentă, progresivă în **circulație și țesuturi** de limfocite mici, cu o **durată mare de viață**.

Simptomele bolii sunt datorate infiltrației măduvei osoase și sistemului limfatic cu celule maligne, precum și alterării imunității umorale și celulare.

**Caracteristicile esențiale:**

- limfocitoză  $\geq 10.000/\text{mmc}$ ,
- aspectul matur al limfocitelor și
- coexprimarea markerilor de origine ai limfocitelor B (CD19) cu markerii limfocitelor T (CD5).

**Clinic**

Boala afectează persoanele cu vârstă peste 60 ani, cu o ușoară predispoziție masculină.

La **debut**, afecțiunea poate fi:

- **asimptomatică**, descoperită întâmplător cu ocazia unui **examen obiectiv** de rutină (adenopatie) sau a efectuării unei **hemograme** (limfocitoză) sau
- poate debuta cu **manifestări clinice nespecifice**: astenie fizică, fatigabilitate, scădere ponderală sau subfebră.

În **perioada de stare** întâlnim: manifestări sistemice, adenopatie, splenomegalie, hepatomegalie, manifestări ale insuficienței medulare cantitative și infiltrate tisulare specifice.

**Manifestările sistemice paraneoplazice** (febra, astenia fizică, scăderea ponderală) apar încă de la debutul bolii.

**Adenopatia superficială** începe din regiunea cervicală și devine rapid generalizată, ganglionii fiind: mobili, moi, neaderenți, ovalari, cu dimensiuni variabile, dar cu timpul formează conglomerate mari, vizibile, mobile, nedureroase, alcătuite din ganglioni cu vârste diferite.

**Adenopatiile profunde** sunt, de obicei, necompresive, deși în stadiile avansate se pot palpa mase ganglionare abdominale.

**Splenomegalia** se întâlnește de la început, dar este mai puțin marcantă decât cea din leucemia granulocitară cronică (LGC).

**Hepatomegalia** se constituie insidios, este moderată și se însoțește de un sindrom colestatic.

**Paloarea, sindromul hemoragipar și predispoziția la infecții bacteriene, virale și fungice** datorate infiltrației medulare cu celule anormale și imunodeficienței legate de producerea inadecvată de anticorpi de către limfocitele B anormale, apar pe măsură ce boala avansează.

Tardiv, în evoluția bolii apar **infiltrate** cutanate, amigdalene, ale glandelor salivare și lacrimale (specifice bolii), pulmonare, pleurale, gastrointestinale, cardiace, oculare și ale sistemului nervos central (localizările extraganglionare ale bolii).

## **Paraclinic**

### **1. Hemograma**

**Leucocitoza** (15000-500000/mm<sup>3</sup>) cu **limfocitoză** (40-98%) reprezintă **elementele hematologice caracteristice LLC** pe frotiul din sângele periferic.

**Linfocitele maligne** sunt mici, au aspect matur, cu cromatină nucleară condensată, fiind imposibil de diferențiat morfologic de limfocitele mici. Caracteristica acestor limfocite este **friabilitatea** lor crescută, care face ca de obicei atunci când se întinde frotiul, pe lamă să rămână **resturi nucleare libere**, numite „umbre Gumprecht”.

La *debut*, numărul trombocitelor și hematocritul sunt normale, iar pe măsură ce *boala avansează* se instalează **trombocitopenia** și **anemia**, explicate prin infiltrație medulară sau mecanisme autoimune.

**Anemia** este **normocromă și normocitară** și este explicată prin prezența anticorpilor antieritrocitari la cald, testul Coombs fiind pozitiv.

**2. Medulograma** evidențiază o **măduvă hipercelulară, cu o infiltrare monomorfă, limfocitară (peste 30%)**, care poate atinge 100% din celularitate. Seriile celulare normale (eritrocitară, granulocitară și megacariocitară) sunt reduse proporțional cu gradul infiltrației limfocitare.

### **3. Testele imunologice**

**Electroforeza** poate evidenția **hipogamaglobulinemie** în 50% din cazuri.

**Imunograma** va arăta nivele scăzute ale concentrației serice ale IgG, IgM sau IgA normale. Celulele maligne își exprimă slab **Ig suprafatăă**, iar natura monoclonală a acestor celule poate fi demonstrată doar prin evidențierea unui singur lanț ușor de Ig (K sau λ).

**Imunofenotiparea** va evidenția coexprimarea markerilor de origine a limfocitelor B (CD19) și markerii limfocitului T (CD5).

### **4. Teste biochimice**

**Hiperuricemia** corespunde unui turnover rapid al unei mase mari de celule tumorale.

**5. Biopsia ganglionară** nu face parte din protocolul de diagnostic, dar dacă se efectuează ea va evidenția un aspect identic cu cel întâlnit în limfomul limfocitar cu celule mici.

### **Stadializarea clinică**

**1. Stadializarea Rai** este utilă pentru aprecierea prognosticului bolii. Conform acesteia, LLC evoluează în 5 stadii:

**Stadiul 0.** limfocitoză absolută ( $\geq 10.000/\text{mmc}$ ) sau peste 30% limfocite în măduva osoasă.

**Stadiul 1:** limfocitoză asociată cu **adenopatie**.

**Stadiul 2:** limfocitoză cu adenopatie și **splenomegalie** sau hepatomegalie.

**Stadiul 3:** limfocitoză cu adenopatie și splenomegalie, cu instalarea **anemiei** ( $Hb \leq 11 \text{ g\%}$ ).

**Stadiul 4:** limfocitoză cu adenopatie, splenomegalie și anemie, la care se asociază **trombocitopenie** ( $\leq 100.000/\text{mmc}$ ).

**2. Stadializarea Binet** se bazează pe gradul de extindere a bolii:

**Stadiul A:** limfocitoză absolută în sânge și măduvă; fără anemie sau trombocitopenie, cu maxim 2 localizări ganglionare sau extraganglionare.

**Stadiul B:** limfocitoză sangvină și medulară; fără anemie sau trombocitopenie; cu peste 3 localizări ganglionare sau extraganglionare.

**Stadiul C:** limfocitoză sangvină și medulară, anemie ( $Hb \leq 10 \text{ g\%}$ ), trombocitopenie ( $T \leq 100000/\text{mmc}$ ), cel puțin 3 localizări ganglionare sau extraganglionare.

**2. Leucemia cu celule păroase** reprezintă o formă clinică de LLC, caracterizată prin proliferarea malignă, trenantă a limfocitelor B.

Se **caracterizează** prin:

- **pancitopenie**,
- **splenomegalie** masivă,
- **celule păroase** prezente pe **frotiul sanguin** și biopsia medulară.

#### **Clinic**

Boala debutează *insidios* la pacienții de peste 40 ani, cu preponderență pentru sexul masculin, vârsta medie de debut fiind 55 ani.

Manifestările de **debut** sunt generale (astenie fizică, febră) și locale (jenă sau durere în hipocondrul stâng, prin splenomegalie gigantă).

În **perioada de stare**, manifestările clinice se datorează **splenomegaliei**, **infecțiilor** și **fenomenelor de vasculită**.

La **examenul obiectiv** se constată:

- **febra**, paloarea,
- **splenomegalia**, **hepatomegalia**, adenopatia (rar),
- **manifestări vasculitice** (eritem nodos, noduli subcutanați, sindrom Sweet și afecțiuni viscerale asemănătoare poliarteritei nodoase).

## **Paraclinic**

**1. Hemograma** evidențiază **pancitopenie** încă din momentul diagnosticului; numărul de leucocite este scăzut cu limfocitoză absolută compusă din celule cu prelungiri citoplasmatiche caracteristice mai bine evidențiate la microscopul cu contrast de fază sau electronic.

**2. Medulograma** este de regulă „albă” datorită excesului de colagen, reticulină și fibrină, care obligă la biopsie medulară.

**3. Biopsia medulară** evidențiază creșterea celularității medulare cu infiltrația acesteia cu celule păroase.

**4. Testele imunologice** evidențiază coexistența antigenelor **CD11 și CD 12** pe suprafața celulelor păroase.

## **8.3. Limfoproliferări care interesează doar țesuturile limfoide primare sau secundare**

### **8.3.1. Limfoamele maligne**

**Definiție:** sunt neoplasme ale celulelor imune și non-imune **rezidente ale țesuturilor limfoide**, caracterizate prin absența tabloului leucemic la debutul bolii.

**Clasificare:** se deosebesc două forme majore de limfoame maligne:

- Limfoamele non-Hodgkin
- Limfoamele Hodgkin

### **1. Limfoamele non-Hodgkin**

**Definiție:** LNH reprezintă un grup heterogen de neoplazii ale limfocitelor T sau B, care în mod obișnuit:

- își pot avea originea în ganglionii limfatici, dar
- pot fi localizate în orice alt organ al corpului (măduvă osoasă, splină, ficat, tract digestiv).

**Clasificare:**

Din punct de vedere **histologic și evolutiv** deosebim:

**-LNH cu grad redus (38%):** limfom difuz cu celule mici, limfom folicular cu celule mici, clivate; limfom folicular cu celularitate mixtă.

-**LNH cu grad intermediar** (40%): limfom folicular cu celule mari; limfom difuz cu celule mici clivate; limfom difuz cu celularitate mixtă; limfom difuz cu celule mari.

- **LNH cu grad înalt** (20%): limfom cu imunoblaști; limfom cu limfoblaști; limfom cu celule mici neclivate (limfom Burkitt și non-Burkit).

-**LNH diverse** (2%): limfoame compuse; mycosis fungoides (limfom cutanat cu limfocite T); limfom histiocitar; limfom cu celule în manta; limfomul zonelor periferice (MALT).

Din punct de vedere al **imunofenotipării**, se descriu:

-**LNH cu limfocite B** (80-85%);

-**LNH cu limfocite T** (15%),

-**LNH cu histiocite** (5%).

## Clinic

**Debutul** poate fi **asimptomatic**, prin descoperirea întâmplătoare a unei adenopatii superficiale izolate sau generalizate sau **simptomatic**, insidios prin apariția manifestărilor sistemice: febră, astenie fizică, scădere ponderală, transpirații nocturne.

**În perioada de stare**, tabloul clinic este dominat de prezența adenopatiilor superficiale, profunde sau afectarea organelor extraganglionare.

*a. În cazul debutului ganglionar*, întâlnim **adenopatii superficiale** (laterocervicale, cel mai adesea laterocervical superior, stânga sau inghinal), cu ganglioni limfatici rotunzi, duri, cu diametre peste 1 cm, care au apărut de peste 4-6 săptămâni (care nu au nicio legătură cu o infecție de vecinătate recentă), nedureroși, cu tendință la aderarea rapidă între ei și la planurile adiacente, formând blocuri ganglionare cu efect compresiv.

**Adenopatiile profunde** vor forma blocuri ganglionare care vor produce efecte compresive asupra structurilor învecinate. **Adenopatiile mediastinale** (20%) pot produce tuse persistentă, durere toracică, dispnee inspiratorie (sindrom de compresiune bronșică) sau edem și cianoză în „pelerină” (sindrom de compresiune de venă cavă superioară).

**Adenopatiile retroperitoneale, mezenterice și pelvine** pot evolua asimptomatic sau se pot manifesta prin: durere abdominală cronică, senzație de plenitudine și sațietate precoce; prin simptome asociate obstrucției viscerale sau perforației acute sau hemoragiei

digestive; prin edem și cianoză în teritoriul cavei inferioare (sindrom de compresiune a venei cave inferioare).

*b. În cazul debutului extraganglionar* deosebim: limfoame gastrointestinale (MALT) care se manifestă prin: durere epigastrică vagă, greață, vărsături, anorexie (limfoame gastrice) sau prin sindrom de malabsorbție și maldigestie (limfoame intestinale), limfoame hepatice, splenice, osoase, cutanate, pulmonare (BALT), cerebrale, tiroidiene, ovariene și testiculare.

### **Paraclinic**

**1. Biopsia ganglionară sau tisulară** permite stabilirea diagnosticului de LNH. Criteriile histologice obișnuite sunt: distrucția arhitecturii ganglionare normale și invazia capsulei și țesutului gras adiacent de către celulele neoplazice.

**2. Studiile imunofenotipice** efectuate pentru a determina celula de origine a clonei maligne vor determina subtipurile specifice și ajută la stabilirea prognosticului.

### **3. Hemograma**

*Inițial*, hemograma poate fi normală sau poate evidenția o **anemie normocromă, normocitară** (prin mecanism autoimun), cu un **număr normal al leucocitelor**, dar cu **eozinofilie și limfopenie**.

*Tardiv*, poate evidenția **descărcarea periferică a celulelor „maligne”**, situație în care diferențierea dintre limfom și leucemie este arbitrară.

**4. Medulograma** este obligatorie pentru a evidenția invadarea măduvei osoase.

**5. Explorarea imagistică** cuprinde efectuarea: radiografiei toracice, esogastroduodenale, echografiei abdominopelvine, computertomografiei toracoabdominale și permit evaluarea efectului compresiv al adenopatiilor profunde. RMN cerebral și medular permit evaluarea interesării neurologice.

**6. Explorarea biochimică** hepatică și renală permite aprecierea gradului disfuncțiilor organice, din cadrul invadării acestora.

**7. Explorarea imunologică standard** evidențiază anomaliile imunologice umorale.

## 2. Limfomul Hodgkin

**Definiție:** LH reprezintă grupul de neoplasme imune caracterizate prin proliferarea malignă localizată sau diseminată a **celulelor Sternberg-Reed**, originare în țesutul limforeticular, care interesează în primul rând ganglioni limfatici și măduva hematogenă.

**Caracteristici esențiale:**

- **adenopatia nedureroasă,**
- **simptome generale,**
- **diagnostic anatomopatologic stabilit prin biopsie ganglionară.**

### Clinic

Boala Hodgkin afectează predominant **bărbații** (B:F-6:1) și are o **distribuție bimodală**, cu un prim vârf între 15-30 ani și al doilea după 50 ani.

Boala poate fi

- **asimptomatică**, prin descoperirea întâmplătoare a unei adenopatii, cel mai adesea cu localizare laterocervicală superioară sau
- **simptomatică** prin descrierea unor **simptome generale nespecifice**: febră, scădere ponderală, transpirații nocturne și prurit generalizat.

În **perioada de stare**, pacienții pot fi **asimptomatici** sau pot prezenta:

- **durere la nivelul ganglionilor afectați**, mai ales după ingestia de alcool (2-5%),
- **manifestări de ordin general: astenie fizică inexplicabilă, scădere ponderală, subfebrilitate** însoțită de **transpirații nocturne**; oarecum caracteristică, dar rară este **febra ondulantă**, care evoluează cu perioade febrile de câteva zile, urmate de mai multe zile de afebrilitate, **prurit generalizat**, fără leziuni cutanate sau însoțit de un rash cutanat discret (poate apărea în orice moment al bolii și este inclus în grupul simptomelor B).

La **examenul obiectiv** descoperim:

- adenopatie superficială**, cel mai adesea laterocervicală superioară sau supraclaviculară, cu ganglioni ovalari, fermi, cu dimensiuni medii sau mari, relativ mobili, nedureroși (care pot deveni dureroși după ingestia de alcool); în timp LH are tendința de a afecta și alte regiuni ganglionare și de a disemina în mod ordonat, cu o evoluție centripetă sau axială, spre deosebire de LNH care are o evoluție centrifugă;

- **adenopatiile profunde** pot determina compresiuni ale organelor sau structurilor anatomice învecinate, producând edemul și cianoza în jumătatea superioară a corpului (compresiunea venei cave superioare); durerea abdominală, tulburările de tranzit, ascita și edemele membrelor inferioare (compresiunea venei cave inferioare); icterul prin compresiunea căilor biliare intra- și extrahepatice;

-**invadarea viscerelor sau structurilor anatomice** se manifestă prin mai multe tipuri de afectare:

- interesarea **osoasă** poate produce: durere, leziuni vertebrale osteoblastice (vertebră de fildeș) sau osteolitice (fracturi spontane cu compresiune), artropatie hipertrofică pneumatică;
- invadarea **măduvei hematogene** produce pancitopenie, cu depleție limfocitară;
- invazia epidurală poate comprima **măduva spinării** și poate produce paraplegie; durerile nevralgice sunt urmarea compresiunii nervoase radiculare;
- **sindromul Claude-Bernard-Horner** apare datorită compresiunii nervilor simpatici cervicali;
- **paralizia laringiană** apare prin compresiunea nervului recurent laringeu stâng;
- invadarea **mediastinului, plămânilor, pleurelor și pericardului** produc durere toracică, tuse iritantă, dispnee inspiratorie, hemoptizie;
- infiltrarea **pulmonară** poate să simuleze pneumonia sau bronhopneumonia sau să ducă la formarea unei cavități intraparenchimotoase;
- infiltrarea **tegumentului, stomacului și afectarea nervilor cranieni** apar rar, iar atunci când apar sugerează coinfecția cu HIV.

### **Paraclinic**

**1. Biopsia ganglionară** permite stabilirea **diagnosticului pozitiv** de LH și a diagnosticului de formă anatomopatologică. Există 4 forme anatomopatologice de LH: formă cu predominanță limfocitară (2-10%), forma cu scleroză nodulară (40-80%), forma cu celularitate mixtă (20-40%) și forma cu depleție limfocitară (2-15%).

**2. Hemograma** poate evidenția: anemie normocromă, normocitară cu sideremie normală sau scăzută; număr normal sau ușor crescut al leucocitelor, cu ușoară deviere la stânga a formulei leucocitare, care dispare după tratament. Pe formula leucocitară putem observa:

**eoziinofilie** moderată (mai ales la cei cu prurit) și **limfopenie** (în stadiile avansate); număr normal sau crescut al trombocitelor.

**3. Testele de inflamație nespecifice** (VSH, alfa2-globulinele, proteina C reactivă) pot fi uneori crescute și pot reveni la normal după tratament, fiind folosite pentru monitorizarea evoluției bolii.

**4. Testele imunologice** pot arăta modificări ale răspunsului imun celular (deficiența imunității mediate celular caracterizată prin reacția negativă la PPD); răspunsul imun celular este normal, rareori citându-se cazuri de anemie hemolitică autoimună, cu test Coombs pozitiv.

### **Stadializarea bolii Hodgkin**

Înainte de inițierea tratamentului este necesară **stadializarea clinică** a bolii Hodgkin. De obicei se folosește sistemul de stadializare de la Ann Arbor (1971) sau sistemul Conferinței de la Cot Swalds (1989) care folosește litera **X** pentru a desemna o prezență masivă a bolii (peste o treime din diametrul toracic sau peste 10 cm în diametru).

**Stadiul I:** afectarea unei **singure** regiuni ganglionare sau a unei structuri limfoide (splină, timus, inel Waldeyer);

**Stadiul II:** afectarea a **două sau mai multe grupe** ganglionare, dar **de aceeași parte** a diafragmei; numărul localizărilor anatomice poate fi indicat printr-o subscriptie numerică (II3);

**Stadiul III:** afectarea unor regiuni ganglionare sau structuri limfoide situate de **ambele părți** ale diafragmei;

III1: în abdomenul superior ( deasupra vaselor renale): splină, ganglioni splenici, celiaci, hepatici, periportali.

III2: în abdomenul inferior: periaortici, pelvini, inghinali.

**Stadiul IV:** generalizarea bolii, cu **interesare extraganglionară** (măduvă osoasă, plămâni, ficat).

În **stadializarea clinică** a limfomului Hodgkin se adaugă următoarele mențiuni:

**A:** absența semnelor generale de boală;

**B:** prezența semnelor generale de boală (febră, transpirații nocturne, scădere ponderală cu peste 10% din greutatea corporală în ultimele 6 luni);

**E:** afectarea extraganglionară.

De regulă simptomele B apar în stadiile III și IV de boală.

### **3. *Mycosis fungoides***

**Definiție:** Este un **limfom cu limfocite T**, care afectează în primul rând tegumentul și uneori organele interne.

**Clinic** debutează la peste 50 de ani cu **erupție maculoeritematoasă**, pruriginoasă, care poate să devină generalizată și apoi **nodulară**, iar în cele din urmă se cronicizează. Ulterior erupția maculo- sau papuloeritematoasă poate să **ulcereze**.

**Diagnosticul pozitiv** este stabilit prin biopsia din leziunile cutanate, care evidențiază acumularea de celule limfomatoase și prin imunofenotipare, care identifică limfocitele T mature cu: CD4, CD11 și CD12.

**Evoluția** bolii este spre o formă leucemică de boală, cu descărcarea **celulelor T maligne** cu nuclei spiralați în sângele periferic (sindromul Sezary).

## **8.4. Proliferări ale plasmocitelor care se însoțesc de paraproteinemie**

### **Gamapatiile monoclonale**

**Sinonime:** neoplasme plasmocitare, limfoproliferări însoțite de paraproteinemie

Gamapatiile monoclonale reprezintă grupul de afecțiuni de etiologie necunoscută, **caracterizate** prin:

- proliferarea excesivă a unei clone de **limfocite B** sau **plasmocite**;
- prezența unei imunoglobuline sau a unei subunități polipeptidice omogene structural și electroforetic (monoclonală) în ser sau urină, denumită **proteină monoclonală imunoglobulinică** (proteina M) și
- prezența unui **sindrom de hipervâscozitate**.

**Clasificare:**

1. Mielomul multiplu;
2. Macroglobulinemia Waldenström;
3. Boala lanțurilor grele;
4. Amiloidoza;
5. Crioglobulinemia.

***Mielomul multiplu***

Mielomul multiplu reprezintă **proliferarea malignă a unei clone de plasmocite medulare** (plasmocitom) și **supraproducția de Ig monoclonală intactă (IgG/IgA/IgD/IgE)** sau de **proteină Bence Jones** (lanțuri ușoare monoclonale libere K sau λ).

• Se **caracterizează** prin:

-**dureri osoase**;

-**paraproteină monoclonală** la electroforeză sau imunelectroforeza proteinelor serice sau urinare;

-înlocuirea măduvei osoase cu plasmocite maligne.

• **Clinic**, boala **debutează** insidios, fiind întâlnită la pacienți cu vârste între 50-60 de ani, cu predominanță masculină. Se conturează clinic o **durere osoasă** la un bolnav cu **sindrom anemic**, **afectare renală** și **sindrom de hipervâscozitate**.

În **perioada de stare**, pacientul acuză:

- a. **durere osoasă persistentă** (70%din cazuri), la nivelul coloanei vertebrale lombare (lumbago cronic), toracale(nevralgii intercostale), sau **durere acută** secundară unor fracturi patologice la nivelul colului femural; unii pacienți se pot prezenta pentru consecințele fracturilor vertebrale prin tasare care pot determina compresiunea măduvei spinării (paraplegie) sau a rădăcinilor nervoase;
- b. **manifestările insuficienței renale cronice** (25%) (rinichiul mielomatos), datorită obstrucției tubilor prin cilindri formați din material proteic filtrat la nivel glomerular, atrofiei celulelor tubulare, prin infiltrarea nervilor cu celule maligne epiteliale și fibrozei interstițiale; primele manifestări ale afecțiunilor renale sunt:aminoaciduria, glucozuria, fosfaturia, uricozuria, urini alcaline cu acidoză, realizând aspectul unei acidoze tubulare renale proximale tip II; manifestările

- insuficienței renale acute**, precipitate de: deshidratare, hipercalcemie și hiperuricemie;
- c. **manifestările sindromului anemic**(80%): astenie, cefalee, amețeală, palpitații, anxietate, dureri pseudoanginoase;
  - d. **manifestările sindromului de hipervâscozitate**(10-15%): tulburări neurologice, manifestări hemoragice, insuficiență cardiacă și modificări ale fundului de ochi (hemoragii retiniene, edem papilar, dilatații venoase);
  - e. **manifestări infecțioase**: febra din infecțiile bacteriene și virale;
  - f. **manifestările sindromului hemoragiar** datorat trombocitopeniei sau trombocitopatiei secundare acoperirii trombocitelor cu Ig monoclonale;
  - g. **manifestări de neuropatie periferică**, prin infiltrarea nervilor cu plasmocite maligne și datorită efectului toxic direct al paraproteinelor sau amiloidozei;
  - h. **manifestări ale hipercalcemiei**: anorexie, greață, vărsături, letargie, comă, tulburări maligne de ritm cardiac.

• **Elementele obiective** sesizate sunt:

-**paloarea**;

-sensibilitatea osoasă și **zonele de osteoliză**;

-tumori ale țesuturilor moi;

-limfadenopatia și **splenomegalia** sunt rar întâlnite;

-hepatomegalia apare în stadii avansate ale bolii;

-**manifestări neurologice** de neuropatie periferică sau compresie a măduvei spinării.

• **Examene paraclinice**

1. **Electroforeza proteinelor serice** evidențiază **hiperproteinemie** (8-10%), cu un vârf monoclonal în regiunea  $\beta$   $\gamma$ .
2. **Imunelectroforeza** evidențiază **proteina monoclonală** (paraproteina M), care poate fi: IgG (50%), care migrează în dreptul fracțiunii  $\mu$ , IgA(20%) și proteina Bence-Jones (17%).
3. **Proteinuria** este evidențiată în 90% din cazuri, iar la 80% din cazuri este decelată **proteina Bence-Jones**. În urina acestor bolnavi se evidențiază și cilindri formați din lanțurile ușoare care precipită în tubii colectori și contort distal.

4. **Hemograma** evidențiază **anemie** normocromă normocitară, uneori cu o componentă **autoimună**, când hematiile sunt dispuse în fișicuri. Numărul de leucocite este normal, rareori observăm granulocitopenie și **plasmocitoză sangvină**.
5. **Viteza de sedimentare a hematiilor** este crescută (100/mm<sup>3</sup>). În stadiile avansate se instalează insuficiența medulară cantitativă, cu scăderea numărului de trombocite și creșterea VSH la peste 100/mm<sup>3</sup>.
6. **Medulograma**. Măduva osoasă este hiper celulară infiltrată în proporție de **5-100%**, cu **plasmocite** care au aspect morfologic normal sau pot avea unele aspecte morfologice atipice, cum ar fi:
  - a. citoplasmă bogată, cu zone cu afinitate tinctorială diferite, cu un nucleu mare împins periferic, cu un singur nucleol bine vizibil;
  - b. plasmocite tinere cu citoplasmă bazofilă bogată, cu un nucleu tânăr mare, cu cromatină dispusă fin granular, cu prezența a 2-3 nucleoli;
  - c. plasmocite normale cu citoplasmă bazofilă și 2-3 nucleoli.
7. **Radiografia oaselor** evidențiază 2 tipuri de leziuni, **osteolitice** și **osteoporotice**, localizate la nivelul: vertebrelor, bazinului, cutiei craniene, toracelui, epifizei proximale a humerusului și femurului.
8. **Testele imunologice** relevă prezența **crioglobulinelor** (proteine sau complexe proteice, ce precipită la 4°C și se dizolvă prin încălzire la 37°C) și a **anticorpilor antieritrocitari** (testul Coombs).
9. **Testele biochimice** evidențiază **fosfatază alcalină** normală sau **crescută**, **calcemie** normală sau **crescută**, **uree** și **creatinină** normale sau **crescute**.

• **Diagnosticul pozitiv**

Următoarele elemente pun diagnosticul pozitiv de mielom multiplu:

1. **hiperproteinemia serică**, cu hipergamaglobulinemie monoclonală (IgG cel mai adesea);
2. procentul crescut (10-20%) de **plasmocite** în aspiratul medular;
3. **modificările osoase**: osteoporoză avansată cu tasări vertebrale sau zone osteolitice bine delimitate.

## ***Macroglobulinemia Waldenström***

• Această afecțiune se **definește** prin proliferarea malignă a **limfocitului B**, care sintetizează și secretă cantități mari de **IgM**. Reprezintă 12% din pacienții cu gamapati.

• **Caracteristici esențiale:**

- imunelectoreza evidențiază o paraproteină monoclonală de tip IgM;
- infiltrare medulară cu limfoplasmocite;
- splenomegalie constantă;
- absența leziunilor litice osoase.

• **Clinic Debutul** este insidios, la pacienții aflați în decada a 6 a și a 7 a de viață, cu preponderență masculină, cu manifestări clinice de:

- *sindrom de hipervâscozitate,*
- *sindrom anemic,*
- *sindrom infecțios și*
- *vasculită crioglobulinemică.*

În perioada de stare, pacientul acuză:

-**manifestări nespecifice:** astenie, inapetență, scădere ponderală;

-**manifestări de hipervâscozitate:** cefalee, tulburări vizuale, amețeală, alterarea stării de conștiință și comă;

-manifestări ale **sindromului anemic:** astenie, paloare, precordialgie, amețeală;

-manifestări ale **sindromului infecțios:** infecții bacteriene recurente;

-**manifestări ale sindromului crioglobulinic:** artralгии, parestezii, purpură vasculară, sindrom Raynaud și urticarie la frig.

• **Elemente obiective:**

-paloare generalizată;

-**purpură vasculară și sângerări cutanemucoase;**

-**limfadenopatie** cu splenomegalie;

-semne de **insuficiență cardiacă** datorată hipervolemiei;

-**hepatomegalie;**

-manifestări **neurologice** și

-modificarea **examenului fundului** de ochi: dilatări și îngustări ale vaselor retiniene, exudate și sângerări retiniene, edem papilar.

- **Examenе paraclinice**

1. **Electroforeza proteinelor serice** descoperă **hiperproteinemia** (8-11 g%), cu un vârf monoclonal în zona  $\gamma$ .
2. **Imunelectroforeza** evidențiază proteina monoclonală care este **IgM**.
3. **Proteinuria** este prezentă doar la 50% dintre pacienți.
4. **Hemograma** pune în evidență o **anemie** moderată, normocromă și normocitară, cu tendința la dispunerea în „fișicuri” a **hematiilor**, număr de leucocite normal sau scăzut, leucopenia fiind însoțită de limfopenie, numărul de trombocite este normal sau scăzut, iar **viteza de sedimentare a hematiilor crescută**.
5. **Medulograma** arată măduvă osoasă hipercelulară, cu infiltrare difuză cu limfocite mici, cu citoplasmă bazofilă.
6. **Imunofenotiparea** evidențiază în sânge o populație monoclonală de **limfocite B**, care exprimă: **CD19, CD20 și CD 24**.
7. **Testele imunologice** arată: test Coombs pozitiv, crioglobuline prezente, anticorpi anticardiolipină prezenți și factor reumatoid pozitiv.
8. **Radiografia oaselor** nu prezintă modificări patologice.
9. **Testele biochimice** nu evidențiază afectare renală.

- **Diagnosticul pozitiv** va fi susținut de:

- manifestările sindromului de **hipervâscozitate și sindromului crioglobulinemic**;
- hiperproteinemia serică cu hipergamaglobuline de tip IgM** monoclonale și
- infiltrare medulară** cu limfocite mici cu citoplasmă bazofilă (plasmocitoide).

## ***Boala lanțurilor grele***

Boala lanțurilor grele este o proliferare malignă a plasmocitelor, caracterizată prin supraproducția lanțurilor grele ale imunoglobulinelor monoclonale. Limfoplasmocitele anormale secretă diferite componente de lanțuri grele (alpha, gamma, miu și delta), fără lanțuri ușoare.

### **a. Boala cu lanțuri grele alpha**

Plasmocitele anormale secretă în exces lanțuri **grele  $\alpha$** , iar tabloul clinic este cel al unui limfom malign abdominal.

Incidența maximă este la persoanele tinere de 10-30 de ani, cu predominanța sexului masculin.

- **Tabloul clinic** este conturat de **adenopatiile abdominale și retroperitoneale**, precum și de manifestările **sindromului de malabsorbție** (steatoree, diaree, scădere ponderală).

- **Examen paraclinice**

- electroforeza este uneori normală, alteori arată un vârf discret în regiunea  $\gamma$ ; cel mai adesea se întâlnește o bandă groasă în zona  $\alpha_2$ - $\beta$  și o scădere a gamaglobulinelor;

- biopsia mucoasei intestinale evidențiază: atrofie viloasă, infiltrate cu limfocite, plasmocite și imunoblaști în lamina propria a intestinului;

- la biopsia ganglionară se constată infiltrate limfoplasmocitare asemănătoare cu cele din mucoasa intestinală;

- examenul de urină nu evidențiază proteine Bence-Jones;

- imunelectroforeza permite punerea în evidență a proteinelor anormale cu anticorpi antiIgA.

### **b. Boala cu lanțuri grele gamma**

În această variantă a bolii se produc lanțuri grele de IgG, asociindu-se o pierdere importantă de aminoacizi.

Boala îmbracă aspectul clinic al unui limfom debutând la peste 60 de ani. Se asociază frecvent cu boli autoimune: PR, SS, LES, AHAI, TAI, TBC, SHU.

- Clinic** se asociază: elementele limfomului malign (poliadenopatie, hepatosplenomegalie), edemul palatului moale (25%), sindromul infecțios (febră și infecții intercurrente, datorită hipergamaglobulinemiei).

- Paraclinic**

- 1.**Hemograma** prezintă: **anemie** normocromă, **leucopenie**, eozinofilie, plasmocite atipice circulante și **trombocitopenie (pancitopenie)**.

2. **Medulograma** are aspect variabil.

3. **Electroforeza** este normală.

4. **Imunelectroforeza** evidențiază lanțuri grele ale IgG prin antiseruri anti-IgG.

5. **Radiografia osoasă** evidențiază foarte rar leziuni litice.

#### **c. Boala cu lanțuri grele miu**

- **Boala cu lanțuri grele  $\mu$**  este forma care îmbracă aspectul clinic al unei LLC cu evoluție prelungită.

- **Tabloul clinic prezintă: poliadenopatie periferică minimă și hepatosplenomegalie.**

#### **• Paraclinic**

1. **Electroforeza** este normală sau prezintă hipogamaglobulinemie.

2. **Imunelectroforeza** permite evidențierea unui component seric cu migrare rapidă, care reacționează cu antiserul pentru lanțurile  $\mu$ .

3. **Urina** poate evidenția rareori și lanțuri ușoare monoclonale (proteine Bence-Jones), dar aceste lanțuri nu sunt legate de lanțurile grele  $\mu$ .

4. **Medulograma** evidențiază infiltrare plasmocitară cu plasmocite vacuolate la 2/3 din cazuri.

5. **Radiografia osoasă:** poate evidenția leziuni litice osoase.

### ***Crioglobulinemia***

- **Crioglobulinele** sunt imunoglobuline serice monoclonale sau policlonale, care precipită la frig ( $4^{\circ}\text{C}$ ) și se redizolvă la încălzire, care se întâlnesc frecvent în: infecții virale, bacteriene și parazitare, boli autoimune și hemopatii maligne.

- Din **punct de vedere biochimic**, se descriu trei tipuri de crioglobuline:

**Tipul I, monoclonal**, reprezentat de o **IgM sau IgG monoclonală**, mai rar, IgA sau proteină Bence Jones. Acest tip se asociază cu: **mielomul multiplu** și **macroglobulinemia Waldenström**. Când nivelul seric depășește 2 g% pot apărea: durerea articulară, fenomenul Raynaud, cianoza și ulcerațiile cutanate pe zonele expuse la frig.

**Tipul II, policlonal**, reprezentat de o **Ig monoclonală (IgM, IgG sau IgA) cuplată cu o IgG policlonală**. Această variantă de crioglobulinemie o întâlnim în: boli

limfoproliferative, vasculite, glomerulonefrite cronice și endocardite infecțioase subacute. Acest tip de crioglobulinemie se manifestă prin: **purpură** vasculară, fenomen **Raynaud**, **necroze** cutanate, **poliartralgi** simetrice, afectare neurologică (**neuropatie** periferică senzitivă) și nefrologică (**sindrom nefritic** sau nefrotic).

**Tipul III, policlonal**, reprezentat doar de **Ig policlonale**, fără componentă monoclonală, se întâlnește în: **colagenoze** (LES, PR, PAN, SS), **endocardite bacteriene** subacute, glomerulonefrită acută poststreptococică, mononucleoză infecțioasă, infecții cu virusul citomegalic și **virusul hepatitei C** (peste 60% din aceste cazuri).

Crioglobulinemia tip III poate fi asimptomatică sau poate îmbrăca aspectul vasculitei imune crioglobulinemice. Tabloul clinic al vasculitei este polimorf și depinde de întinderea și calibrul vaselor afectate.

- **Manifestările clinice** pot fi grupate astfel:
  - **Cutanate:** fenomen Raynaud, **purpură vasculară**, urticarie, eritem papulos, livedo reticularis, ulcere cutanate, gangrene;
  - **Articulare:** poliartralgi sau **poliartrite simetrice**, pe articulații mici;
  - **Pulmonare:** hemoptizii sau pleurezie;
  - **Cardiace:** pericardită sau infarct miocardic;
  - **Hepatosplenomegalie;**
  - **Renale:** proteinurie nefrotică sau non-nefrotică, HTA, insuficiență renală;
  - **Neurologice:** **neuropatie periferică** senzitivo-motorie, pareze sau paralizii de nervi cranieni;
  - **Febră** sau subfebră prelungită, **astenie** fizică.

## ***Amiloidoza***

• **Amiloidoza** reprezintă un grup de afecțiuni manifestate prin **disfuncții multiple de organ**, datorate infiltrării țesuturilor cu **proteine fibrilare**, a căror structură se corelează cu manifestările clinice.

În **amilodoza primară (AL)**, proteinele fibrilare sunt **lanțuri ușoare de Ig monoclonale**, intacte sau fragmentate, în timp ce proteinele din **amilodoza secundară (AA)** sunt **fragmente de precursori** apolipoproteici ai **reactanților de fază acută**.

- **Tabloul clinic** este **polimorf**, manifestările clinice depinzând atât de organul afectat, cât și de extinderea infiltrației.

**Afectarea renală** poate determina: proteinurie, sindrom nefrotic și insuficiență renală. HTA este mult mai rară și apare după mulți ani de evoluție.

**Hepatomegalia**, creșterea fosfatazei alcaline, alterarea testului la bromsulfontaleină sunt în contradicție cu manifestările clinice și modificările biochimice, care sunt minime sau foarte puțin alterate.

**Cardiomegalia** cu insuficiență cardiacă congestivă refractară la tratamentul tonicardiac, asociată cu sufluri cardiace și tulburări de ritm sau conducere, arată afectarea cardiacă care de regulă stabilește prognosticul nefavorabil al acestor pacienți.

**Infiltrarea cutanată** dă un aspect asemănător cu cel întâlnit în sclerodermie, la care se adaugă o serie de alte manifestări: papule, peteșii, noduli, tumori, plăci, leziuni buloase, echimoze dispuse periorbital. Afectarea tegumentară este întâlnită atât în amiloidoza primară, cât și în cea secundară.

Simptomele **afectării tractului digestiv** sunt secundare atât infiltrării tractului gastrointestinal, cât și datorită infiltrării sistemului nervos simpatic. Aceste manifestări pot fi date de: ulcerații, obstrucții, malabsorbție, hemoragii și enteropatii care pierd proteine. Examenul obiectiv decelează: macroglosia, tulburările de deglutiție datorate infiltrării esofagiene și hepatomegalia. Afectarea gastrică și intestinală pot fi confirmate doar prin biopsie și colorație cu roșu de Congo.

Afectarea **sistemului nervos periferic** este răspunzătoare de apariția: sindromului de tunel carpian, neuropatiei periferice și vegetative, incontinenței sfincteriene și impotenței sexuale.

Interesarea **sistemului nervos central** se manifestă printr-un tablou clinic asemănător bolii Alzheimer.

**Artropatia** din amiloidoză are caracteristică doar tumefacția articulațiilor pumnilor, genunchilor și articulațiilor mici de la mâini, în absența celorlalte semne de inflamație. Depunerea amiloidului la nivelul articulațiilor umerilor duce la mărirea de volum a acestora (semnul umărului cu „perniță”). Infiltrarea mușchilor determină apariția pseudomiopatiei amiloidice.

Acumularea de amiloid la nivelul **căilor respiratorii superioare** poate îngreuna pasajul aerian. Afectarea pulmonară apare doar în forma primară și în amiloidoza asociată cu mielomul multiplu. Afectarea pleurală se manifestă prin acumularea unor epanșamente pleurale mici sau moderate, adesea recidivante. Depunerea de amiloid la nivelul plămânilor poate fi confundată cu neoplasmul pulmonar, biopsia și examenul histopatologic tranșând diagnosticul.

**Măduva hematogenă** poate fi infiltrată perivascular. Anomaliile hematologice includ: scăderea concentrației de fibrinogen, accelerarea fibrinolizei și deficiența selectivă a factorilor coagulării.

- **Paraclinic**

**Biopsia de țesut** (mucoasă gingivală sau rectală) și examinarea la microscopul cu lumină polarizată, după **colorația cu roșu de Congo**, permite stabilirea diagnosticului pozitiv.