

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
TÎRGU-MURES**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ
DISCIPLINA MEDICALĂ 1**

AUTORI:

Prof. dr. OLTEAN GALAFTEON

Asist. univ. Dr. Demian Smaranda

Asist. univ. Dr. Macarie Ioan

Asist. univ. Dr. Cândea Marcela

CURS DE MEDICINĂ INTERNĂ

BOLILE HEMATOLOGICE

Ediția a II-a

**University Press
TÂRGU-MUREȘ
2014**

CUPRINS

I. DATE GENERALE ASUPRA ȚESUTULUI SANGUIN.....	3
A. ORGANELE HEMATOPOIETICE.....	3
1. MĂDUVA OSOASĂ ȘI MIELOPOIEZA.....	3
2. ORGANELE LIMFATICE ȘI LIMFOPOIEZA.....	4
B. SÂNGELE PERIFERIC.....	7
II. ANEMIILE.....	7
A. DIAGNOSTICUL GENERAL AL ANEMIILOR.....	8
B. ANEMIA APLASTICĂ.....	13
C. ANEMIILE MEGALOBLASTICE ȘI MACROCITARE (Anemii prin deficit de maturație; Anemii prin tulburarea sintezei de ADN; Anemii hipercrome).....	18
D. ANEMIILE HIPOCROME.....	25
1. ANEMIA FERIPRIVĂ.....	26
2. ANEMIA ÎN INFECȚII CRONICE, INFLAMAȚII ȘI NEOPLASME (Anemia cronică simplă).....	37
3. ANEMIILE SIDEROBLASTICE.....	38
E. ANEMIILE HEMOLITICE.....	39
1. ASPECTE GENERALE ALE HEMOLIZEI ȘI ANEMIILOR HEMOLITICE.....	39
2. CLASIFICAREA ETIOPATOGENETICĂ A ANEMIILOR HEMOLITICE.....	42
3. ANEMII HEMOLITICE PRIN DEFECTE INTRAERITROCITARE.....	43
4. ANEMII HEMOLITICE PRIN CAUZE EXTRAERITROCITARE.....	45
III. LEUCEMIILE (Aspecte generale).....	49
IV. LEUCEMIILE ACUTE.....	51
V. SINDROAMELE MIELODISPLAZICE.....	62
VI. NEOPLAZIILE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE.....	68
A. LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ.....	69
B. POLICITEMIA VERA.....	75
C. TROMBOCITEMIA ESENȚIALĂ.....	84
D. MIELOFIBROZA IDIOPATICĂ.....	87
VII. LEUCEMIILE LIMFOIDE CRONICE.....	92
A. LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ.....	92
B. LEUCEMIA PROLIMFOCITARĂ CRONICĂ.....	101
C. LEUCEMIA CU CELULE PĂROASE.....	102
VIII. LIMFOAMELE MALIGNNE.....	105
A. LIMFOMUL HODGKIN.....	105
B. LIMFOAMELE MALIGNNE NON-HODGKIN.....	112

B.1. LNH CU DEBUT EXTRAGANGLIONAR.....	124
B.2. MICOZISUL FUNGOID.....	126
IX. GAMAPATIILE MONOCLONALE.....	128
A. MIELOMUL MULTIPLU	128
B. MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM	138
C. GAMAPATIA MONOCLONALĂ DE SEMNIFICAȚIE NEDETERMINATĂ.....	141
X. SINDROAMELE HEMORAGIPARE.....	142
A. HEMOSTAZA ȘI FIBRINOLIZA (Aspecte fiziologice)	142
B. EXPLORAREA COAGULĂRII ȘI FIBRINOLIZEI	148
C. ETAPELE DE DIAGNOSTIC ȘI CLASIFICAREA SINDROAMELOR HEMORAGICE.....	149
D. SINDROAME HEMORAGICE VASCULARE (Purpurele vasculare)	152
1. PURPURA ALERGICĂ CAPILARO-TOXICĂ (Boala Schonlein-Henoch; purpura reumatoidă; purpura anafilactică)	153
2. PURPURE PRIN ALTERAREA STRUCTURII VASELOR ȘI ȚESUTURILOR PERIVASCULARE (Teleangiectazia hemoragică ereditară; anomalii câștigate ale țesutului conjunctiv)	155
E. SINDROAME HEMORAGICE TROMBOCITARE (Purpurele trombocitare)	157
1. PURPURELE TROMBOCITOPENICE	157
1.1. Trombocitopenia imună (Purpura trombocitopenică idiopatică).....	158
1.2. Purpura trombotică trombocitopenică.....	162
1.3. Trombocitopenia indusă de heparină.....	163
2. TROMBOCITOPATIILE	164
F. SINDROAME HEMORAGICE PRIN TULBURAREA COAGULĂRII	165
1. HEMOFILIILE	166
2. BOALA VON WILLEBRAND	170
G. SINDROAME HEMORAGICE PRIN TULBURĂRI ALE FIBRINOLIZEI	171
1. FIBRINOLIZA PRIMARĂ	171
2. COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ (CID)	172
XI. CITOSTATICELE – PRINCIPII TERAPEUTICE.....	174
A. CLASIFICAREA CITOSTATICELOR	174
B. MECANISM DE ACȚIUNE.....	175
C. BAZELE CITOCHINETICE ALE CHIMIOTERAPIEI.....	175
D. EFECTE TOXICE SECUNDARE ALE TERAPIEI CITOSTATICE.....	177

I. DATE GENERALE ASUPRA ȚESUTULUI SANGUIN

Țesutul sanguin este un țesut mezenchimal, format dintr-o componentă celulară și dintr-o componentă de substanță fundamentală; se poate vorbi despre un compartiment tisular, central, alcătuit din organele hematopoietice și un compartiment periferic alcătuit din sânge. Între cele două compartimente există o circulație permanentă ceea ce asigură unitatea funcțională a țesutului sanguin.

A. ORGANELE HEMATOPOIETICE

Sunt reprezentate de țesuturi cu concentrare a celulelor stem hematopoietice (CSH) și a CS progenitoare (orientate) ale diverselor linii celulare mieloide și limfoide, cu capacitate caracteristică de regenerare și diferențiere hematologică. Organele hematopoietice sunt reprezentate de **măduva osoasă** pentru structurile eritromieloide și megacariocitare și **organele limfoide** (timusul, splina, ganglionii limfatici și țesutul limfatic din amigdale, nodulii Peyer, cel subendotelial și subepitelial) pentru celulele limfatice.

1. MĂDUVA OSOASĂ ȘI MIELOPOIEZA

Măduva osoasă este sediul principal de formare a elementelor sanguine: hematii, granulocite, monocite, trombocite și limfocite neangajate. În structura ei intră: o **componentă stromală** (fibre de reticulină, celule reticulare nediferențiate cu rol trofic, celule grăsoase, fibroblaști), o **componentă osoasă** (lamele osoase, parte a scheletului de susținere), o **componentă vasculară** (arteriole capilarizate într-o rețea specială laxă de vase sinusoide cu pereți endoteliali discontinui, care colectează în venule) și o **componentă parenchimatooasă hematopoietică** cu sediul extrasinusoidal (ea însumează celule active în proliferare mitotică și în diferențiere, de la celule blastice la celule adulte, caracteristice fiecărei serii; raportul între țesutul granulopoietic și cel eritropoietic este de 3:1).

La nivelul măduvei osoase se află **CSH** din care vor lua naștere (fig.nr.1) două **CS orientate** una **înspre seria mieloidă** (din care vor rezulta eritrocitele, granulocitele neutofile, eozinofile și bazofile, monocitele și trombocitele), iar alta **înspre seria limfoidă** (dând naștere diferitelor tipuri de limfocite). Orientarea înspre una sau cealaltă din linii este determinată de **microclimatul local** și de **stimuli de diferențiere**; inducția diferențiată este dependentă de conexiunile structurale ale micromediului: țesutul mieloic dependent de structurile mezenchimale, conjunctivo-vasculare și ososase ale măduvei osoase, iar țesutul limfoid de formațiunile epiteliale de origine endotelială, intricate cu stroma mezenchimală a timusului, a splinei și a ganglionilor limfatici.

Sistemul celular medular se distribuie într-un **compartiment de repaus, inactiv**, în care se află 90% din CSP (în faza G_0 a ciclului celular) și un **compartiment de regenerare celulară, activ** (celule care din faza G_0 , sub influența unor factori epigenetici dependenți de nevoile periferice ale organismului, au intrat în ciclul celular divizându-se și diferențiindu-se înspre elemente sanguine mature).

Măduva osoasă are trei funcții importante: de proliferare, de diferențiere și cea de diabază (de trecere în sinusoidale medulare și în circulație doar a elementelor celulare funcțional competente și normale morfologic). Maturarea se traduce, la nivel celular prin condensare cromatiniană și dispariție a nucleolilor (diminuare de ADN) și la nivel citoplasmatic prin dispariția bazofiliei (scădere de ARN) și apariția de diverși produși de sinteză: hemoglobină pentru linia eritroblastică, diverse enzime pentru linia granulocitară; între cele două procese de maturare există un sincronism nucleu-citoplasmatic.

Hematopoieza medulară este independentă și autoîntreținută. CSP au capacitate de autoregenerare și de menținere constantă a ponderii lor. În procesul de

diferențiere celulară, între celulele tulpină pluripotente și celulele blastice cap de serie se interpun **celule progenitoare de linie (unipotente)** care au capacitate redusă de autoreplicare, dar au activitate proliferativă puternică.

Pe linie eritroblastică se disting, succesiv, următoarele tipuri de celule: **proeritroblast, eritroblast (Ebl) bazofil, Ebl policromatofil, Ebl acidofil, reticulocit și eritrocit matur**. Maturarea se corelează cu sinteza hemoglobinei, debutată în perioada de proeritroblast și continuată până în etapa de reticulocit; hemoglobinosinteza la nivel citoplasmatic se oprește obligatoriu la o concentrație corpusculară de 37%. În reglarea eritropoiezei rolul esențial revine eritropoietinei (sintetizate la nivel lizosomal în aparatul juxtaglomerular renal). Eritropoieza mai este stimulată de către hormonii androgeni, glucocorticoizi, hormonii tiroidieni și de către prostaglandine. Estrogenii au efect de inhibare a eritropoiezei.

Pe linie granulocitară, stadiile succesive de maturare sunt reprezentate de: **mieloblast, promielocit, mielocit, metamielocit, granulocite mature nesegmentate sau segmentate**. De la stadiul de mielocit sunt descrise granulocite neutrofile, eozinofile și bazofile. Până la stadiul de mielocit fiecare celulă se divide (formând compartimentul de proliferare), stadiile ulterioare cunoscând doar un proces de maturare (compartiment de maturare). În cadrul maturării granulocitare se produce o condensare a cromatinei nucleare, încurbarea și segmentarea nucleului, iar la nivel celular apar, încă din stadiul de promielocit, granulații (primare, conținând peroxidaze; secundare sau specifice conținând fosfatază și lactoferină) cu rol în apărarea antiinfecțioasă bacteriană. Pentru linia eozinofilă sunt specifice granulațiile conținând peroxidaze și fosfataze, iar pentru linia bazofilă granulații bogate în heparină, histamină și enzime lizozomale

Granulopoieza este reglată de factori stimulatori sau inhibitori de colonii (cu acțiune asupra proliferării, eliberării și mobilizării granulocitelor și monocitelor) sintetizați de către limfocitul T, macrofag, fibroblaști și celulele endoteliale; ei intervin și în controlul celorlalte linii celulare hematologice (nu numai granulocitare).

Seria monocitară cuprinde ca stadii succesive **monoblastul, promonocitul și monocitul** adult; ultimul circulă în sânge doar câteva ore, apoi trece în țesuturi unde se transformă în macrofag.

Seria megacariocitară are ca secvențe: **megacarioblastul, megacariocitul granular, megacariocitul trombocitogen și trombocitul (plăcuța sanguină)**. Reglarea megacariocitopoiezei se face sub acțiunea trombopoietinei, în funcție de cantitatea trombocitelor circulante.

2. ORGANELE LIMFATICE ȘI LIMFOPOIEZA

Dezvoltarea limfocitelor se face dintr-o celulă stem limfoidă sub influența unor factori locali de mediu, în afara oricăror contribuții antigenice. Cele două organe limfatice centrale implicate în formarea de limfocite sunt **timusul** (pentru limfocitele T) și **măduva osoasă** (pentru limfocitele B).

a. Limfocitele B se dezvoltă la nivelul măduvei osoase. Dezvoltarea lor este modulată de citokine elaborate de către celulele stromale ale măduvei osoase, și prin interacțiuni celulă-celulă.

Exprimarea unei imunoglobuline (**Ig**) pe suprafața limfocitelor este crucială pentru funcția lor și începe în stadiul de celulă **pro-B**. Interleukina 7 (IL-7) are un rol central în dezvoltarea limfocitului B, de la celula pro-B la stadiul de limfocit **pre-B**, prin stimularea directă a proliferării; în acest stadiu există aproximativ 8 diviziuni celulare. Parcurgerea acestui stadiu de maturare, pentru a ajunge în cele din urmă la limfocit pre-B, este asociată cu apariția unei Ig mature pe suprafața limfocitului. Prim este **IgM**, urmată de IgD și mai târziu de IgG sau IgA. Maturarea este asociată, de asemenea, cu o schimbare a densității Ig mai puțin mature.

Diferențierea finală a limfocitelor B are loc în organele limfatice periferice (de ex. în zonele corticale din ganglionii limfatici și pulpa roșie splenică), **în prezența antigenelor**, iar dependent de acestea ia naștere o populație funcțional heterogenă de limfocite B. Viața

limfocitelor B este caracterizată de circulația din țesuturi în sânge și apoi înapoi în țesuturi. În cele din urmă, limfocitele B se diferențiază în **plasmocite** care sunt capabile să sintetizeze anticorpi (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE).

b. La nivelul timusului, celulele progenitoare antigeno-reactive, migrează din măduva osoasă, sub influența mediului epitelial timic, suferă transformarea morfologică și funcțională în **limfocit T**; în timus are loc "instruirea finală" a limfocitului pentru ca acesta să dobândească proprietatea de imunocompetență celulară.

Dezvoltarea limfocitului T începe încă din zona subcorticală timică și este asociată cu procesul de deplasare prin zona corticală și prin cea medulară timică. Markerii celulari de suprafață identificați ca antigene CD ("cluster of differentiation") caracterizează fiecare etapă de dezvoltare și sunt reprezentați de proteine de suprafață și de receptorul limfocitului T (TCR) generat pe suprafața limfocitului T. **TCR** variază în funcție de programul de maturare, acesta putând fi **de tip $\alpha\beta$ sau $\gamma\delta$** . Expresia de combinație a TCR pe suprafața celulară și diferitele molecule CD stabilesc ordinea de dezvoltare a limfocitelor T.

În cea mai mare parte, dezvoltarea limfocitului T are loc în timus, dar stadiile finale în care apar limfocitele T citotoxice sau limfocitele T helper are loc în sângele periferic. Ca și în cazul limfocitelor B, și dezvoltarea limfocitelor T depinde de anumite IL (IL-7; IL-1, IL-2 și IL-4) care au rol în diferențierea lor. Interacțiuni specifice de aderare contribuie, de asemenea, la diferențierea și migrarea lor prin timus.

Limfocitele T migrează în sistemul limfatic periferic, în zonele timodependente (zonele paracorticele ale ganglionilor limfatici, pulpa albă a splinei) și în sânge (unde 80-85% din limfocite sunt limfocite T). În prezența antigenelor, aceste limfocite T periferice devin celule efectoare și se diferențiază (în urma acestei "educații" imunologice) spre mai multe subpopulații celulare:

- **limfocite T reglatoare ale răspunsului imun**: unele amplifică răspunsul imun (**limfocite T helper**) cooperând cu limfocitul B în producerea de anticorpi umorali, altele inhibă răspunsul imun (**limfocite T supresor**) prin frânarea acțiunii limfocitului B și a limfocitelor T efectoare; în mod normal, raportul Th/Ts este de 1,5-2 (el crește în bolile hiperimune și scade, uneori devenind subunitar, în stările de imunodeficiență).

- **limfocite T citotoxice sau efectoare**: secretă limfokine și sunt răspunzătoare de răspunsul imun celular (de reacția de hipersensibilitate întârziată, de fenomenul de respingere a grefei sau de reacția grefă-antigazdă). Acest subset limfocitar provine din limfocitele T supresoare, în urma stimulării de către interleukina-2. Acționează specific asupra celulelor-țintă, dar numai în cooperare cu sistemul HLA clasa 1.

- o parte din limfocitele T devin "**purtoare de memorie**" imunologică, iar altele intră în stadiul G_0 și recirculă prelungit.

c. În cursul maturării limfoide poate apărea o a treia populație limfocitară (**limfocite tip NK = "natural killer"**), fără markeri de limfocit T sau de limfocit B și dotate cu proprietăți citotoxice. Celulele NK lizează celulele tumorale sau cele infectate viral; citotoxicitatea lor directă nu este mediată de anticorpi sau complement, este controlată genetic, iar disfuncții ale celulelor NK joacă un important rol în declanșarea cancerogenezei. Celulele NK conțin granulații de dimensiuni mari fiind denumite și "limfocite cu granulații mari" ("large granular lymphocyte").

În cursul limfopoiezei, secvențele celulare sunt: limfoblast, prolimfocit, limfocit adult; în urma maturării limfocitului B, acesta se transformă în plasmocit, celula efectoră secretoare de anticorpi (imunoglobuline).

Mai multe amănunte legate de filiația și maturarea limfocitară, în cele două etape succesive (**antigen-independentă și antigen-dependentă**) vor fi prezentate la capitolul care se ocupă cu limfoamele maligne non-Hodgkin.

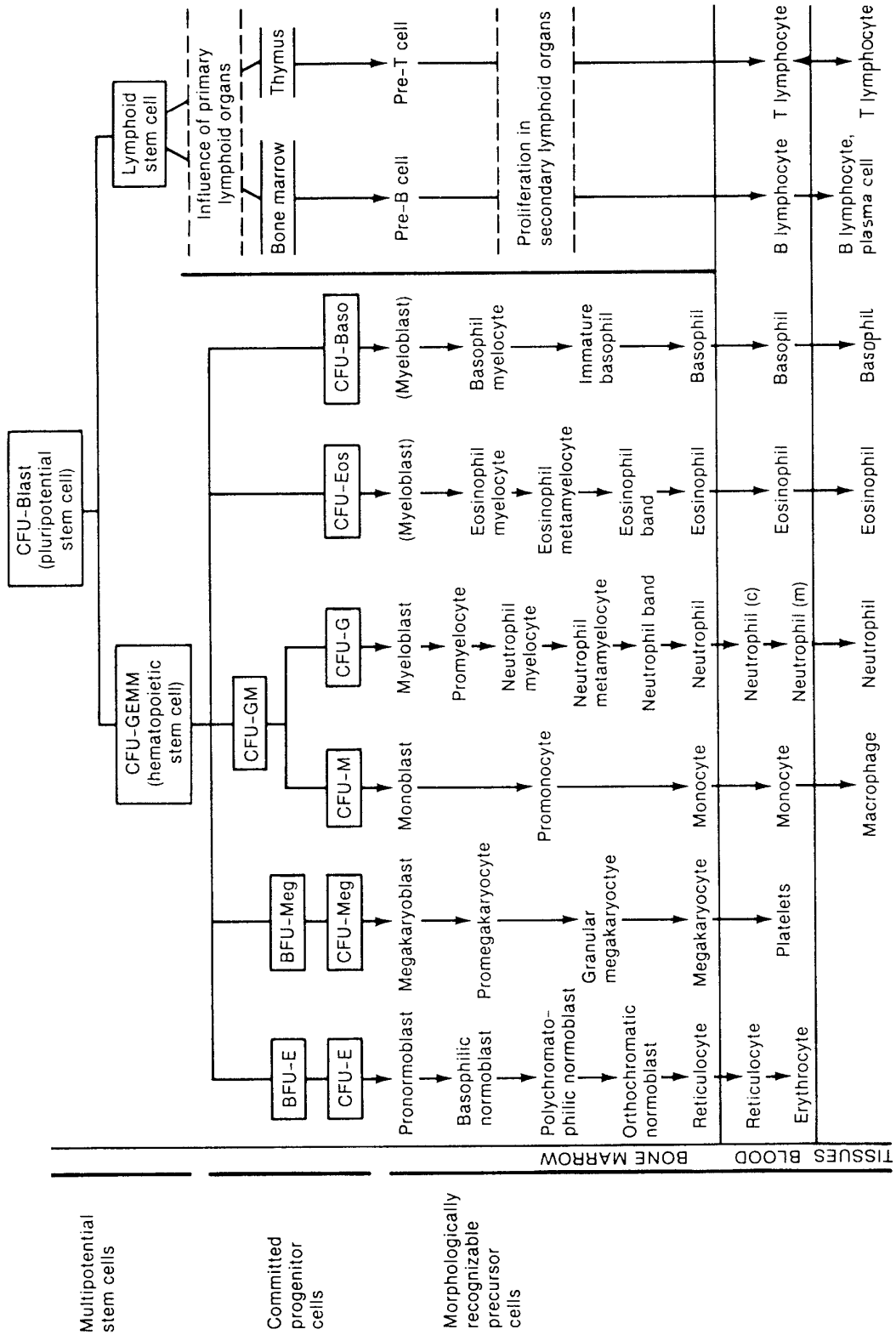


Fig. nr.1. Schema hematopiezei normale

B. SÂNGELE PERIFERIC

Este un țesut complex, cu o componentă celulară și una lichidiană (plasma); valoarea procentuală a celei dintâi, exprimată prin hematocrit, oscilează în limitele cifrelor de 35-50%, cu mari variații în funcție de vârstă. Componenta celulară a sângelui este reprezentată de elementele figurate sanguine, mature și funcționale.

Seria eritrocitară este reprezentată de eritrocite și reticulocite. Valorile hemoglobinei oscilează între 12-16 g/100 ml, iar procentul reticulocitelor este de 1-1,5%.

Reprezentanții **seriei leucocitare** în sângele periferic sunt:

- **polimorfonuclearele (PMN)**: cu diametrul de 10-14 μ , nucleu cu 3-5 lobi, cromatină grosolană, în grămezi, citoplasma roză cu granulații specifice (neutrofile, eozinofile sau bazofile);

- **nesegmentatele sau PMN tinere**, cu nucleu în formă de U sau cu lobi rudimentari;

- **monocitele**: cu diametrul de 15-20 μ , nucleu rotund, oval sau lobulat, cu cromatină fin distribuită și citoplasmă albastră-gri, conținând numeroase granulații fine purpurii.

- **limfocitele**: celule rotunde, cu diametrul în jur de 10 μ , nucleu dens, cu cromatină în grămezi, citoplasmă albastră palidă, adesea cu halou clar perinuclear.

Valorile normale ale leucocitelor sunt de 4000-8000/mm³; din acestea, 65-70% sunt PMN neutrofile, 1-3% nesegmentate, 1-3% eozinofile, 0-1% bazofile, 4-8% monocite, 25-35% limfocite.

Seria megacariocitară este reprezentată de trombocite sau plăcuțe sanguine (în circulație au o formă plată): anucleate, cu diametrul de 1-2 micrometri, dispuse izolat sau în agregate plachetare. Valorile normale sunt de 150000-450000/mm³.

Homeostazia elementelor sângelui periferic este consecința dinamică, permanentă a unui echilibru între rata de producție și de distrucție. Sistemul reglator de bază, comun pentru toate liniile celulare, este un sistem "feed-back" de reglare a ratei de producție; prin acest mecanism, compartimentul periferic informează și influențează, după necesități, prin semnale incomplet cunoscute, cel puțin trei posibili receptori: celula tulpină pluripotentă (CSH), celula tulpină angajată (orientată înspre o anumită linie celulară) și celulele imature din compartimentul mitotic. Semnalul acționează și între compartimente reglându-se în felul acesta precis rata de proliferare, diferențiere și maturare, în dependență de necesități.

Considerarea țesutului sanguin ca un sistem unitar format din cele două componente (centrală și periferică) cu interrelații atât anatomice cât mai ales funcționale este un element important pentru o mai bună înțelegere a variațiilor suferințe hematologice și pentru adoptarea unei atitudini terapeutice cât mai corecte.

II. ANEMIILE

Prin anemie se înțelege scăderea - sub o anumită limită - **a cantității totale de hemoglobină (Hgb)** (transportorul de oxigen) **din organism**. Se manifestă prin scăderea concentrației Hgb și a numărului de hematii pe unitatea de volum sanguin. Lipsa cantității corespunzătoare de Hgb (= pigment respirator) duce la tulburări în efectuarea schimburilor gazoase în țesuturi și la o serie de modificări adaptative din partea circulației, metabolismului și a funcției diverselor organe și sisteme. La simptomele și semnele astfel determinate, se mai adaugă și cele care țin direct (sau pe alte căi) de cauzele și mecanismele de producere a anemiilor.

Etiologia și patogenia anemiilor sunt foarte variate, iar la un caz concret de anemie (mai ales cronică), de obicei concurează mai multe cauze și mecanisme. De reținut că **anemia nu este o boală, ci un simptom sau un sindrom**, care are totdeauna o cauză (sau mai multe); un tratament corect nu trebuie făcut înaintea clarificării tipului de anemie, a

cauzelor și mecanismelor de producere a acestora. Etiopatogeneza anemiilor va fi prezentată odată cu diagnosticul etiopatogenetic.

A. DIAGNOSTICUL GENERAL AL ANEMIILOR

Se face în trei etape:

- I. Diagnosticul de sindrom anemic
- II. Diagnosticul tipului patogenetic de anemie
- III. Diagnosticul etiologic, de boală, în cazul dat.

I. DIAGNOSTICUL DE SINDROM ANEMIC

Sindromul anemic reprezintă totalitatea simptomelor și semnelor clinice și de laborator prin care se manifestă orice anemie, indiferent de cauză și de mecanismul prin care s-a produs. Astfel de manifestări comune tuturor anemiilor sunt:

a. Paloarea tegumentelor și mucoaselor vizibile (conjunctive, buze, mucoasa sublinguală etc.); **poate prezenta diferite nuanțe**, dacă se asociază și o componentă icterică de hemoliză sau pigmentări de altă natură; paloarea anemicilor **trebuie diferențiată** de cea constituțională (la unele persoane) și de cea produsă prin vasoconstricție (în insuficiența circulatorie, tulburări vasomotorii); tegumente mai colorate constituțional (fața roșie, teleangiectazii) pot masca o anemie.

b. Tulburările cardiovasculare sunt consecutive faptului că pe unitatea de volum de sânge fiind mai puțin oxigen, pentru a se asigura aceeași cantitate ca și în mod normal, debitul cardiac și viteza de circulație a sângelui trebuie să crească. Se exprimă prin: palpitații, jenă precordială (angina pectorală apare numai dacă preexistă o ateroscleroză coronariană), tahicardie, hipotensiune arterială, sufluri cardiace și vasculare (arteriale și venoase) anemice, mărirea (dilatarea) moderată a inimii, tulburări de repolarizare nespecifice pe ECG etc.

c. Tulburări nervoase și senzoriale deoarece sistemul nervos este deosebit de sensibil la lipsa de oxigen. Se exprimă prin: astenie, oboseală fizică și psihică, indispoziție, cefalee, amețeli etc.

Senzorial se pot constata: **tulburări de vedere**: vedere încețoșată, cu pete negre în câmpul vizual; **tulburări acustico-vestibulare**: țiuiri în urechi, vertij etc; **tulburări gustative**: percepție modificată a unor gusturi, de unde adeseori inapetența; **tulburări olfactive** (puțin importante); tulburări de sensibilitate cutanată: parestezii fără substrat lezional nervos. Fenomenele nervoase și senzoriale se accentuează mai ales la schimbarea bruscă a poziției (ridicarea în ortostatism) sau la efort.

d. Tulburări respiratorii: dispnee de efort, proporțională cu gradul anemiei.

e. Tulburări digestive: diminuare a apetitului sau chiar inapetență, senzație de balonare epigastrică sau difuză abdominală postprandială, constipație etc.

f. Tulburări endocrine funcționale: tulburări menstruale, sexuale, tiroidiene etc; în general sunt de importanță redusă și sunt determinate adeseori și de alte cauze decât anemia.

Examinări de laborator

Examinările utilizate sunt variate și pot fi grupate în două categorii: examinări uzuale, de bază și examinări de specialitate, care pot fi efectuate numai în laboratoare dotate în acest scop. Examinările de laborator se fac prin studiul unor parametri din sângele periferic și din măduva osoasă, la nevoie completate cu examinări de specialitate.

Examenul sângelui periferic ne oferă informații referitoare la:

a. Numărul hematiilor. Normal, N: 4,5 milioane/mmc la bărbați și 4 milioane/mmc la femei. În anemii **ușoare** N scade până la 3 milioane/mmc, în anemiile **medii** între 3 și 2 milioane/mmc; anemiile **severe, grave** sunt cele în care N scade sub 2 milioane/mmc

(uneori chiar sub un milion/mm³). Determinarea concentrației Hgb și hematocritul (Ht) sunt mult mai fidele pentru aprecierea gradului de anemie.

b. Cantitatea și concentrația Hgb în sânge. Normal, valorile Hgb sunt de 13-16 g/dl la bărbați și de 12-14 g/dl la femei. Se consideră anemii severe cele în care Hgb scade sub 8g/dl.

c. Hematocritul (Ht) reprezintă acea parte de volum a sângelui care corespunde totalității hematiilor. Normal, Ht este în jur de 45%. În anemii Ht scade uneori foarte mult (sub 30-20%).

Din aceste examinări de bază, se pot calcula niște **indici derivați**, importanți pentru diagnosticul elementar al anemiilor:

- **indicele de culoare (IC)** sau valoarea globulară se obține din raportul: $IC = \frac{Hgb\%}{2N}$ (N= primele două cifre de la numărul de hematii). Normal, IC=1. Când este mai mare decât 1, se vorbește de anemie **hipercromă**; când este mai mic decât 1, se vorbește de anemie **hipocromă**.

- **volumul globular mediu** (al unei hematii) se obține din raportul $Vg = \frac{Ht}{N}$. Normal este în jur de 90 microni cubi. În caz de valori mai mari, se vorbește de **macrocitoză (anemie macrocitară)**; în caz de valori mai mici, se vorbește de microcitoză (**anemie microcitară**).

d. Examenul morfologic al hematiilor:

- **Modificări de formă:** ovalocite, drepanocite, anizocitoze, poikilocitoză, hematii cu corpi Jolly, cu granulații etc.

- **Modificări ale diametrului hematiilor.** Normal, valoarea medie este 7,2 microni. Se pot constata valori mai mari - **macrocitoză** - sau valori mai mici - **microcitoză**.

- **grosimea hematiilor** (normal în jur de 2 microni) și raportul dintre diametru și grosime (normal 3,4) = **normocitoză**. În caz de hematii mai groase se vorbește de **sferocitoză**; în caz de hematii mai subțiri, de **platicitoză**.

e. Numărarea reticulocitelor (reticulocitoza), adică a hematiilor foarte tinere, ce conțin încă un reticul; normal $Rt = 10-20$ la mie (1-2%). **Creșterea reticulocitozei** indică o **hiperregenerare medulară** a hematiilor (ca în hemoliză, după hemoragii, la începutul tratamentului unei anemii carentiale etc.). **Scăderea reticulocitozei** sub 10 la mie indică o **hiporegenerare medulară** (ca în anemiile aplastice -hipoplastice sau în faza de stare, netratate, a anemiilor carentiale).

f. Dozarea fierului seric (sideremia). Valorile normale sunt cuprinse între 14-25 micromoli/litru; dacă exprimarea se face în gama (mcg) atunci sideremia normală este de 100-120 gama% la bărbați și 90-100 gama% la femei. **Scade** foarte mult în anemiile feriprivate; **crește** în anemiile megaloblastice și în multe din anemiile hemolitice; este ușor scăzută și în alte anemii.

Examenul frotiului medular obținut prin puncție aspirativă (de regulă sternală) sau biopsie osoasă, în ceea ce privește seria roșie, evidențiază:

a) - raportul dintre numărul de elemente din seria albă și seria roșie este de 4/1 - 3/1;

b) - există elemente de toate vârstele (proeritroblaști, Ebl bazofili, policromatofili și oxifili), elementele mai mature fiind în proporție din ce în ce mai mare.

La studiul măduvei osoase hematogene, uneori este necesară aprecierea prezenței și abundenței granulațiilor de fier în eritrocite (siderocite) și în eritroblaști (sideroblaști) prin colorație Perls, precum și posibila prezență a unor celule străine.

La diversele tipuri de anemii vor fi amintite și alte examinări de laborator necesare unui diagnostic corect.

II. TIPURILE PATOGENETICE DE ANEMII

Anemiile pot fi produse prin mai multe mecanisme principale. Pentru a înțelege clasificarea patogenetică a anemiilor, trebuie reamintite câteva noțiuni despre geneza și evoluția celulelor care, în final, dau naștere hematiilor, precum și evoluția acestora până la hemoliză.

Hematiile se formează din **CSH** din măduva hematoformatoare. Diferențierea înspre seria roșie se face trecându-se de la această celulă omnipotentă, prin intermediul unor **celule progenitoare orientate** spre seria eritropoetică, celule care sunt eritropoietin-sensibile și care evoluează sub acțiunea acestora diferențându-se în **proeritroblaști**.

Proeritroblastul, celula cap de serie eritrocitară (fig.nr.2), este o celulă relativ mare, cu citoplasmă relativ puțină, bazofilă, cu halou clar perinuclear, fără granulații; nucleul este mare, cu structură reticulată fină și cu nucleoli. Radiațiile ionizate, o serie de substanțe chimice și medicamentoase, factori infecțioși precum și variate mecanisme imunologice pot bloca diferențierea CSH sau a celor orientate spre seria roșie în proeritroblaști. Aceasta duce la **anemii hipoplastice sau aplastice**, respectiv **hiporegenerative sau aregenerative** (anemii "centrale", prin insuficiență sau disfuncție eritropoetică).

Proeritroblaștii vor evolua (în diviziunile celulare următoare) în sensul transformării nucleoproteinelor, astfel încât celulele (**eritroblaștii**) să devină capabile de a sintetiza Hgb. Procesul de transformare a nucleoproteinelor poartă numele de "maturație" și depinde de prezența vitaminei B₁₂, acidului folic și folinic și a altor factori (în cantități extrem de mici). Maturarea se observă mai ales în aspectul nucleului eritroblaștilor, care apar formați din grunji mari (bazicromatină) colorați în albastru închis, alternând cu zone mai clare (oxicromatină), aspect comparat cu o "tablă de șah".

Blocarea maturației va duce la **anemii prin deficit de maturație**, cu apariția în măduvă a unor eritroblaști de un aspect cu totul particular: **megaloblaști**, de talie mare și nucleu nematurizat, cu aspect reticulat-perlat persistent până la capătul evoluției seriei. Aceste anemii se cunosc și sub numele de **anemii megaloblastice**. Uneori se constată doar formarea de eritroblaști (cu aspect structural normal) și hematii de talie mare: **macroblaști și macrocite (anemii macroblastice și macrocitare)**.

Urmează (în succesiunea diviziunilor celulare) procesul de **sinteză a Hgb** și de **stocare** a sa în citoplasma eritroblaștilor. Pentru aceasta este necesară prezența în măduvă a fierului și a celorlalți componenți ai Hgb: nucleii pirolici și globina, ca și un echipament enzimatic corespunzător. Blocarea acestei faze de sinteză și stocare a Hgb dă naștere **anemiilor hipocrome** (fiind caracteristică scăderea indicelui de culoare) **sau feriprive (sideropenice)**, deoarece cel mai adesea se datoresc lipsei de fier.

În continuare, când se produce **încărcarea maximă** (și în același timp **optimă**) a hematiilor cu Hgb (=32% din hematie), se produce **picnoza nucleului** care va fi **expulzat** și astfel eritroblastul s-a transformat (trecând prin stadiul de **reticulocit**) în eritrocit.

Ca atare, se poate rezuma existența unei **maturări morfologice** (cu scăderea treptată a taliei celulare și nucleare, cu eliminarea nucleului) și a unei **maturări funcționale** (reprezentată printr-o îmbogățire treptată în Hgb) a celulelor seriei roșii.

Urmează **diabaza**, adică trecerea hematiilor din măduvă în sângele circulant prin **"bariera" mielo-hematică**, fenomen propriu numai capilarelor sinusoidale din măduva hematoformatoare. Uneori mecanismul principal de producere al unei anemii poate consta în **inhibarea diabazei** (ca de exemplu în hipersplenism).

Dintr-un proeritroblast, în urma diviziunilor succesive celulare, iau naștere 16 eritrocite, aspect care definește **eritropoieza eficientă**.

Există situații în care, pe parcursul acestui proces, se pierde o mare parte din celulele în curs de maturație, dintr-un proeritroblast rezultând mai puțin de 16 eritrocite; acest aspect definește **eritropoieza ineficientă**.

În circulație, hematiile trăiesc 24-36 de ore ca **reticulocite**, apoi pierd reticulul și devin **hematii adulte**, care circulă în permanență în marea și mica circulație, timp de 90-120 de zile.

Urmează **hemoliza**, adică procesul fiziologic de distrugere a hematiilor îmbătrânite și uzate. Hemoliza se poate face **tisular** (prin fagocitare de către macrofage, mai ales în splină) sau **umoral** (în sânge). **Hemoliza este, în mod normal, în echilibru perfect cu regenerarea medulară**: zilnic se produc atâtea hematii câte sunt hemolizate (echivalentul a aproximativ 100 ml de sânge pe zi). Dacă hemoliza se intensifică și dacă ea depășește capacitatea de regenerare a măduvei, va apărea o **anemie hemolitică**.

În fine, anemii acute tranzitorii (dar grave uneori) se pot produce prin pierderea bruscă a unei mai mari cantități de sânge: **anemii posthemoragice acute**.

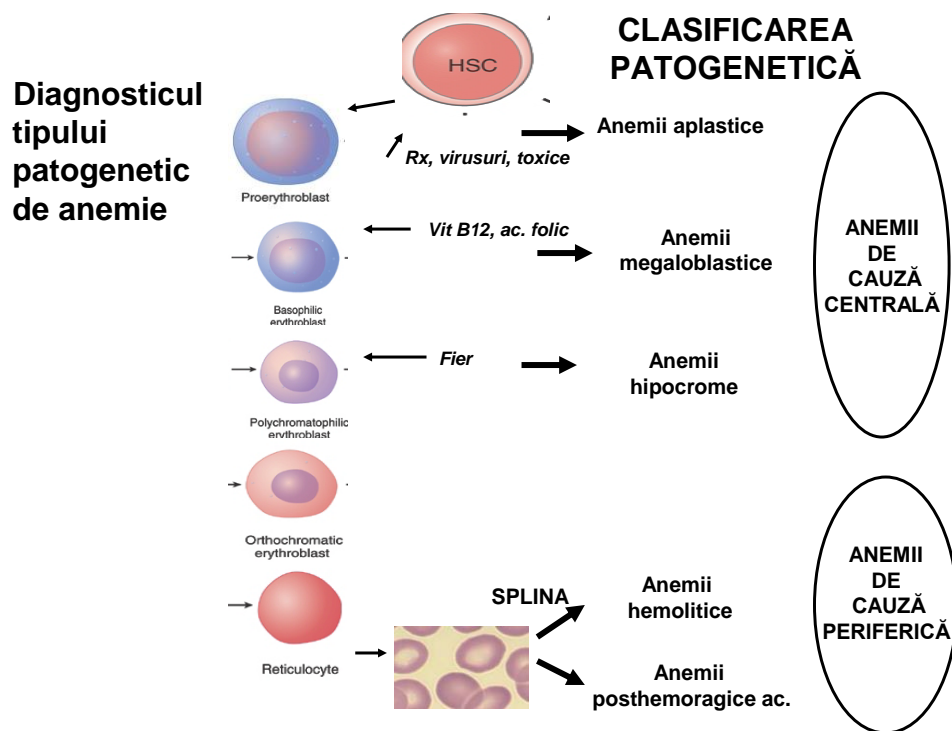


Fig. nr.2. Schema evoluției seriei roșii și patogeniei principalelor tipuri patogenetice de anemie

Din punct de vedere patogenetic, anemiile pot fi clasificate astfel:

A. Anemii de origine centrală

1. Anemii aplastice-hipoplastice (prin tulburarea proliferării și diferențierii CSH)
2. Anemii prin deficit de maturație (anemii megaloblastice sau macrocitare):
 - anemii prin deficit de vitamina B₁₂
 - anemii prin deficit de acid folic
 - alte anemii megaloblastice și macrocitare
3. Anemii prin deficit de sinteză și stocare a Hgb (anemii hipocrome):
 - anemii feriprive (prin carență de fier)
 - anemia cronică simplă (prin tulburări de repartiție a fierului)
 - anemiile sideroblastice (prin tulburări în sinteza protoporfirinei)
4. Alte anemii centrale: - prin insuficiența diabazei; anemii nutriționale; anemii mieloftizice; în endocrinopatii

B. Anemii de origine "periferică" (extramedulară):

1. Anemii hemolitice (prin hiperhemoliză):
 - a) - endoeritrocitare (corpusculare):
 - prin anomalii ale membranei eritrocitare
 - prin anomalii ale enzimelor eritrocitare
 - în hemoglobinopatii
 - hemoglobinuria paroxistică nocturnă
 - b) - extraeritrocitare (umorale): imunologice și neimunologice.
2. Anemii posthemoragice acute (în hemoragii externe sau interne acute).

Tabel nr.1. Rolul examinării sângelui periferic și măduvei osoase pentru orientarea în diagnosticul unui sindrom anemic

<p>1. EXAMENUL SÂNGELUI PERIFERIC:</p> <p>a. Determinarea Hgb și Ht</p> <p>b. Studiul morfologiei eritrocitare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - an. regenerativă (nr. Rt crescut peste 2,5 - 3%) cu E tinere, policromatofile, punctații bazofile → - an. hiporegenerativă (nr. Rt scăzut) cu E îmbătrânite → - an. hiporegenerativă cu deficit de maturație: <ul style="list-style-type: none"> - macromegalocite → - microcite, anulocite → 	<ul style="list-style-type: none"> - an. periferică (hemolitică, posthemoragică acută) - an. aplastică - an. Biermer - an. Feriprivă
<p>2. EXAMENUL MĂDUVEI OSOASE:</p> <p>a. M.O. aplastică/hipoplastică →</p> <p>b. M.O. hiperplastică:</p> <ul style="list-style-type: none"> - activă, regenerativă → - cu deficit de maturație → 	<ul style="list-style-type: none"> - an. aplastică - hemoliză - sângerare - megaloblaști: an. prin deficit de vitamina B-12 - eritroblaști: an. hipocromă

III. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL ANEMIILOR

O altă modalitate de clasificare a anemiilor este cea **etiologică**; aceasta are în vedere cauza sau complexul cauzal declanșat al bolii. Cauzele care pot produce anemii se pot grupa astfel:

1. **Anemii carentiale** (prin deficite nutriționale): anemiile megaloblastice, anemiile feriprive.
2. Anemii prin **infecții cronice** (prin reținerea Fe în macrofage).
3. Anemii prin **reacții imunologice** (în colagenoze, anemii hemolitice autoimune și izoimune, anemii hipo- sau aplastice).
4. Anemii prin **intoxicații** (ex. saturnism etc): anemii hipo- sau aplastice, anemii hemolitice prin deficit de G6-PD sau hemoglobine instabile.
5. Anemii în **tumori maligne**: prin invadare medulară, paraneoplazice.
6. Anemii în **boli endocrine**: panhipopituitarism, mixedem, insuficiență suprarenaliană, insuficiență gonadică.
7. Anemii în **insuficiența renală** (hemolitice, macrocitare).
8. Anemii în **cirozele hepatice** (macrocitare, uneori hemolitice).

9. Anemii în **sarcină**: megaloblastice (precoce), feriprive (tardive), hemoragice, uneori hemolitice.
10. Anemii în **hemoragii**: acute (tranzitorii), cronice (= anemii feriprive posthemoragice cronice).
11. Anemii în **parazitoze**: hipocrome, megaloblastice.

Adeseori, **la același caz concurează mai multe cauze**, care trebuie deci căutate spre a fi tratate. Numai așa se poate face un tratament etiopatogenic corect. Dintre multiplele clasificări ale anemiilor (**morfologică**: macrocitare, normocitare, microcitare; **funcțională**: aregenerative, regenerative; **patogenetică și etiologică**), în practică cea mai utilă este cea patogenetică. Diagnosticul etiologic al anemiilor se bazează pe date clinice și paraclinice specifice, prezentate la descrierea principalelor **tipuri** de anemii.

B. ANEMIA APLASTICĂ

Caracterizare. Delimitare nosologică

Definiție. Anemia aplastică (AA) se caracterizează prin pancitopenie în sângele periferic și celularitate scăzută a măduvei osoase. Este o boală extrem de rară. Anemia se caracterizează prin macrocitoză ușoară, datorită eritropoiezei de stres și de nivele crescute ale hemoglobinei fetale.

Anemia survine rareori singură (anemie aplastică **pură**), de obicei este însoțită, în grade variate, de o **insuficiență și a seriei albe și trombocitare** (pancitopenie, aplazie medulară globală).

Anemia aplastică face parte din categoria mare a **insuficienței medulare**. Insuficiența medulară poate fi **completă (anemie aplastică** propriu-zisă, când nu se mai formează practic deloc elemente ale seriei roșii) sau parțială, **incompletă (anemii hipoplastice**, când măduva mai formează elemente ale seriei roșii, dar în cantitate insuficientă, mai ales în raport cu unele suprasolicitări: infecții acute, hiperhemoliză, etc.).

Deși, decenii în șir, termenul de anemie aplastică (sinonim cu termenul histologic de **aplazie medulară**) a fost folosit pentru definirea tuturor stărilor pancitopenice, indiferent de natura lor, **în prezent domeniul definit prin anemia aplastică este restrâns la situațiile de insuficiență medulară realizate de scăderea globală a măduvei active, prin substituția ei cu țesut grăsos**; sunt excluse cauzele prin **ocuparea parenchimului medular** prin proliferarea unei anumite serii celulare (leucemii acute și cronice, mielom multiplu, mielofibroză) sau prin invadare infecțioasă (TBC miliară, infecții cu micobacterii).

Istoric. Paul Erlich, în anul 1888, a introdus termenul de anemie aplastică la o gravidă cu insuficiență medulară. În anul 1904, Anatole Chauffard a denumit boala anemie aplastică. Etiologia imună a fost suspionată începând cu anul 1970 când s-a observat că s-a reconstituit hematopoieza autologă la un pacient cu transplant allogen care nu a greșit, după condiționare cu efect imunosupresiv. Antigenul HLA-DR2 este exprimat în exces la pacienții cu anemie aplastică (cel puțin la cei din Europa și SUA), sugerând și o susceptibilitate genetică la boală autoimună.

Epidemiologie. Incidența este apreciată la 2 cazuri la un milion de locuitori. Nu există predispoziție de rasă, dispoziția pe sexe este egală și apare la toate grupele de vârstă, cu un vârf la 20-25 de ani.

Etiopatogeneza

Incidența anemiilor aplastice variază considerabil cu fondul genetic și expunerea la agenți aplazianți. Se constată o predispoziție genetică pentru boală (susținută prin survenirea

concomitentă la gemeni univitelini, incidența crescută la rudele bolnavilor, consanguinitatea la bolnavi).

Anemiile aplastice pot fi **clasificate** în:

1. **Anemii aplastice idiopatice** - peste 50% din cazuri; neelucidate încă din punct de vedere etiopatogenic. Pot fi dobândite și congenitale. Diagnosticul diferențial între o cauză ereditară și una dobândită este uneori dificil, dar se admite că aproximativ 80% dintre cazuri sunt dobândite.

2. **Anemii aplastice secundare** - cu cauze cunoscute. Deși reprezintă o minoritate (sub 50%) totuși, prin anamneză, se urmărește întotdeauna dacă pacientul a fost expus la solvenți organici, factori fizici sau infecțioși și dacă are istoric familial de anemie aplastică.

Factori etiologici. Anemiile aplastice secundare sunt forme dobândite de boală, în care agentul etiologic este bine cunoscut. Cei mai importanți factori etiologici dovediți sunt:

1) **Agenți chimici** (medicamentoși sau nemedicamentoși): **benzenul și compușii săi, cloramfenicolul** (antibiotic derivat benzenic), **alți agenți chimici:** sulfonamide (antibacteriene și hipoglicemizante), fenilbutazonă, săruri de aur, anticonvulsivante, citostatice (agenți alchilanți, antimetaboliți), DDT, insecticide, antiinflamatoare nesteroidiene, antitirodine, săruri de arseniu, colchicină, solvenții organici etc.

2) **Agenți fizici (radiațiile ionizate):** razele X, razele gama și neutronii cu mare penetrabilitate tisulară.

3) **Agenți infecțioși:**

a) **virali:** hepatita virală îndeosebi cu virus B sau cu virus C (aplazie ireversibilă), virusurile gripale, citomegalovirusurile, mononucleoza infecțioasă, virusul imunodeficienței umane (HIV), parvovirus.

b) **bacterieni:** TBC miliară, microbacteriile, bruceleza.

4) **Factori imunologici.** Supresia măduvei osoase este dată de **limfocitul T** (este de tip celular, nu prin anticorpi), lucru dovedit experimental prin inhibarea culturilor celulare în prezența limfocitelor T și dezvoltarea lor după înlăturarea acestor celule. Apariția anemiei aplastice în timoame evidențiază **rolul timusului**, iar în cursul unor colagenoze (LES, dermatomiozită) sau în boli cu deficit imunitar are la bază un pronunțat dezechilibru între toleranța imună și răspunsul imun adecvat (cu apariția autoagresiunii, respectiv a unor reacții "grefă contra gazdă").

Limfocitele T CD8+ și HLA DR+ sunt prezente în număr crescut în sângele periferic și măduva pacienților cu anemie aplastică. Ele secretă citochine (interferon alfa și factor de necroză tumoral alfa), cu efect imunosupresor asupra progenitorilor hematopoietici.

5) **Corelații cu alte afecțiuni hematologice:**

- **hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)** - în 20-25% din cazuri dă naștere unei anemii aplastice sau urmează unei anemii aplastice. Este o boală a celulei stem pluripotente în care defectul membranelor eritrocitare produce creșterea sensibilității acestora la acțiunea complementului. Se crede în prezent că aceste boli sunt înrudite deoarece clona GPI negativă este rezistentă la mecanismul imunosupresor și se selectează, anemia plastică evoluând spre HPN.

Patogenie

Hematopoieza normală depinde de interacțiunea dintre mai multe tipuri de celule și anume celulele stem hematopoietice ("semințele") și celulele micromediului medular ("solul"). Există dovezi științifice de afectare atât a celulelor stem cât și a celulelor micromediului. Se pune întrebarea care dintre aceste două modificări apare prima și dacă expansiunea anormală a celulelor T determină reducerea numărului și uneori evoluția clonală a celulelor stem. Modificările primare ale celulei stem pot determina uneori modificări ale micromediului. Faptul că 30-80% dintre pacienți obțin remisiuni de lungă durată după tratament imunosupresor pledează pentru etiologia imună a bolii. Cei care nu răspund la acest tip de tratament fie au un defect primar al celulei stem fie au aplazie medulară indusă imun, cu supresia totală a celulelor stem. Pacienții cu AA tratați cu tratament imunosupresor combinat au un risc crescut de leucemie sau mielodisplazie secundară. Se admite în prezent că o

clonă anormală de celulă stem proliferază și declanșează boala hematologică secundară, acest eveniment urmând tratamentului și nefiind prezent de la debutul AA.

Simptomatologia

Debutul anemiei aplastice este de obicei insidios și evoluția progresivă. Sindromului anemic (astenie, fatigabilitate, cefalee, dispnee și paloare) i se asociază la un moment dat infecțiile (insuficiența seriei albe), predominant bacteriene, cu sediul cel mai variat și sindromul hemoragipar (peteșii cutanate și gingivo-labiale, echimoze, epistaxis, menoragii (insuficiența seriei trombocitare).

După gradul de severitate sunt întâlnite **forme foarte severe (AAFS), forme severe (AAS) și forme de gravitate medie**. În **formele severe** este prezentă pancitopenia și cel puțin două din următoarele modificări în sângele periferic: neutrofile sub 500/mm³, reticulocite sub 1% sau sub 10.000/mm³ și trombocite sub 20.000/mm³. În măduvă avem hipocelularitate: celule hematopoetice sub 30% la pacienții sub 60 de ani sau sub 20% la cei peste 60 de ani.

În formele **foarte severe** avem aceleași caracteristici ca cele de mai sus plus neutrofilele sub 200/mm³. În **formele moderate** granulocitele sunt sub 1000/mm³, hemoglobina sub 10g%, trombocitele sub 50.000/mm³ și reticulocitele sub 60.000/mm³.

Examenul obiectiv evidențiază **paloare** muco-tegumentară (uneori cu nuanță gălbuie, când se asociază un grad de hemoliză), **manifestări hemoragice** (peteșii cutanate, echimoze, sângerări gingivale) sau **ulcerații pe mucoase** (în formele cu neutropenie severă, de obicei cu evoluție acută). **Nu se constată adeno-hepato-splenomegalie**, existența acestora orientând diagnosticul înspre alte boli (leucemii, limfoame). Pot fi decelate **leziuni hemoragice retiniene**. În general, sunt absente simptomele generale (scădere ponderală, febră, durere sau inapetență), prezența lor indicând un alt diagnostic.

În orice caz de anemie aplastică se vor căuta la examenul clinic semne de insuficiență medulară în boli ereditare: hiperpigmentarea pielii, deficit staturo-ponderal, microcefalie, hipogonadism, retard mintal și anomalii ale scheletului. Pentru excluderea unei discheratoze congenitale vor fi examinate orofaringele, mâinile și patul unghial.

Investigații de laborator

1) **Examenul sângelui periferic** indică o pancitopenie:

- **anemie** normocitară și normocromă la început, mai târziu tinde spre ușoară hiperchromie, uneori cu caracter macrocitar.

- **reticulocitopenia** este constantă; numărul reticulocitelor trebuie corectat față de hematocritul foarte scăzut al bolnavului, după următoarea formulă:

$$\text{Nr.Rt.corectat (\%)} = \frac{\text{Rt. actuale (\%)} \times \text{Ht. actual}}{\text{Ht. ideal}}$$

Indicele reticulocitar este întotdeauna mai mic decât 1%.

- de obicei există **leucopenie (granulocitopenie)** constantă și **trombocitopenie** precoce și greu reversibilă.

- **frotiul de sânge periferic** este util pentru excluderea unei leucemii acute, unde în general sunt prezente celule blastice, dar și a unei boli infiltrative a măduvei (eritrocite în picătură și tablou leucoeritroblastic)

- fierul seric este ușor crescut, nefiind utilizat.

- testul Coombs, biochimie renală, hepatică, LDH

- screening pentru boală autoimună (FR, AAN)

- test Ham sau test de hemoliză la sucroză sau imunofenotipare pentru CD55 și CD59, imunofenotipare FLAER pentru excluderea unei eventuale hemoglobinurii paroxistice nocturne.

- testul de ruptură a cromozomilor (30% din cazurile de anemie Fanconi nu au stigmatice clinice)
- tipizare HLA în vederea transplantului de măduvă
- serologie virală pentru a exclude hepatitele virale B, C, test HIV, testare pentru CMV, EBV
- creșterea uneori a hemoglobinei fetale

2) **Măduva osoasă** are un aspect macroscopic gras, în "floare de soc" (zone de transformare grasă între care se găsesc zone de celularitate variată). Ea poate apare fie "**deșertică**" (aproape nu se mai văd celule hematice în frotiu), fie cu o celularitate mai abundentă, dar seria roșie fiind foarte slab reprezentată și predominând doar elementele tinere, bazofile. La biopsia medulară fibroza excesivă este neobișnuită impunând excluderea unei alte boli hematologice (mieloproliferare, alte hemopatii maligne). Măduva este considerată hipocelulară dacă celularitatea este sub 30% la persoane sub 60 de ani și sub 20% la persoane peste 60 de ani. Biopsia permite și diagnosticul diferențial cu sindroamele mielodisplazice, leucemii, metastaze medulare.

Diagnostic pozitiv

Se bazează pe existența unei **pancitopenii** (anemie, neutrofile sub 500/mm³, trombocite sub 20.000/mm³, reticulocite corectate sub 1%), în absența modificărilor ganglionare sau hepato-splenice și pe aspectul de **măduvă "deșertică"** (hipocelularitate severă, sub 25-30%), în focarele medulare nefiind prezente celule patologice.

Pentru diagnosticul pozitiv trebuie exclusă insuficiența medulară congenitală (anemia Fanconi), iar la adulți sindromul mielodisplazic. Anemia Fanconi se exclude relativ ușor prin efectuarea testului de ruptură a cromozomilor. Testul se efectuează prin expunerea limfocitelor din sângele periferic la mitomicină. În anemia Fanconi celulele au numeroase rupturi cromozomiale. Testul se efectuează la copii, adolescenți, dar și la adulți. Alte forme congenitale de insuficiență medulară sunt mult mai greu de exclus. Sindromul mielodisplazic se exclude prin efectuarea examenului morfologic și histologic al măduvei și prin examen citogenetic.

În evaluarea pacienților cu AA se efectuează obligatoriu imunofenotiparea pentru antigene legate de GPI (CD52, CD55, CD59), pentru excluderea unei hemoglobinurii paroxistice nocturne.

Diagnostic diferențial

1) **Leucemiile acute** pun probleme de diagnostic diferențial în formele cu evoluție mai acută ale anemiei aplastice. Existența sindromului anemic, infecțios și hemoragiar în prezența unor celule blastice în sângele periferic și mai ales infiltrarea măduvei osoase cu astfel de celule va preciza diagnosticul de leucemie acută.

2) **Sindroamele mielodisplazice** - în care pancitopenia din sângele periferic este însoțită de o măduvă osoasă bogată, hipercelulară, cu aspecte de "dismielopoeză".

3) **Alte cauze de pancitopenie:** prin substituția țesutului medular normal (leucemii cronice, limfoame maligne, mielom multiplu, metastaze canceroase, tezurismoze); hipersplenism; dezordini carentiale (deficit de vitamina B₁₂, de acid folic sau de piridoxină); infecții (TBC miliară, septicemie fulminantă, micoză sistemică); hemoglobinurie paroxistică nocturnă.

Evoluție și prognostic

Boala poate evolua cu apariția unei clone GPI (glicozil fosfatidil inozitol) negative, cu creșterea progresivă a LDH și a splinei, cu criterii de hemoglobinurie paroxistică nocturnă.

Evoluția clonală spre mielodisplazie sau leucemie acută este posibilă și este mai frecventă la pacienții cu tratament imunosupresor comparativ cu cei transplantați.

Radioterapia nu se administrează înainte de transplant de la donator compatibil înrudit deoarece crește incidența tumorilor solide.

Riscul de deces (prin septicemie sau hemoragie cerebrală) este cu atât mai mare cu cât vârsta la diagnostic este mai avansată, intervalul de timp până la tratament este mai mare și dacă se utilizează alt tratament imunosupresor decât ATG+Cs.

Tratament

Tratamentul este recomandat să se facă în centre specializate, cu mare experiență în această boală rară. Rezultatele sunt mult mai bune dacă tratamentul este instituit rapid după diagnostic.

Pacienții cu boală ușoară sau mai puțin severă sunt doar urmăriți și transfuzați la nevoie.

Pacienții cu citopenie severă și foarte severă, dependenți de transfuzie sunt internați și tratați fie cu combinația globulină anti-timocitară+ciclosporină, fie sunt transplantați. Ambele metode au rezultate mai bune dacă se aplică cât mai precoce după diagnostic. Pacienții tineri, sub 20 de ani, cu citopenie foarte severă sunt transplantați. La fel și cei între 20- 50 de ani care sunt cu stare generală bună și fără comorbidități. Cei mai în vârstă, cu număr de neutrofile mai mare sunt în general supuși tratamentului imunosupresor ca primă linie de tratament.

Măsuri generale:

- izolarea bolnavului în camere foarte curate, cu acces limitat (în formele grave);
- evitarea infecțiilor cutanate (igiena riguroasă a tegumentelor) și respiratorii (evitarea aglomerării);
- evitarea traumelor fizice (aspirină, injecții i.m., tratarea leziunilor mucoase sau tegumentare) pentru evitarea hemoragiilor.

Tratamentul de substituție, indispensabil în formele grave (uneori ca o măsură de urgență, salvatoare) cu anemie (sub 8 g Hb la 100 ml), granulocitopenie și trombocitopenie, cel mai corect se face prin administrare de masă eritocitară (la nevoie masă trombocitară). Trebuie să aibă în vedere riscul imunizării, al supraîncărcării cu fier (hemocromatoză) și al transmiterii hepatitei serice. Se preferă administrarea de produse sanguine deleucocitate și iradiate. Se limitează la maximum numărul de transfuzii la pacienții care urmează să fie transplantați.

Tratamentul simptomatic:

a) **Antibioterapia** precoce (cu caracter de urgență) trebuie să fie intensivă ca asociere, dozaj și durată de administrare. Este preferabil a fi adaptată antibiogramăi. Asocierea infecțiilor fungice impune tratamentul cu Amfotericină, Posaconazol sau Caspofungin.

b) **Sindromul hemoragipar** este influențat prin tratamentul substitutiv cu concentrate trombocitare (standard sau recoltat prin afereză).

Tratamentul mielostimulator:

Pacienții care nu sunt dependenți de transfuzie, cu citopenie moderată (anemie hipoplazică), sunt tratați ambulator cu steroizi anabolizanți și/sau steroizi în doză mică sau ciclosporină. **Corticosteroizii** se administrează 30-40 mg/zi timp de 4-6 săptămâni (Prednison sau echivalent). Androgenii cresc activitatea telomerazei în celulele CD34+ și au astfel efect mielostimulator. **Androgenii** (steroidii anabolizanți) stimulează îndeosebi eritropoieza. Se utilizează androgenii de sinteză, cel mai eficient fiind Oximetolonul (Anapolon, Plenastryl). Se administrează 150 mg/zi (3 tablete), cel puțin 3-6 luni. Poate fi utilizat și Metiltestosteronul (500-1000 mg/zi). Au efecte secundare asupra creșterii și sexualizării și sunt hepatotoxice.

Tratament imunosupresiv

Tratamentul imunosupresor este superior tratamentului suportiv, supraviețuirea fiind mai bună. Tratamentul imunosupresor combinat cu **globulină anti-timocitară (ATG)** de cal și **ciclosporină (Cs)** oferă o rată mai mare a răspunsurilor și o incidență mai mare a supraviețuirii fără boală, dar nu prelungește supraviețuirea comparativ cu tratamentul cu

ATG. Răspunsul la tratament apare în medie după 120 de zile și de aceea nu se administrează un nou tratament mai devreme de 4 luni. Răspunsul complet se definește prin normalizarea hemogramei, iar răspunsul parțial cel puțin prin obținerea independenței de transfuzii. Prima linie de tratament va fi ATG de cal (Lymphoglobuline 15-40mg/kgzi) +ciclosporină. În caz de lipsă de răspuns se administrează, ca linia a doua de tratament ATG de iepure (Thymoglobuline 2,5-3,5mg/kg/zi)+ciclosporină. ATG se administrează lent, intravenos, timp de 5 zile, cu premedicație (prednison și antihistaminic) pentru reducerea incidenței și severității reacțiilor alergice. Doza de ciclosporină este de 5mg/kgc/zi și se administrează oral timp de 6 luni. Administrarea timp de 12 luni, cu reducerea dozei ulterior în ritm foarte lent (cu 0,3mg/kgc/lună timp de încă un an) reduce riscul de recădere.

Dacă se administrează și G-CSF (factor stimulator al coloniilor granulocitare) asociat la ATG și Cs riscul de recădere scade și mai mult. Doza este 5mg/kgc/zi subcutanat. Tratamentul este extrem de costisitor. În caz de recădere, după o independentă de transfuzii de cel puțin 3 luni, se administrează un nou ciclu de ATG.

Tratamentul imunosupresor este relativ ușor de administrat, dar nu este curativ. Sunt posibile recăderi de boală, uneori tardiv după un răspuns favorabil. Numărul de neutrofile scăzut nu mai este un factor de prognostic prost la pacienții tratați cu imunosupresie combinată modernă. Se menține însă valoarea prognostică favorabilă a vârstei tinere și a intervalului scurt de la diagnostic la tratament.

Transplantul medular se face doar în formele severe și foarte severe, la începutul tratamentului (evitarea imunizării), îndeosebi la copil și la adultul tânăr (sub 20 ani), dar și între 20-50 ani, fără comorbidități și cu stare generală foarte bună. De asemenea este indicat la cei refractari la tratamentul imunosupresor. Transplantul oferă remisiuni de lungă durată, fără riscul de a dezvolta sindrom mielodisplazic secundar. Necesită găsirea unui donator compatibil, este costisitor și poate fi urmat de boală cronică grefă contra gazdă. Vârsta este cel mai important factor de prognostic al răspunsului la tratament. Rezultatele s-au îmbunătățit mult în ultimul deceniu, mai ales în cele în care se utilizează un donator compatibil neînrudit, în așa măsură încât influențează decizia de tratament. La copii, sub 20 ani, se va căuta un donator compatibil încă de la diagnostic și vor fi transplantați cât mai repede. Dacă nu există donator compatibil se încearcă tratamentul imunosupresiv și în caz de rezistență la tratament se va efectua transplant de la donator neînrudit. Peste 30 și mai ales peste 40 de ani, rezultatele de până acum nu recomandă efectuarea transplantului de la donator neînrudit.

Supraviețuirea după condiționare cu ciclofosamidă 200 mg/kgc este de 91% dacă se transplantează măduvă osoasă. Transplantul cu celule stem periferice are rezultate mai slabe deoarece este mai frecventă GvHD. Profilaxia se face cu Cs și metotrexat (MTX).

Splenectomia se practică doar la bolnavii cu anemie aplastică cronică cu hipersplenism. Efectul favorabil se explică prin îndepărtarea unei surse de distrugere eritocitară (macrofagele) și mai ales a limfocitelor T supresoare splenice (cu efect inhibitor asupra măduvei osoase). Există riscul unor complicații infecțioase severe postsplenectomie.

Practic în prezent supraviețuirea la 10 ani este de 70% atât pentru pacienții tratați cu imunosupresoare cât și pentru cei transplantați. Încercarea de a îmbunătăți rata de răspuns la tratamentul imunosupresor standard (de exemplu prin adăugarea de sirolimus) deocamdată nu a fost încununată de succes.

C. ANEMIILE MEGALOBLASTICE ȘI MACROCITARE

(Anemii prin deficit de maturație; anemii prin tulburarea sintezei de ADN; anemii hiperchrome)

Anemiile megaloblastice sunt stări patologice caracterizate printr-o **suferință celulară generală, a căror tulburare fundamentală este deficiența sintezei de acizi nucleici**; ca urmare, **diviziunea și maturația celulară sunt insuficiente**. În majoritatea cazurilor, ele sunt provocate de un **deficit de vitamina B₁₂ sau/și de acid folic**.

Hematologic se caracterizează **prin transformarea megaloblastică a seriei roșii din măduvă**, precum și o **mielopoieză** în general **ineficientă**. Suferința celulară este generală, în afară de țesutul hematopoietic fiind afectate și alte țesuturi cu rată de multiplicare rapidă, îndeosebi epiteliul tubului digestiv.

Aspecte patogenetice

1. Vitamina B₁₂ și acidul folic nu se sintetizează în organism, ele fiind aduse cu alimentele. **Absorbția lor** este activă; în cazul vitaminei B₁₂, ea are loc la nivelul ileonului și este dependentă de cuplarea sa prealabilă cu o glicoproteină secretată de stomac (factorul intrinsec Castle). Acidul folic este absorbit în jejunul proximal. **Ficatul constituie locul principal de depozitare** al celor două vitamine (el conține 1-5 mg de vitamina B₁₂ și 5-10 mg de acid folic); **consumul zilnic relativ mic** (2,5 micrograme de vitamina B₁₂ și 5-100 micrograme de acid folic) face ca aceste depozite să fie suficiente timp de aproape 5 ani în cazul vitaminei B₁₂, dar numai de cel mult 3 luni pentru acidul folic.

Vitamina B₁₂ precum și acidul folic și derivații acestuia (folații) sunt necesari **sintezei acizilor nucleici. Acțiunea vitaminei B₁₂ se exercită indirect, prin intermediul ciclului metabolic al folaților** (fig.nr.8).

2. Vitamina B₁₂ (conținând un ciclu tetrapirolic ca în hem, metalul fiind însă cobaltul) se prezintă sub două forme: ciancobalamina și hidroxicobalamina (după cum atomul de cobalt se leagă de gruparea "cian" sau de cea "hidroxi"). Acestea se transformă în compuși cu activitate de coenzime.

- **Ciancobalamina** este transformată în **adenozilcobalamină** (forma principală de depozit a vitaminei B₁₂ în țesuturi); aceasta asistă metilmalonilmutaza în calea de degradare a **acidului propionic** prin ciclul Krebs. Absența vitaminei B₁₂ blochează această cale de degradare, acidul propionic se va acumula și va cauza **tulburări în metabolismul țesutului nervos** (se produce demielinizarea prin efectul toxic asupra tecilor nervoase). Acumularea acidului propionic este răspunzătoare de eliminarea urinară a ac. metilmalonic.

- **Hidroxicobalamina** este transformată în **metilcobalamină** (forma predominantă în circulația plasmatică); aceasta va prelua grupările metil de la acidul folic de depozit și le va transfera pe homocisteină, cu **eliberarea formelor active metabolic de acid folic** (tetrahidrofolații).

Vitamina B₁₂ (factorul extrinsec) **se absoarbe numai în prezența factorului intrinsec** (al lui Castle) secretat în stomac de aceleași celule care secretă acidul clorhidric și pepsina; complexul vitamina B₁₂ - factor intrinsec este preluat de receptori specifici pentru factorul intrinsec la nivelul ileonului terminal, unde are loc procesul de endocitoză în urma căruia vitamina B₁₂ este preluată de către **transcobalamina** plasmatică și depozitată în ficat. De aici ea este "repartizată" pentru toate celulele organismului și joacă un important rol (indirect, prin intermediul folaților) în sinteza de ADN.

3. Acidul folic, aflat îndeosebi în vegetalele verzi sub formă de poliglutamați, respectă un traseu metabolic similar vitaminei B₁₂. Nu necesită o proteină protectoare pentru absorbție. Este depozitat în ficat sub forme metilate, inactive. Disponibilitatea de forme active (**tetrahidrofolați**) este asigurată în permanență prin intermediul activității coenzimatice a vitaminei B₁₂. În lipsa vitaminei B₁₂, eficiența ciclului folaților scade (se produce "capcana" metilfolatului), având urmare **încetinirea sintezei acizilor nucleici, element de bază în apariția megaloblastozei**.

4. Ca atare, megaloblastoza poate avea două mecanisme de producere:

- fie absența disponibilității de acid tetrahidrofolic sub formă metilată;
- fie absența vitaminei B₁₂, care împiedică producerea formelor active de folat.

5. Deficiența sintezei de ADN va avea următoarele consecințe:

- o **disproporție cantitativă** între ADN (sinteză încetinită) și ARN (a cărui sinteză decurge normal);

- celulele nu pot parcurge numărul normal de diviziuni, **crește** cantitatea de ADN și **talie celulară**; nucleul prezintă anomalii, rămâne mare și cu aspect "tânăr", reticulat-perlat; apar mitoze atipice; apare înmugurirea nucleului și hipersegmentare (în seria albă), ca și aspecte de cariorexis și resturi nucleare (corpi Jolly numeroși). Sinteza ARN nefiind afectată, citoplasma se dezvoltă normal; în consecință, se constată un **asincronism de maturare nucleocitoplasmică (pe lângă aspectul megaloblastic)**;

- **eritropoeza este ineficientă**, se produce o hiperplazie eritroblastică, dar cu un număr scăzut de hematii în sânge (există o distrucție intramedulară crescută a acestor celule).

- tulburările cantitative și calitative amintite **sunt prezente și la seriile granulocitară și megacariocitară** (ca de altfel și la alte sisteme celulare, îndeosebi epiteliul tractului digestiv).

Tabelul nr.II. Metabolismul vitaminei B12 și acidului folic

	Vitamina B₁₂	Folați
Aport alimentar	Din proteine animale	Din alimente de natură vegetală (legume verzi, fructe, ciuperci) și animală (ficat)
Necesități zilnice	2 - 5 μg	50 - 100μg
Rezerve	2 - 5 mg Stoc hepatic suficient pentru 3 - 5 ani	10 - 20 mg Stoc hepatic suficient pentru 3-4 luni; Stoc tisular 100-450 ng/ml E
Forme active	Metilcobalamina Dezoxiadenosilcobalamina	Ac. dihidrofolic (DHFA) Ac. tetrahidrofolic (THFA)
Absorbția	- legată la nivelul stomacului de o proteină R („rapid”) apoi de factorul intrinsec Castle - absorbție în ileonul terminal prin mecanism activ, în prezența unor receptori specifici, a Ca ⁺⁺ și Mg ⁺⁺ .	- în jejunul proximal, prin mecanism activ
Transportul	Numai legată de proteine (transcobalamine - TC): - TC I și II produse de granulocite - TC III produsă de ficat, singura care asigură distribuția vitaminei B ₁₂ la țesuturi.	- în parte liber, în parte legat de proteine - circulă sub formă de monoglutamat
Valori serice normale	200 - 900 pg/ml	5 - 20 ng/ml

Etiologie

Anemiile megaloblastice (Am) reprezintă circa 10-12% din totalul anemiilor, fiind mult mai rare decât anemiile feriprive și hemolitice. Având la bază deficitul de vitamina B₁₂ sau de acid folic, în prezent anemiile megaloblastice și macrocitare **se pot clasifica** în următoarele grupe etiologice:

I. Am. prin lipsă de vitamină B₁₂:

A. "Primare" (anemia Biermer-Addison)

B. Secundare sau simptomatice:

1. **Am. nutriționale** - prin aport alimentar insuficient de vitamina B₁₂ (la vegetarieni, la unele secte religioase, la sugari hrăniți cu lapte de capră etc.).

2. Am. gastrogene:

- în rezecții de stomac (largi sau după mai mulți ani de la operație);
- în cancerul gastric infiltrativ (schiros), care înlocuiește mucoasa secretantă de acid clorhidric și de factor intrinsec;
- în lues gastric etc.

3. Am. enterogene:

a) - prin scăderea absorbției intestinale:

- în enterite și enteropatii mai severe și prelungite, cu sindrom de malabsorbție;
- în rezecții de ileon;
- în boala lui Crohn;
- în abuz de unele medicamente (colchicină, PAS etc);
- în sindromul Zollinger-Ellison;
- în sindromul Immerslund (boală ereditară în care lipsește receptorul ileal de preluare a vitaminei B₁₂ și se produce o malabsorbție selectivă a acesteia).

b) - prin consum exagerat:

- în unele disbacterioze intestinale (rezecții, anas tomoze cu anse oarbe, diverticuloză, abuz de antibiotice per oral);
 - în infestarea cu botriocelal (la consumatorii de pește); parazitul consumă foarte multă vitamină B₁₂, sustrăgând-o gazdei;
 - rar, în alte parazitoze intestinale severe, cu malabsorbție.
4. **Am. în sarcină**, prin consum crescut de vitamina B₁₂ și mai ales de acid folic; apare în primele 3-4 luni de sarcină și cedează, de obicei, numai la tratamentul cu acid folic.
 5. **Am. în boli neoplazice**
 6. **Am. în leucoze acute**, chiar în faze timpurii, încă înainte de a se manifesta leucoza ca atare (aspect mielodisplazic).
 7. **Am. în mixidem** (prin scăderea consumului de oxigen celular).
 8. **Am. în unele anemii hemolitice** (apare ca un fenomen compensator neadecvat, pe anumite perioade).
 9. **Am. în unele infecții cronice** (colibaciloză, tuberculoză etc.).
 10. **Am. prin tulburări de utilizare a vitaminei B₁₂:**
 - prin unele defecte enzimatice congenitale
 - prin inhibarea unor enzime în infecții
 - în afecțiuni hepatice cronice (se produc anemii macrocitare și nu megaloblastice).

II. Am. prin lipsă de acid folic:

1. - prin **deficit nutrițional** (asociat de obicei cu alte carențe).
2. - prin **scăderea absorbției intestinale a foliaților** (adesea combinat și cu scăderea absorbției vitaminei B₁₂: sprue, enteropatie glutenică, rezecții jejunale, anastomoze jejunale, sindroame de malabsorbție)
3. - **prin consum crescut:**
 - sarcină (transfer către făt);
 - în stări de hiperactivitate medulară (anemii hemolitice, eritropoieză inefficientă, sângerări, leucemii etc)
 - în boli neoplazice, mai ales mieloproliferative cronice și leucemii acute, cu proliferare rapidă;
 - în dermatite exfoliative.
4. - **prin tulburări de utilizare a foliaților:**
 - prin acțiunea unor medicamente: antifolice (methotrexat), tuberculostatice, antimalarice de sinteză, anticoncepționale orale, fenobarbital etc.
 - în alcoolismul cronic (mecanism mixt: scăderea absorbției intestinale + afectarea unor procese biochimice celulare);
 - în unele infecții (mai ales urinare);
 - în ciroza hepatică (pe lângă un consum crescut se asociază o captare hepatică insuficientă);
 - în deficite enzimatice congenitale (aciduria orotică).

ANEMIA MEGALOBLASTICĂ BIERMER-ADDISON

Boala Biemer este **definită** ca o afecțiune caracterizată prin modificări de tip megaloblastic ale celulelor din sângele periferic și măduva osoasă și prin leziuni degenerative la nivelul mucoaselor tractusului digestiv și al sistemului nervos, datorită absorbției deficitare a vitaminei B₁₂, prin lipsa factorului intrinsec, instalată printr-un mecanism autoimun pe un fond constituțional.

Este o boală care apare mai frecvent la femei (5:2). În patogenia ei este implicată o **lipsă genetică de glande gastrice acido-secretante** (anadenie gastrică), de unde aclorhidria și lipsa de factor intrinsec, care produc cu timpul carența de vitamina B₁₂. În plus, **atrofia mucoasei gastrice** este favorizată și agravată și de **proces autoimune** (anticorpi antimucoasă gastrică, antifactor intrinsec). Defectul genetic interesând gena care controlează formarea factorului intrinsec va avea ca urmare o tulburare imunologică constând dintr-o toleranță imună scăzută pentru celulele epitelului gastric și apariția de **autoanticorpi**.

Tablou clinic

Boala apare de obicei după vârsta de 45-50 de ani (în cazuri rare poate apare și la vârste mai tinere). Simptomatologia cuprinde trei grupe principale de manifestări: hematologice, digestive și neurologice.

1. Pe primul plan este o **anemie progresivă și severă**: tegumentele devin foarte palide, adesea cu o nuanță ușor gălbuie - galben-pai (din cauza unui ușor icter hemolitic asociat); uneori există o hiperpigmentare, eventual cu zone de vitiligo. Sindromul anemic este răspunzător de starea de oboseală, de amețeli și palpitații care pot să apară pe parcursul bolii. De menționat însă că **anemia, deși severă, este în general tolerată bine** de către bolnavi (spre deosebire de alte tipuri de anemie cu grad similar de severitate). Starea de nutriție este bună, există o hepato- și splenomegalie moderate; uneori există edeme (disproteinemice) și febră ("metabolică", neinfecțioasă).

2. **Fenomenele digestive** sunt caracteristice și uneori pot preceda instalarea sindromului anemic:

- **glosita Hunter** începe de regulă pe marginile și la vârful limbii, cu depapilare a mucoasei linguale prin lipsa de regenerare a epitelului lingual; se manifestă cu usturime și dureri în limbă; limba este roșie, lucioasă cu aspect "lăcuit".

- uneori sunt prezente și fenomene de **atrofie a mucoasei faringo-esofagiene**, cu jenă la deglutiție (ca în sindromul Plummer-Vinson din anemiile feriprive severe).

- **mucoasa gastrică prezintă o atrofie netă**, cu pliurile practic dispărute (la examenul radiologic și mai ales endoscopic). **Aclorhidria gastrică histamino-rezistentă** este foarte caracteristică și condiție obligatorie pentru diagnosticul de anemie Biermer; ea se exprimă prin fenomene dispeptice: inapetență, dezgust pentru carne, plenitudine epigastrică, uneori grețuri cu vărsături cu miros fad (fără acid). În aproximativ 6% din cazuri coexistă o polipoză gastrică.

3. **Fenomenele neurologice** sunt și ele foarte caracteristice bolii. Ele se datoresc degenerescenței produse prin demielinizarea fibrelor albe lungi (vitamina B₁₂ având rol esențial în sinteza meilinei) și efectului toxic al acumulării de acid propionic. Se produce "**sindromul neuro-anemic**" sau "**mieloza funiculară**" cu tulburări de sensibilitate (degenerescența cordoanelor posterioare ale măduvei, cu sindrom de tip pseudotabetic), de coordonare a mișcărilor (degenerescența cordoanelor laterale) și apoi motorii (degenerescența cordoanelor anterioare, fasciculele piramidale). În cazuri grave se poate ajunge la **forme neuro-psihiice** (tulburări de atenție și concentrare, agitație, stări depresive, maniacale sau paranoide, halucinații auditive, tulburări afective, uneori demență). Sindromul neurologic se poate instala uneori și înaintea celui anemic.

Alte manifestări: pot apare insuficiență cardiacă, leziuni hepatice, leziuni pancreatice, atrofia și friabilitatea părului etc.

Examinări de laborator

a) **În sângele periferic** se constată **anemie severă**, adeseori sub 1 milion/mmc, hiper Cromă (încărcarea cu Hgb este normală sau crescută), cu anizocitoză, poikilocitoză, dar mai ales cu macrocitoză și megalocitoză (o parte din hematii au 10-14 microni); curba Price-Jones este deviată la dreapta, Pot fi prezente **leucopenie** (cu granulocitopenie) și **trombocitopenie** moderate. **Reticulocitoza este scăzută** sub 0,7% (anemie hiporegenerativă). **În frotiul periferic** se constată modificări sugestive pentru diagnostic: foarte multe macroovalocite și megalocite (aspect deja amintit), uneori eritroblaști sau chiar megaloblaști. În seria albă există o deviere la stânga (celulele mai tinere - metamielociți, mielociți) dar și la dreapta (hipersegmentare granulocitară).

b) **Examenul măduvei osoase** este hotărâtor pentru diagnostic: se constată o măduvă în general bogată în celule (din cauză că timpul de diviziune a fiecărei celule este foarte mult prelungit); în seria roșie, în locul eritroblaștilor apar **megaloblaști**: celule mari, cu nucleu foarte mare și care rămâne imatur (cu aspect reticulat-perlat) până în stadii avansate de diferențiere; adeseori nucleul prezintă înmuguriri, fragmentări, mitoze asimetrice și coexistă multipli corpi Jolly; în seria albă se constată celule de talie mare, cu nuclei mari (promielociți și mai ales metamielociți giganți), ca și pleiocariocite. Seria megacariocitară prezintă megacariocite cu nucleu gigant, excesiv segmentat.

c) **Semne bio- și citochimice** (evidențiază caracterul hemolitic al anemiei): **hipersideremie** peste 120 gama% și creșterea hemosiderinei medulare (fierul seric nu poate fi utilizat din cauza nematurării megaloblaștilor), **hiperbilirubinemie neconjugată** cu urobilinogenurie, **creșterea LDH**. Hemoliza se produce atât în măduva osoasă (eritropoieză ineficientă) cât și periferic (în splină).

d) **La bolnavii tratați cu vitamina B₁₂ sau acid folic înainte de precizarea diagnosticului** simptomatologia este mai ștearsă. Megaloblastoza dispare la 8-12 ore de la administrarea vitaminei B₁₂, diagnosticul punându-se pe **persistența hipersegmentării granulocitare în sângele periferic și a metamielocitelor gigante în măduva osoasă**.

e) **Nivelul de vitamina B12 din sânge** (cobalamina serică). Valoarea normală este 200-900 pg/ml. La valori sub 150 pg/ml apare sindromul anemic și manifestările neurologice.

f) Nivele crescute de **homocisteină și acid metil-malonic**. Homocisteina crește și în deficitul de foliați dar nu și acidul metilmalonic.

g) **Atc anti-factor intrinsec și anti-celule parietale** în 50% din cazuri.

Diagnostic

Diagnosticul de anemie Biermer se pune pe baza tabloului clinic (anemie severă suportată relativ bine), a macrocitozei în frotiul sanguin, a măduvei osoase megaloblastice, a aclorhidriei histamino-refractare. Poate fi utilizat și **testul Schilling** pentru confirmarea lipsei factorului intrinsec (demonstrarea absenței absorbției intestinale a vitaminei B₁₂ marcată cu radiocobalt): se administrează per os 0,5 microCurie de vitamină radio-activă, apoi la 2 ore, a 100 gama vitamina B₁₂ i.m. cu rolul de a împiedica fixarea vitaminei radioactive absorbite, favorizând astfel eliminarea ei; la individul normal se elimină în urina de 24 de ore 10-40% din radio-activitatea administrată, pe când la biermerieni sub 6% (uneori sub 2%). Testul menținut pozitiv după administrarea împreună cu vitamina B₁₂ și a unei cantități de factor intrinsec, pledează pentru originea intestinală a tulburării absorbției, pe când normalizarea lui, pentru originea gastrică a acesteia. În cazul în care disbacterioza este cauza tulburării de absorbție, testul se normalizează după un tratament cu antibiotice per orale.

Un element important în sprijinul diagnosticului de anemie Biermer îl reprezintă **aparația crizei reticulocitare** după câteva zile de tratament (ziua 5-7).

Diagnosticul diferențial

Anemia Biermer trebuie diferențiată de:

1) Anemiile megaloblastice prin deficit de acid folic. În aceste cazuri lipsește atrofia gastrică și tulburările neurologice. Nivelul de vitamina B12 este normal. Apare frecvent în sarcină, alcoolism și la pacienții malnutriți;

2) Anemiile hemolitice. Acestea sunt normocrome, normocitare. De regulă intensitatea icterului și splenomegalia este mult mai importantă. În caz de hemoliză prelungită apare deficitul de acid folic și măduva ia aspect de megaloblastoză. În formele autoimune testul Coombs se pozitivează;

3) Anemiile feriprive asociate unei megaloblastoze (în care însă, capacitatea totală de legare a fierului este crescută și nu scăzută ca în anemia Biermer);

4) Anemiile macrocitare simptomatice (după hemoragii, în hepatopatii cronice, în hipotiroidie și în unele tumori etc).

În deficitul de vitamina B₁₂ de altă natură decât anemia pernicioasă, aciditatea gastrică este prezentă.

Evoluția

Boala evoluează în pusee lent-progresive cu anemie foarte severă, care cedează ușor la tratament, dar recidivează în câteva luni sau câteva săptămâni dacă se întrerupe tratamentul. Înainte de introducerea tratamentului cu ficat, extracte de ficat și mai ales cu vitamina B₁₂, anemia era "pernicioasă" și ducea la exitus. După introducerea tratamentului, anemia Biermer a devenit forma de anemie cea mai ușor tratabilă, cu rezultate terapeutice spectaculare.

În evoluție, există riscul apariției polipozei gastrice și a neoplasmului gastric, după un număr de ani de viață.

Evoluția și prognosticul celorlalte forme de anemie megaloblastică (în afară de anemia Biermer) prin carența de vitamina B₁₂ și de acid folic, depind de natura bolii de bază și de administrarea corectă a tratamentului.

Tratament

Pe lângă **repaus** și **alimentație** bogată în proteine și vitamine, esențial este **tratamentul cu vitamina B₁₂**. Vitamina B₁₂ se administrează parenteral. Sunt preferate dozele de atac mari (100 -1000 μg/zi) vizându-se menținerea unui nivel normal de vitamină în ser și umplerea din nou a depozitelor. În prezent această atitudine este preferată celei care recomandă de la început doze mici (motivată prin eliminarea vitaminei în exces). Dozele se scad treptat pe măsura corectării anemiei. Se administrează 50-100 μg/zi până la normalizarea numărului de hematii și a cantității de hemoglobină; după aceea, se dau doze de 100 μg săptămânal încă 2-3 luni, apoi 50-100 μg de 1-2 ori pe lună toată viața; eventual, dozele se dau la intervale mai scurte în caz de infecții, operații, spre sfârșitul iernii etc. Uneori este necesară **asocierea fierului** care se consumă intens în perioada de reparare a anemiei; acesta se administrează timp de 4-6 săptămâni.

În caz de existență a leziunilor neurologice, se începe tratamentul cu doze foarte mari de vitamină B₁₂ (1000 μg/zi) care se administrează timp de 6-8 luni de zile, după care dozele se răresc. Uneori se poate recurge la administrarea de vitamina B₁₂ intrarahidian. Sindromul neurologic cedează greu lăsând uneori sechele.

Acidul folic poate ameliora modificările hematologice, dar agravează modificările neurologice, de aceea este contraindicat în caz de mieloză funiculară manifestată. **Carența de acid folic** se tratează per oral (15-20 mg/zi; 1 tbl = 5 mg); durata administrării este în funcție de severitatea manifestărilor și de persistența factorului cauzal. În deficitul provocat de drogurile antifolice este activ numai acidul folinic (leucovorin) administrat parenteral (24 mg/zi fracționate în patru prize).

Transfuziile de sânge sunt rareori necesare deoarece, chiar la cifrele joase de hemoglobină, bolnavii au o adaptare bună la hipoxie.

Preparatele de factor intrinsec sunt încercate per oral, dar implică riscul formării de anticorpi. Se va administra și **acid clorhidric cu pepsină** ca substitutiv al sucului gastric anacid.

Semnul cel mai precoce al eficienței tratamentului este creșterea rapidă și marcată a reticulocitelor ("**criza reticulocitară**"), fenomen care se produce în ziua a 6-a de la începutul administrării vitaminei B₁₂ și depășește 10-20%. Criza reticulocitară este cel mai

bun indiciu că în cazul dat a fost o carență de vitamina B₁₂ și este un **criteriu terapeutic de confirmare a diagnosticului**. În zilele și săptămânile următoare, reticulocitoza scade treptat până la normal.

Pacienții cu rezeccii gastrice sau intestinale vor fi urmăriți periodic pentru surprinderea modificărilor hematologice cât mai precoce.

ALTE ANEMII MEGALOBLASTICE ȘI MACROCITARE

Etiopatogeneza lor a fost arătată la începutul capitolului. De menționat câteva noțiuni mai importante pentru practică:

1) În fața oricărei anemii megaloblastice trebuie căutat în mod insistent un **cancer gastric**, sau dacă acesta se exclude, o polipoză gastrică sau un cancer cu altă localizare.

2) În orice anemie megaloblastică **trebuie controlată "criza reticulocitară"**; dacă aceasta nu se produce, trebuie căutată o altă cauză a anemiei (decât boala Biermer) și mai ales un cancer sau o leucoză.

3) În orice anemie megaloblastică cu **aciditate gastrică prezentă sau care nu răspunde la tratament** prin criză reticulocitară, trebuie căutat un cancer sau o leucoză. Mai ales leucemiile acute în stadii incipiente, cu procesul hiperplazic limitat în unele sectoare osoase inaccesibile investigației (criptoleucoza), pot evolua cu tabloul unei anemii megaloblastice (aspect "mielodisplazic") și leucoza sanguină sau medulară să apară de abia după câteva săptămâni sau luni.

4) **Tratamentul cu acid folic** se va face numai în anemiile megaloblastice din sprue sau din sarcină, rareori în alte cazuri în care există argumente certe pentru o carență de acid folic.

5) Tratamentul cu acid folic nu se va face în cazurile de anemie megaloblastică cu mieloză funiculară manifestată.

6) **Orice bolnav cu anemie megaloblastică va fi controlat periodic** tot timpul vieții, existând posibilitatea dezvoltării unui cancer sau a unei leucoze.

D. ANEMIILE HIPOCROME

(Anemii prin tulburarea sintezei de hemoglobină)

Anemiile hipocrome se caracterizează prin deficitul de sinteză și apoi de stocare a hemoglobinei (Hgb) în eritroblaști. Concentrația Hgb eritrocitare este scăzută (**eritrocite hipocrome**), eritrocitele vor avea dimensiuni diminuate (**microcitoză**, platicitoză). Fierul seric este, în general, semnificativ scăzut.

Sinteza Hgb în eritroblaști necesită: sinteza hemului (în mitocondrii) și a hemoglobinei (în citoplasmă). **Sinteza hemului** necesită sinteza de protoporfirină și legarea acesteia de fier. Anemiile hipocrome pot apare deci în tulburări ale metabolismului fierului, dar și în tulburări ale sintezei protoporfirinei și globinei.

În practică, cele mai multe anemii hipocrome se produc prin tulburări ale metabolismului fierului.

Etiopatogeneză

Din acest punct de vedere, **anemiile hipocrome** pot fi clasificate astfel:

I. Tulburări în sinteza hemului:

A. Afectarea metabolismului fierului

1. Anemii hipocrome prin carență de fier: anemia feriprivă.
2. Anemii hipocrome prin repartitia anormală a Fe în organism:
 - a) stocarea Fe în macrofage (infecții și inflamații cronice, neoplazii);
 - b) blocarea Fe în plămâni: hemosideroza pulmonară;
 - c) lipsa transferinei transportoare (atransferinemia congenitală);
 - d) blocarea receptorilor eritroblaștilor pentru Fe.

B. Tulburarea sintezei protoporfirinei

1. Anemii sideroblastice ereditare (deficit de delta-aminolevulin-sintetază și coproporfirinogen-oxidază);
2. Anemii sideroblastice dobândite:
 - a) Anemia sideroblastică idiopatică dobândită;
 - b) Anemii sideroblastice simptomatice: intoxicații cu plumb, induse de droguri (cloramfenicol, HIN), în neoplazii, hemopatii maligne, boli de colagen, mixedem, uremie etc.

II. Tulburări în sinteza globinei:

A. Prin deficit cantitativ (bolile talasemice).

B. Prin deficit calitativ (hemoglobinopatii - Hgb C, Hgb F, etc.).

De menționat că anemia hipocromă este **hiposideremică** atunci când este produsă prin afectarea metabolismului Fe (IA) și **hipersideremică** în situația producerii ei prin tulburarea sintezei protoporfirinei sau a globinei (IB, II).

1. ANEMIA FERIPRIVĂ

Anemia feriprivă se definește ca o stare patologică de tulburare a hemoglobinosintezei, consecutivă scăderii accentuate a rezervelor de fier ale organismului, exprimată hematologic prin anemie microcitară-hipocromă. Este cea mai frecventă dintre anemiile hipocrome și cea mai frecventă formă de anemie.

Metabolismul fierului și aspecte patogenetice

Fierul este un **element indispensabil** tuturor celulelor și țesuturilor. El intră în compoziția proteinelor și enzimelor care transportă oxigenul către țesuturi; tot fierul favorizează schimburile de electroni în procesele de oxido-reducere (Hgb, citocromi, peroxidaze, catalaze), fixarea nitrogenului și sinteza ADN. Fierul are însă și un **potențial toxic**. Acesta rezidă din capacitatea sa de a reacționa cu oxigenul, cu producerea unor radicali liberi, extrem de nocivi.

În organism există aproximativ 4-5 g de fier. Cea mai mare parte (circa 2,5 g, 2/3 din total) se găsește în Hgb iar alte 1,5 g sub formă de depozit. Cantități mici (sub 4%) intră în compoziția mioglobinei sau a fermeților respiratori celulari (citocrom C, catalază).

Proprietăți biochimice

Atomul de fier are proprietăți importante din punct de vedere biologic:

- în soluție, fierul este prezent în două forme (Fe^{2+} și Fe^{3+}) fiind, la pH-ul fiziologic, foarte puțin solubil, mai ales forma Fe^{3+} ;
- acceptă și cedează foarte ușor un electron (deci se reduce și se oxidează ușor), de la Fe^{2+} la Fe^{3+} și invers;
- formează ușor legături covalente, fără a-și modifica valența;

Fierul ionic liber este nociv; pentru a se evita efectele toxice, el este legat de proteine suport. În acest fel devine posibil transportul în fluidele organismului, cel transmembranar și de asemenea stocarea sa sub o formă nu doar non-toxică dar și ușor de mobilizat. Principalele proteine implicate în metabolismul fierului:

- *feroportina* – exportator de Fe din enterocit și din macrofage în circulație;
- *transferina* – asigură transportul fierului în circulație;
- *feritina* – asigură depozitarea Fe sub o formă care permite mobilizarea lui la nevoie

Absorbția fierului în organism

Pentru a se compensa pierderile fiziologice de fier (prin exfolierea celulelor epiteliale, minuscule pierderi digestive, sângerări fiziologice), la nivel intestinal sunt absorbite **zilnic 1-2**

mg de fier. O dietă echilibrată conține aproximativ 13-18 mg fier/zi (circa 6 mg fier la 1000 de calorii). În alimente, fierul este prezent în carne (în compoziția mioglobinei) sau în vegetale (sub formă de săruri anorganice). Fierul provenit din preparatele de carne (fier organic, hemic) are o biodisponibilitate superioară; **carnea este deci principala sursă alimentară de fier.** Fierul aflat în preparatele vegetale (anorganic) are o biodisponibilitate de aproximativ 5 ori mai mică; fierul vegetal este puternic chelat și se găsește sub formă insolubilă, trivalentă (Fe feric).

Absorbția fierului alimentar are loc la nivelul **duodenului și în porțiunea proximală a jejunului**, prin intermediul enterocitelor situate în zona vârfului vililor intestinali. Fierul este absorbit la nivelul polului apical al enterocitului, transferat în regiunea bazo-laterală a celulei și ulterior transferat în plasmă.

Fierul provenit din alimente nu poate fi absorbit din intestin dacă se găsește sub formă oxidată Fe^{3+} . El va fi **reduc la forma Fe^{2+}** de către unele *reductaze* aflate în lumenul intestinal; și ulterior transportat în enterocit prin legarea de un *transportor transmembranar* specific. Hemul provenit din digestia mioglobinei (din carne) are capacitatea de a traversa pasiv membrana enterocitului; în interiorul enterocitului hemul este metabolizat de către o *hem-oxigenază* și Fe^{2+} eliberat din compoziție.

Pentru a ajunge în circulație, Fe^{2+} are nevoie de o proteină transportoare, **feroportina**, care îl va exporta din citoplasma enterocitului. În procesul traversării transmembranare, dinspre enterocit în circulație, fierul purtat de feroportină va fi **reoxidat la Fe^{3+}** ; la acest proces participă o feroxidază transmembranară numită *hefestină*. O mică parte din fierul absorbit rămâne stocat în enterocit, legat de *feritină*, fiind ulterior eliminat odată cu exfolierea fiziologică a celulelor enterale. În circulație feroportina va ceda Fe^{3+} proteinei transportatoare, **transferina**.

Reciclarea fierului eritrocitar

Fierul din componența hemoglobinei (a hemului) este supus unei „reciclări”. Acest proces se realizează cu concursul macrofagelor tisulare, în principal la nivelul **splinei**, dar și în măduva osoasă hematogenă sau în celulele Kupffer hepatice. În cursul unei zile sunt reciclate aproximativ 20 ml de eritrocite, 25-30 mg fier, cantitate ce va asigura necesarul zilnic pentru eritropoieză.

Eritrocitele îmbătrânite sunt recunoscute de către macrofage și ulterior fagocitate. Prin intermediul unui complex enzimatic situat în reticulul endoplasmatic macrofagic are loc degradarea acestora. Din catabolizarea hemului va rezulta fier, bilirubină și CO. Fierul va fi pe de o parte transferat în plasmă și, pe de altă parte, stocat în macrofag, sub formă de **feritină**.

Exportul Fe^{2+} din macrofag este mediat, similar celui din enterocit, de **feroportină**. În plasmă, Fe^{2+} oferit de feroportină va fi oxidat la Fe^{3+} de către *ceruloplasmină* și apoi preluat de proteina plasmatică transportoare, **transferina**.

Transportul fierului în circulație

Fierul circulă în plasmă legat de o proteină transportatoare, **transferina** (siderofilina), proteină sintetizată de ficat; aceasta asigură menținerea Fe^{3+} în stare inertă și livrarea acestuia la țesuturi. În condiții fiziologice, transferina fixează specific aproximativ 100 micrograme de fier, ceea ce reprezintă aproximativ 30% din capacitatea sa totală de saturație; restul de 2/3 este etichetat drept "**capacitate latentă de legare a fierului**". Nivelul plasmatic al transferinei este denumit și **capacitate totală de legare a fierului** (CTLF) și cuprinde transferina nelegată de fier+transferina care leagă fierul (valori normale 300-360 microg/dl). Procentul de transferină saturată cu Fe^{3+} se numește **saturația transferinei**; el se calculează după formula: **sideremie/CTLF x 100 = saturația transferinei**.

Fierul transportat de transferină reprezintă doar 0,1% din totalul fierului din organism (în total 3-4g) dar este un compartiment cu un turnover accelerat. Concentrația normală a fierului în ser (**sideremia**) este de 60-150 microg/dl, reprezentată într-o măsură majoritară de fierul legat de transferină.

În condiții patologice, dacă cantitatea de fier plasmatic este crescută, mai întâi se saturează transferina. Dacă capacitatea acesteia de legare este depășită, o cantitate de fier va fi preluată de albumine, alta va fi legată de citrați, ulterior fierul poate apărea sub formă liberă în plasmă. Fierul nelegat de transferină deține capacitatea de a pătrunde ușor în țesuturi, mai ales în ficat și cord, devenind un element cu important potențial toxic (hemocromatoză).

Utilizarea fierului la nivel medular

Aproximativ 40-90% din fierul care intră în organism este depozitat în "rezervele" din măduva hematoformatoare, la care apelează pe măsură ce produce eritroblaștii maturați (care pot sintetiza Hgb). În măduvă fierul este depozitat (sub formă de feritină și hemosiderină) în macrofage. Acestea, împreună cu eritroblaștii care o înconjoară, formează așa-numitele "**insule eritroblastice**", în interiorul cărora fierul trece de la macrofage (celule "doică") în citoplasma eritroblaștilor (repartizându-se în mod uniform). Aproximativ 40-60% dintre eritroblaști conțin, în mod normal, fier intracitoplasmatic și se numesc "**sideroblaști**". Cercetarea hemosiderinei medulare (a fierului din macrofage și din eritroblaști, cu ajutorul colorației Perls) constituie cea mai utilă metodă de evaluare a rezervelor de fier în organism.

Pătrunderea complexului fier-transferină în celule este mediată de un receptor membranar specific (**transferrin receptor-TfR**), prezent pe suprafața mării majorității a celulelor. Sunt descrise 2 tipuri de TfR (TfR1 și TfR2); TfR1 deține în condiții fiziologice rolul principal. În mod logic, precursorii eritroizi medulari vor exprima pe suprafața celulară un număr foarte mare de TfR (aproximativ 1 milion TfR/celulă). După legarea de TfR, complexul fier-transferină este internalizat prin endocitoză. În endosom, Fe^{3+} se desprinde de transferină (care rămâne atașată de TfR1), este redus la Fe^{2+} și apoi transferat în citosol și/sau livrat mitocondrii, pentru a fi utilizat în sinteza hemului. După eliberarea fierului, transferina se separă de TfR și este secretată în plasmă, pregătită pentru a capta altă cantitate de Fe^{3+} . („kiss and run”).

Depozitarea fierului

Rezervele de fier ale organismului rămân, în condiții normale, aproape toată viața neschimbate, fierul eliberat în urma proceselor celulare și metabolice fiind reutilizat pentru noi sinteze.

Stocarea fierului este realizată cu concursul **feritinei**. **Hemosiderina** este o feritină parțial degradată, detectată la nivelul macrofagelor. Fierul depozitat în feritină este ușor de mobilizat acolo și atunci când este nevoie. Hemosiderina este o modalitate de stocaj cu biodisponibilitate mult mai redusă. În circulație există o cantitate mică de feritină, provenită din depozite. Nivelul acesteia este important deoarece este direct proporțional cu depozitele de fier.

Toate celulele au depozite de fier dar cea mai mare cantitate de fier stocat se găsește la nivelul măduvei, ficatului și splinei. Depozitele hepatice sub formă de feritină sunt principala sursă de fier „de rezervă”.

Depozitele medulare de fier pot fi evidențiate (din aspirat medular sau biopsie osteo-medulară) cu ajutorul unor colorații speciale (albastru de Prusia sau colorația Perls). Fierul stocat în macrofage ca și hemosiderină apare ca și mici granule albastre în citoplasmă. Peste 40% din eritroblaști au mici depozite de fier în citoplasmă (sideroblaști); celulele eritrocitare care și-au expulzat nucleul și la care se evidențiază depozite de fier sunt denumite siderocite.

Eliminarea fierului din organism

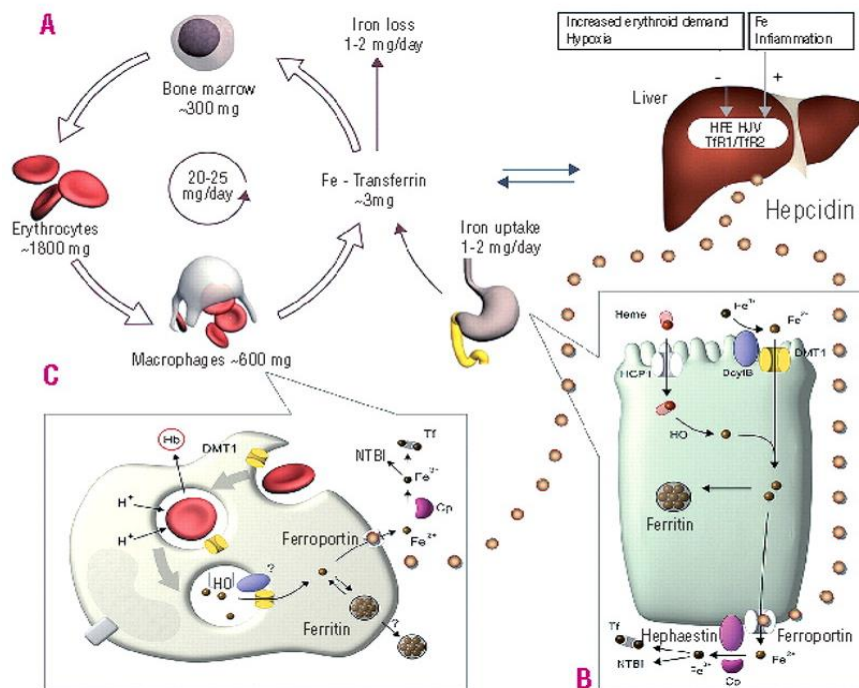
Pierderile fiziologice sunt reprezentate de mici sângerări mucoase, descumarea celulelor epiteliale, căderea părului, sângerări menstruale, etc. Cantitatea de fier pierdută de organism va fi recuperată prin absorbție intestinală din alimente.

Organismul nu dispune de mecanisme care să asigure eliminarea eficientă a unui eventual exces de fier. Supraîncărcarea cu fier poate fi însă prevenită prin reglarea absorbției intestinale și a reciclării macrofagice.

Reglarea metabolismului fierului

În reglarea metabolismului fierului sunt implicați factori multipli și numeroase mecanisme. Homeostazia fierului este un proces supus unui control complex, menit să evite atât deficitul cât și supraîncărcarea cu fier a organismului (hemocromatoza). În ansamblul mecanismelor reglatoare, **nivelul intracelular de fier** este principalul semnal pentru un complex de proteine citoplasmice (iron regulatory proteins-IRP) și secvențe ale ARNm (iron responsive elements-IRE).

În ficat se sintetizează o proteină specifică denumită **hepcidină**, cu rol crucial în reglarea nivelului fierului plasmatic. Ea se leagă de **feroportină**, îndeosebi la nivelul enterocitelor și al macrofagelor, induce degradarea acesteia, cu scăderea trecerii fierului din celule în plasmă, astfel nivelul plasmatic al fierului va scădea. Scăderea capitalului de fier a organismului, anemia și hipoxia subsecventă determină scăderea producției de hepcidină. Nivelul de ferroportină va fi mai ridicat, va fi crescută absorbția intestinală a fierului și de asemenea și eliberarea acestuia din macrofage. În inflamații cronice, infecții, neoplazii sinteza hepcidinei este crescută, determinând o diminuare a absorbției intestinale de fier și retenția acestuia în macrofage.



Kenna, E. H.J.M. et al. Haematologica 2008;93:90-97

Figura nr.3. Metabolismul și reciclarea fierului

Etiologie

Anemia feriprivă este cea mai răspândită formă de anemie de pe glob, fiind semnalată la ambele sexe (mai frecvent la femei) și la toate vârstele. Tulburarea fundamentală a anemiei feriprive este scăderea cantității de fier din organism. **Anemia feriprivă este întotdeauna secundară. Cauzele** care duc la depleția fierului sunt:

A. Pierderi crescute de fier

1. Sângerări mici, dar cronice sau repetate:

- la nivelul *tractului digestiv*: esofagită, hernie hiatală (cu exulcerații), ulcer (gastric, duodenal), gastrită, duodenită, boli inflamatorii intestinale, boală hemoroidală, polipoze, diverticuloze, neoplazii (esofagiene, gastrice, colon - mai ales ½ stângă, angioplasie, teleangiectazie ereditară, etc)
- *genitale* la femei: menstruații prea abundente (peste 80 ml) sau metroragii (hemoragii uterine între menstruații) în afecțiuni inflamatorii, fibroame, cancer, tulburări hormonale;
- urinare: hematurie în tumori, litiază, polipi etc;
- pulmonare: hemoptizii în TBC, bronșiectazie, stenoză mitrală, neoplasme;
- epistaxis abundent, frecvent;
- hemoragii facticioase (în tulburări psihice, asociate ce tendințe de autoflagelare, automutilare)
- hemoragii chirurgicale mari

Toate hemoragiile de mai sus pot fi cauzate și de sindroame hemoragipare: trombocitopatii, vasculopatii, tulburări de coagulare. De reținut că la bărbați sediul cel mai frecvent al hemoragiilor este tubul digestiv, iar la femei sfera genitală.

2. *La donatorii de sânge*, în caz de prize mari, repetate și/sau pe un fond de "rezerve" de fier reduse.

3. *Hemoliza intravasculară cronică*: hemoliza cronică asociată protezelor valvulare cardiace mecanice, hemoglobinuria paroxistică nocturnă, (în care anemia rezultă din sumarea lizei eritrocitelor și pierderii cronice de fier).

B. Consumul exagerat de fier:

1. *Perioada de creștere din copilărie* (primul an de viață, între 4-6 ani, vârsta școlară) și adolescență (când la fete se adaugă și menarha); în aceste perioade necesarul de fier este mult crescut. Existența unei cantități reduse de Fe în depozite de la naștere, fie pentru că mama a fost anemică, fie la prematuri (Fe se depozitează în SRE al fătului în ultimele 3 luni de sarcină), reprezintă un factor care se sumează celui anterior amintit.

2. *Sarcina și alăptarea* au nevoie de o cantitate mult mai mare de fier (creșterea masei sanguine, formarea rezervelor fătului, pierderea de Fe la naștere, pierderea a 0,5-1 mg Fe/zi în cursul lactației). Două treimi dintre gravide au un deficit de fier în ultimul trimestru al sarcinii.

C. Reducerea aportului de fier:

1. *Deficitul de Fe în alimente*: la adult, situația se realizează doar în cazurile extreme de înfometare (în țările subdezvoltate, prizonierat, vegetarism, etc). Există o relație direct proporțională între numărul de calorii din alimentație și cantitatea de fier conținută. La sugar se poate produce prin alimentația excesivă cu lapte acidulat (acizii organici blocând fierul din lapte).

2. *Aclorhidria* poate produce lipsa de ionizare și reducere, deci și de absorbție a fierului; situația poate apărea în cazul gastritei atrofice (autoimune sau asociate infecției cu *Helicobacter Pylori*), în cazul utilizării prelungite a inhibitorilor pompei de protoni (omeprazol pantoprazol lansoprazol, etc).

3. *Absorbția deficitară* de fier în duoden și intestinul subțire prin:

- rezecții gastro-duodenale (gastrectomie totală sau parțială).
- scurtcircuitări ale duodenului, tranzit accelerat prin duoden și jejun
- sindroame de malabsorbție cu atrofiere a mucoasei intestinale (ex sprue), boală celiacă (chiar și în absența altor manifestări clinice).

4. *În unele parazitoze intestinale* (de obicei, în cadrul unor sindroame de malabsorbție).

Dacă se caută atent și sistematic toate aceste cauze, ele pot fi depistate în majoritatea covârșitoare a cazurilor de anemie feriprivă, rămânând puține cazuri în care cauza nu poate fi precizată clinic.

Tablou clinic

Debutul anemiei feriprive este insidios. Boala poate evolua câțva timp latent, fără anemie manifestă (stadiul deficienței latente de fier); apoi, ea devine manifestă clinic prin prezența anemiei hipocrome, moderate sau severe (stadiul de anemie feriprivă). Indiferent de cauză, compartimentele metabolismului fierului se resimt începând cu rezervele și terminând cu utilizarea.

Simptomatologia clinică se grupează în trei categorii:

1. Semnele bolii de bază;

2. Semnele anemiei: acestea se corelează mai puțin cu severitatea anemiei, cât mai ales cu ritmul ei de instalare. Cel mai adesea, anemiile feriprive se instalează lent și se accentuează progresiv. Bolnavii prezintă fatigabilitate pronunțată, palpitații, dispnee de efort, acufene, cefalee. Paloarea este în general "albă" sau cu aspect de "porțelan", fiind însă caracteristică nuanța albăstruie a conjunctivelor bulbare. Starea clinică este mai severă decât ar fi de așteptat după numărul de eritrocite din circulație, deoarece acestea au o capacitate redusă de transport de oxigen (conținut redus de Hgb).

3. Semne ale suferinței tisulare generate de carența fierului:

a) îndeosebi la nivelul **epiteliilor**, tractul digestiv fiind cel mai des afectat. *Stomatita angulară* se manifestă prin ulcerări sau fisuri (ragade) comisurale; aceste modificări depind și de carența de vitamina B₂ (ariboflavinoză). Uneori există o *glosită*, dată de atrofia epitelului (papilelor) mucoasei linguale, cu arsuri în limbă și aspect mai roșu și lucios al limbii. Atrofia epitelului esofagian poate da disfagie și arsuri la deglutiție (*sindromul Plummer-Vinson*). În cazuri severe și mai ales la copii, anemiile feriprive se însoțesc de o *gastrită atrofică*, manifestată cu inapetență și alte tulburări dispeptice, precum și de o *atrofie a mucoasei duodeno-jejunale*.

b) modificări caracteristice ale **pielei și fanerelor**: pielea este mai uscată, cu descuamație superficială fină; părul este mai decolorat și sfărâmicios, cade în cantitate mare și crește încet; unghiile devin mai moi, friabile (se rup ușor), striate, eventual cu mici excavații (aspect de degetar) sau cu concavitate mare în loc de convexitate (koilonichia - unghie în linguriță).

c) **alte manifestări**: atrofia mucoasei nazale cauzează *ozena* prin lipsă de fier; uneori (mai ales la copii) s-a descris *sindromul pica* (comportament anormal cu tendință de a ingera var, pământ, cărămidă, gheață etc.); *splenomegalia* poate fi întâlnită, însă foarte rar (5% din cazuri); *deficiențele imunitare* (secundare carenței de fier) induse de scăderea ponderii limfocitelor T, a capacității de fagocitoză a macrofagelor precum și pierdea intestinală de imunoglobuline explică infecțiile mai frecvente; *menoragiile* (inițial factor cauzal) pot fi accentuate de modificările de troficitate ale mucoasei genitale; în formele prelungite și severe pot fi prezente tulburări neurologice (aspect pseudotabetic, ca în anemia Biermer).

În trecut, în cadrul anemiilor feriprive, erau descrise o serie de entități clinice particulare: *cloroza* tinerelor fete și *cloranemia achilică Schulten*. Prima era descrisă ca apărând în perioada pubertății, iar cea de-a doua, la femei între 30-50 de ani și asociată cu aclorhidrie gastrică. În prezent nu mai sunt considerate forme "primare" de anemie feriprivă; în producerea lor sunt incriminate, ca principal factor etiologic (pe lângă un aport alimentar insuficient și depozite tisulare de fier reduse) pierderile prin meno-metroragii. Aclorhidria este secundară hipoxiei anemice și atrofiei mucoasei gastrice.

Etapale deficitului de fier

1. Deficitul latent de fier. Dacă cantitatea de fier absorbit este depășită de cea a pierderilor este mobilizat mai întâi fierul aflat în depozite. Va apărea scăderea **hemosiderinei medulare** (lipsa fierului din macrofage, cu ajutorul colorației Perls, cu fericianură de potasiu) și a **feritinei serice**. Evaluarea fierului medular este în continuare cea mai valoroasă examinare. Determinarea nivelului feritinei serice oferă informații valoroase privind cantitatea de fier din depozite – la 1 μg/l feritină serică corespunde la 8-10 mg fier aflat în depozite. Sinteza feritinei este crescută de unii mediatori ai inflamației (independent

de cantitatea de fier din depozite) ca și în afecțiuni asociate cu lezarea celulelor hepatice (cu eliberare plasmatică a feritinei din celulele hepatice).

Pe măsură ce stocurile de fier sunt tot mai mici, eritroblaștii vor exprima pe membrană tot mai mulți receptori pentru transferină (TfR); o cantitate din aceștia vor fi eliberați și în plasmă, unde pot fi cuantificați. Deficitul de fier va fi deci urmat de o **creștere a concentrației plasmatică al TfR**. Această creștere nu este însă specifică deficitului de fier, ea poate apărea și alte stări asociate cu o hiperplazie eritroidă (hemoliză, megaloblastoză) sau în unele sindroame mielodisplazice. Pentru creșterea specificității celor 2 examinări de laborator, feritinemia (scade în deficitul de fier dar poate fi normală sau crescută în prezența unei stări inflamatorii) și concentrația TfR (crește în deficitul de fier și este normală în stările inflamatorii) se utilizează raportul dintre acestea (**raport TfR/feritinemie**), care s-a dovedit util în screeningul populațional al deficitului de fier și, de asemenea, în evaluarea eficienței tratamentului de substituție cu preparate de fier.

Tabelul nr. III . Stadiile deficitului de fier

	Normal	Deficit latent	An. feri-privă st. inițial	Anemie feriprivă
Depozite de Fe	normale	absente	absente	absente
Fe plasmatic (μg/dl)	80-120	< 80	< 80	< 50
Feritină serică (ng/ml)	60-100	< 12	< 12	< 12
Saturația transferinei (%)	20-60	35	< 16	< 16
PEL (μg/dl E)	< 100	30	> 100	> 100
Hb (g/dl)	> 12	> 12	> 12	< 12
Hipocromia, microcitoza	absentă	absente	absente	prezente (100 %)

(PEL=protoporfirina eritrocitară liberă)

2. Odată ce stocurile de fier au fost epuizate (**deficit latent de fier**) va apărea **scăderea sideremiei, creșterea transferinei nesaturate** (capacitatea totală de legare a fierului-CTLF) și **scăderea saturației transferinei**.

3. După ce saturația transferinei a scăzut **sub 16%** apare **anemia feriprivă** în stadiu inițial, cu **scăderea numărului de eritrocite**, a **hemoglobinei**, o scădere a **numărului de reticulocite**, scădere și mai marcată a **sideremiei**. Hematiile sintetizate în condițiile deficitului de fier sunt mai mici (microcite), în consecință apare o **creștere a indicelui de distribuție celulară** (red cell distribution width-RDW), asociat de obicei cu valori sub 12g/dl a hemoglobinei

Pe măsură ce numărul microcitelor este tot mai mare, apare și **scăderea volumului celular mediu** (MCV), de regulă asociind valori ale hemoglobinei sub 10g/dl.

Examinări de laborator în anemia feriprivă

1. La examenul sângelui periferic:

- anemie (până la cel mult 2 milioane/mm³), Hgb foarte scăzută;

- hematiile sunt mici (microcitoză - sub 7μ diametrul și sub $80\mu^3$ volumul) și plate (platicitoză), cu saturație deficitară în Hgb (hipocromie - concentrația medie de Hgb pe hematie este sub 30%). În formele severe de anemie, eritrocitele au aspect inelar (anulocite) și de celulă țintă.
- reticulocitele sunt normale sau ușor scăzute;
- leucocitoza și mai ales trombocitoza pot fi expresia unei sângerări latente.

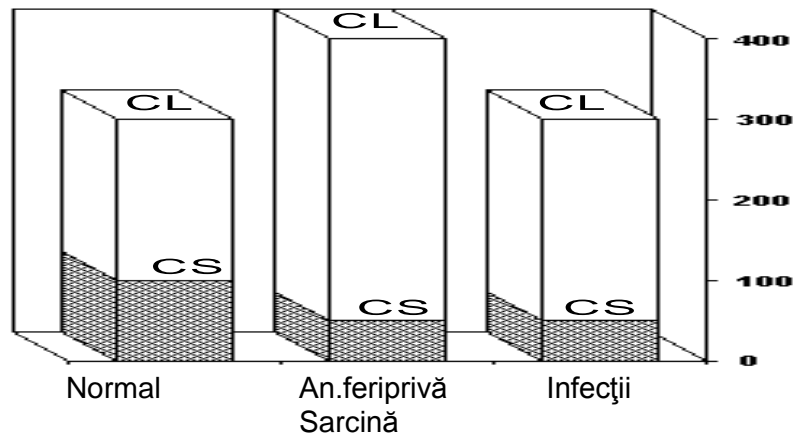


Fig.nr. 4. Aspecte ale metabolismului transferinei cu rol în diagnosticul diferențial al anemiilor hipocrome. (CTLT = capacitatea totală de legare a transferinei, CS = capacitatea de saturație, CL = capacitatea latentă, CTLT = CS + CL)

2. **Măduva osoasă** este bogată celular, cu predominanța eritroblaștilor; aceștia sunt mici, cu citoplasmă redusă, zdrențuită (predomină formele bazofile și policromatofile). Hemosiderina medulară (la colorația Perls) este absentă din macrofage, iar numărul de sideroblaști este scăzut sub 10%. Acesta este testul cu cea mai mare valoare diagnostică pentru anemia feriprivă.

3. **Fierul seric (sideremia)** este mult scăzut; **capacitatea totală de legare a fierului** este crescută, iar **saturarea transferinei** (calculată după formula: $\text{Fe seric}/\text{CTLF} \times 100$) este întotdeauna sub 16%.

4. Creșterea **zinc-protoporfirinei**: în absența fierului zincul este încorporat în protoporfirină și poate fi măsurat.

Diagnostic diferențial

A. Anemia feriprivă trebuie diferențiată de **celelalte anemii hipocrome**. Trebuie reținut că anemia feriprivă este singura formă de anemie hipocromă care se însoțește de hiposideremie, de creșterea CTLF și de scăderea fierului medular (absența lui din macrofage, sideroblaști sub 10%).

- În **talasemii** poikilocitoza este foarte marcată; eritrocitele sunt mult mai subțiri - microplaticite (o hipocromie marcată la valori ale Hgb de peste 10 g/100 ml orientează diagnosticul înspre talasemie), RDW este normal sau puțin crescut. Sunt prezente eritrocite cu punctații bazofile și hiperreticulocitoză; se constată hipersideremie și hemosiderină medulară crescută. Diagnosticul este confirmat (în laboratoare speciale) prin studiul migrării electroforetice a Hgb anormale (Hgb A2 crescută).
- Anemiile **sideroblastice** evoluează cu sideremie și feritinemie crescută, iar măduva conține numeroși sideroblaști inelari (caracterizați prin dispoziția perinucleară a granulocitelor de fier, ca un "inel").
- Anemiile din **infecții și inflamații cronice sau din cancere** sunt diferențiate de aspectul repartiției fierului în măduva osoasă: fierul este blocat în macrofage (hemosiderină prezentă în cantități crescute), iar sideroblaștii sunt absenți sau foarte reduși ca număr.

Atât sideremia cât și CTLF sunt scăzute, feritina serică este crescută, concentrația TfR este normală. Determinarea inițială a feritinemiei și a proteinei C reactive (PCR) este obligatorie pentru orientarea diagnostică între cele două tipuri de anemii hipocrome.

Tabelul nr .IV. Diagnosticul diferențial al anemiilor hipocrome

	NORMAL	TALASE- MIE	ANEMIE FERIPRIVĂ	ANEMIE SIDERO- BLASTICĂ	BOLI CRONICE
Masa E Rezerve Fe Fe seric (μg/dl)	Normală Normale Normal	Scăzută Crescute Crescut	Scăzută Absente Scăzut	Scăzută Crescute Crescut	Scăzută Crescute Scăzut
CTLF (μg/dl)	(60 - 100)	(100 - 200)	(< 60)	(> 120)	(< 60)
CST (%)	250 – 400	250 – 400	>400	250 – 400	< 250
Feritina (ng/ml)	20 – 60	50 – 60	< 16	20 – 60	< 20
PEL (μg/dl E)	60 – 100	60 – 100	< 12	>100	>100
Hb A ₂	< 100	< 100	>100	< 100	>100
	< 3,5%	Crescută	Scăzută	Scăzută	Normală

B. Anemia feriprivă trebuie diferențiată și de **celelalte grupe de anemii**: hemolitice, megaloblastice sau aplastice; diferențierea nu pune probleme deosebite ținând cont de aspectul frotiului de sânge și de aspectul metabolismului fierului.

Tratament

1. **Tratamentul etiologic** constă în depistarea și înlăturarea cauzei care a produs dezechilibrarea balanței fierului (a se vedea aspectele etiologice).

2. **Tratamentul patogenetic** este esențial și constă în **substituția cu fier** în vederea readucerii la normal a nivelului Hgb circulante și a fierului tisular precum și a refacerii rezervelor de fier (care să poată fi mobilizate la nevoie). Creșterea consumului de alimente bogate în fier (creșterea consumului de carne) este utilă dar singură nu poate corecta o anemie feriprivă deja instalată.

A. Tratamentul cu preparate orale

Produsele medicamentoase cu administrare orală reprezintă opțiunea terapeutică de primă intenție, atât din punctul de vedere al eficacității cât și din cel al costului. Sunt preferați compușii bivalenți: Fe sulfat, gluconat, fumarat sau complexe fier-polizaharide (ex fier polimaltozat). Doza ideală este de 200 mg fier elemental/zi, administrate cu 2 ore înainte sau după alimentație (pe „stomacul gol”). În cazul în care tratamentul este greu tolerat (la aproximativ 10-20% din pacienți poate apărea constipație, diaree, grețuri, pirozis, balonări) se poate încerca un alt tip de preparat, scăderea dozei sau administrarea postprandială. Dozele mai mici decât 200 mg/zi au eficiență terapeutică, dar răspunsul va fi mai lent și durata tratamentului mai lungă. Întrucât tratamentul cu fier este de lungă durată (2-4 luni) se va recurge la administrarea de preparate cu conținut crescut de fier elemental pe tabletă (peste 100 mg) care pot fi luate într-o singură priză: **Ferrogradumet, Tardiferon, Sorbifer** etc. De asemenea administrarea preparatelor de fier împreună cu alimentele va determina scăderea absorbției fierului la o treime, cu consecințe asupra eficienței tratamentului și a duratei acestuia. Pentru copii sau adulți cu probleme de deglutiție sunt disponibile preparate lichide.

Se recomandă administrarea preparatelor pâna la atingerea unei valori normale a Hgb (câteva săptămâni) continuându-se încă 1-3 luni, pentru a asigura și umplerea depozitelor. Se va avea în vedere faptul că odată cu corectarea anemiei, scade și rata

absorbției fierului administrat. Pentru a evalua umplerea rezervelor macrofagice se poate urmări nivelul feritinemiei sau raportul TfR/feritină.

Absorbția fierului este scăzută de medicamentele care scad aciditatea gastrică - antiacide (lichide alcaline-„pansamente gastrice”), inhibitori H₂ (ranitidină, famotidina, nizatidină), inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, etc), preparate conținând enzime pancreatice, colestiramină, calciu, bifosfonați, ceai (negru sau verde). Administrarea preparatelor de fier va scădea absorbția antibioticelor quinolonice (norfloxacină, ciprofloxacină, pefloxacină, ofloxacină, etc), a bifosfonaților, cefdinirului, levodopa, carbidopa, metildopa, tiroxinei, penicilaminei, micofenolatului mofetil (medicament imunosupresor, des utilizat post-transplant), a sărurilor de cupru și zinc.

Pentru a evita deficitul relativ de acid folic, datorat eritropoiezei mai intense ce apare după administrarea de fier, se administrează preparate de **acid folic, 5-10 mg/zi, 7-15 zile/lună**.

B. Tratamentul cu preparate parenterale

Tratamentul cu preparate injectabile de fier este indicat în caz de:

- intoleranță la administrarea orală (chiar după schimbarea preparatului per oral), de exemplu pe parcursul sarcinei;
- pierderi de sânge care depășesc posibilitatea de compensare numai per oral (ex sângerări genitale, anemie severă postpartum)
- prezența unor boli digestive: gastrite severe, ulcer activ, hemoragii digestive recente, colită ulceroasă - care pot fi agravate de fierul per oral și în care terapia marțială "per oral" este contraindicată;
- malabsorbție intestinală;
- necooperarea bolnavului (în cura de atac sau în cea de întreținere, după remisiune);
- tratamentul și profilaxia anemiei feriprive pacienții cu insuficiență renală hemodializați, care urmează tratament cu eritropoietină și nu tolerează preparatele orale de fier

Dacă se alege calea de administrare parenterală, este necesară **calcularea dozei de fier necesare**, care poate fi calculată cu următoarea formulă:

$$(Hgb\ ideală - Hgb\ actuală) / Hgb\ ideală \times greutatea\ corporală\ (kg) \times 30$$

la care se adaugă 500-1000 mg fier necesar pentru umplerea rezervelor. Astfel pentru un pacient de 70 kg, cu hemoglobina 10 g/dl, la care intenționăm obținerea unei valori a Hgb de 14g/dl, va fi necesar un total de 1100-1600 mg fier.

Există 2 principale categorii de preparate:

- a) preparate cu administrare *intramusculară*
- b) preparate cu administrare în *perfuzie endovenoasă*

a. Fier polimaltozat și fier dextroză cu adaus de fenol (Ferrum Hausmann): administrarea intramusculară prezintă inconveniente - reacții anafilactice/anafilactoide sistemice, adenite regionale, tatuarea locală a pielii în injectarea superficială, riscul apariției unor flegmoane musculare, riscul apariției unui sarcom muscular la locul injecției, etc. Din aceste motive **administrarea intramusculară a preparatelor de fier nu mai este recomandată**.

b. Preparat de fier cu administrare intravenoasă

Sunt **complexe de fier cu diverși carbohidrați**; în plasmă aceste complexe sunt fagocitate de elemente ale sistemului reticulo-endotelial (macrofage), carbohidratul este degradat, fierul este predat feritinei și ulterior va urma calea obișnuită de transfer în plasmă și utilizare la nivel tisular. Principalele preparate:

- **fier – dextran** – 2 tipuri de preparate
 - preparat cu *masă moleculară mare* (denumiri comerciale DexFerrum, Imferon) - deoarece administrarea sa a fost asociată cu reacții anafilactice severe *s-a renunțat la utilizarea acestui preparat*;

- preparat cu *masă moleculară mică* (denumiri comerciale INFeD, Cosmofer) – 100 mg/fiolă; reacțiile adverse de tip anafilactic/anafilactoid sunt mult mai rare dar totuși administrarea se acceptă doar după testare și în condițiile accesibilității imediate a tehnicilor de resuscitare și de tratament al șocului anafilactic („**black-box**”). *Utilizarea este astăzi redusă* datorită apariției pe piață a preparatelor cu profil de siguranță superior. Este încă extensiv utilizat în *medicina veterinară*.

- **fier - sucroză**

- denumire comercială **Venofer**; este preparatul parenteral cu cea mai largă utilizare (aprobat în România din 2003), având reacții adverse rare și fiind bine tolerat. Conține 100 mg/fiolă, se administrează în 3-4 prize săptămânale a câte o fiolă/zi, în microperfuzie.

- **fier – carboximaltoză**

- denumire comercială **Ferinject** (aprobat în România din 2011) – fiole cu 100 mg sau 500 mg – un avantaj al preparatului constă din posibilitatea administrării într-o priză **a unei cantități mai mari de fier**, maxim 1000 mg.

- **fier – izomaltoză**

- denumire comercială **Monofer** (aprobat în România din 2013) – fiole cu 200, 500 sau 1000 mg – cantitatea totală de fier necesară poate fi administrată în **una sau eventual două prize** (maxim 20 mg/kg corp).

- **fier – gluconat-sucroză**

- preparat comercial **Ferrlecit** - mai bine tolerat decât fierul-dextran – 62,5 mg/fiolă, administrări săptămânale în microperfuzie.

- **fier – poliglucoză-sorbitol**

- preparat comercial **Feraheme** (aprobat în Europa din 2012, doar pentru pacienții cu insuficiență renală dializați) – 510 mg/fiolă – în total 2 administrări săptămânale.

C. Răspunsul la tratament

Indiferent dacă substituția se face pe cale orală (cu doze optimale!) sau parenterală, răspunsul la terapie va fi similar: Examinarea cheie pentru aprecierea eficacității terapiei cu fier este determinarea feritinemiei.

- După 4-5 zile apare creșterea numărului de reticulocite („criza reticulocitară”)
- După prima săptămână de tratament apare creșterea valorilor Hgb, ameliorarea simptomatologiei; după 3 săptămâni de tratament ne așteptăm la o creștere a Hgb cu aproximativ 2g/dl. MCV va crește concomitent cu hemoglobina.
- Dacă după 2-3 săptămâni de tratament nu apare o creștere a hemoglobinei se pune problema ineficienței terapiei. Problemele care trebuie clarificate sunt:
 - corectitudinea diagnosticului: poate fi vorba de o anemie inflamatorie (asociată unei inflamații cronice, infecții cronice, boli de colagen, neoplazii) sau talasemie;
 - pierderile prin sângerare continuă? (situația este sugerată de creșterea reticulocitelor, alături de valori constante sau în scădere a hemoglobinei): va fi necesară administrarea parenterală de fier și rezolvarea sângerărilor;
 - tratamentul este incorect urmat? (doză insuficientă, orarul administrărilor incorect, preparatul necorespunzător);
 - există și alte deficiențe ? (ex de acid folic, vit B12);
 - există o malabsorbție a fierului ? : se recomandă administrarea fierului parenteral,
 - în caz de hipo-aciditate se pot încerca preparate cu eliberare la nivel duodenal (glycine-sulfat feros);
 - boală celiacă- pentru diagnostic se recomandă examen endoscopic cu biopsie, determinarea atc anti-endomisiiu;
 - gastrită atrofică (examen endoscopic cu biopsie, determinarea gastrinemiei, a atc antiparietali);
 - gastrită Helicobacter pylori (examen endoscopic cu biopsie, Atc specifici IgG, test cu urează); deseori după eradicarea infecției cu Helicobacter, atrofia gastrică se ameliorează sau dispare, cu corectarea deficitului de absorbție.

D Transfuziile de sânge

Se indică doar în anemii severe, au dezavantaje legate de complicațiile propriu-zise ale transfuziei (inclusiv infecții virale) și costurile ridicate.

E. Tratamentul profilactic cu fier

Un tratament profilactic cu preparate de fier este necesar la:

- gravide (mai ales la multipare) în a doua jumătate a sarcinii, 20-40 mg/zi;
- copii imaturi (ca sirop sau picături) după vârsta de 3-4 luni;
- gastrectomizați (în asociere cu acid folic);
- donatorii de sânge (timp de două săptămâni după donare).

2. ANEMIA ÎN INFECȚII CRONICE, INFLAMAȚII ȘI NEOPLASME

(Anemia cronică simplă; anemia mediată de citokine)

Anemia cronică simplă este provocată de blocarea fierului în macrofage, cu deficit de hemoglobinogeneză și hipocromie secundară. Ea apare totdeauna în boli cronice: infecții (TBC pulmonar, infecții urinare, osteomielită, etc), inflamații (poliartrită reumatoidă, LES, artropatie psoriazică) sau neoplazii diverse.

Patogeneză

Patogeneza acestui tip de anemie este complexă:

- Unele *citokine proinflamatorii* (în principal IL6, TNFalfa, IL1) determină creșterea producției hepatice de hepcidină, deci va scădea absorbția intestinală de fier și eliberarea fierului din macrofage, generând o cantitate insuficientă de fier disponibilă eritroblaștilor. Stimulii proinflamatorii scad sinteza de feroportină, scăzând și pe această cale eliberarea fierului din macrofage
- Alți mediatori ai inflamației, printre care IL1, membri ai familiei interferonilor (IFN α , IFN α 1, IFN β 1, IFN γ 1), TNFalfa inhibă proliferarea și diferențierea precursorilor eritroizi, în mod direct sau prin scăderea sintezei de eritropoietină și/sau scăderea exprimării receptorilor pentru eritropoietină
- Eritrocitele au o durată de viață mai scăzută, ca urmare a unei moderate hemolize extracorporeale (distrucția prin toxinele eliberate la nivelul inflamației sau prin hiperfuncția SRE);
- Hemoliza autoimună, hemoragia, hipersplenismul și invadarea medulară (îndeosebi în neoplazii; = anemie mielofizică) pot fi mecanisme adiționale.

Simptomatologia bolii de bază domină tabloul clinic. Anemia apare ca un epifenomen, se instalează lent (luni), cu o expresivitate moderată.

Tablou paraclinic

- anemie moderată, normocitară, ușor hipocromă, cu valori ale Hgb între 7-11g/dl, MCV normal sau moderat scăzut;
- feritina serică normală sau crescută;
- fierul seric normal sau scăzut, CTLF normală sau scăzută, concentrația TfR normală;
- prezența macrofagelor încărcate cu granule de hemosiderină în măduva osoasă.

Diagnosticul se bazează pe contextul clinic (infecțios, inflamator sau neoplazic) al apariției anemiei și pe aspectele paraclinice menționate.

Tratament

Tratamentul vizează în principal **boala cauzală**; prin înlăturarea factorului cauzal (când este posibil) putem asista la repararea spontană a anemiei cronice simple.

În caz de anemie severă, simptomatică, se recomandă substituția cu masă eritrocitară. Transfuziile vor crește însă, într-un final, cantitatea de fier stocat.

Unele cazuri pot răspunde la administrarea de fier parenteral. La întreruperea injecțiilor anemia va reveni iar fierul administrat va fi parte a excesului de fier.

Efectele supresive ale citokinelor inflamatorii pot fi contracarate de doze farmacologice de eritropoietină (30000-40000 UI/săptămână), capabile să stimuleze eritropoieza, scăzând astfel necesarul transfuzional. Acest tratament impune însă prudență și monitorizare deoarece crește riscul trombotic. În neoplazii, eritropoietina se administrează doar pentru anemia asociată chimioterapiei; ea este contraindicată la pacienții dependenți de transfuzii (ineficientă), cu radioterapie mediastinală (risc de tromboembolism pulmonar). Există riscul stimulării creșterii tumorale, a rezistenței la tratament, mai ales în cancerul capului și gâtului sau în neoplasmul mamar.

3. ANEMIILE SIDEROBLASTICE

Anemiile sideroblastice reprezintă un grup de anemii ereditare sau dobândite care rezultă în urma unei tulburări a sintezei protoporfirinei (și deci a hemului), ce determină reducerea utilizării fierului pentru hemoglobinoză și acumularea lui în mitocondriile eritroblaștilor (cu formarea de sideroblaști "inelari").

Etiopatogenie

Etiologic se deosebesc următoarele tipuri de anemii sideroblastice (clasificare):

A. Anemii sideroblastice ereditare:

- cu transmitere legată de sex (prin deficit de delta-aminolevulin-sintetază și coproporfirinogen-oxidază);
- cu transmitere autosomal recesivă (prin deficit de delta-aminolevulin-sintetază);

B. Anemii sideroblastice dobândite:

- Anemia sideroblastică dobândită idiopatică (formă a sindromului mielodisplazic; este o afecțiune malignă, boală a celulei stem pluripotente);
- Anemii sideroblastice dobândite secundare (simptomatice): în intoxicații (saturism, alcoolism), după unele droguri (cloramfenicol, izoniazidă, melphalan, azotiperită, chelatori de cupru-penicilinamina, triethyl-tetramide-dihydrochloride, linezolid, acid fucsidic, etc), în deficitul de vitamină B6, în asociere cu diverse afecțiuni (neoplasme viscerale, colagenoze, hemopatii maligne, porfirii, tireotoxicoză, anemie hemolitică), etc.

Indiferent de natura primară sau secundară, ereditară sau dobândită, tranzitorie sau definitivă a bolii, anomalia de bază este un blocaj al diverselor enzime în lanțul de sinteză al protoporfirinei, cu perturbarea ultimei etape a sintezei hemului, de inserție a Fe pe inelul porfirinic. Anomaliile metabolice au sediul intramitocondrial și au drept consecință pe de o parte încălcarea ireversibilă mitocondrială cu fier, cu apariția aspectului caracteristic de sideroblaști inelari, și eritropoieza ineficientă (distrugerea prematură a eritroblaștilor inelari în măduva osoasă) pe de altă parte. Prezența sideroblaștilor inelari are valoare diagnostică pentru aceste anemii.

Caracteristici clinice și de laborator

- au un debut insidios, cu astenie, dispnee de efort, paloare, uneori hepatosplenomegalie;
- anemie hipocromă uneori și cu prezență de macrocite (dimorfism);
- reticulocitopenie;
- prezență de punctații bazofile;
- durată de viață normală a eritrocitelor;
- hiperplazie eritroidă medulară cu normoblaști și megaloblaști;
- fier seric de obicei crescut, creștere a saturației transferinei, feritină serică crescută
- hemosiderină medulară crescută și sideroblaști inelari (uneori 80%);
- eritropoieză ineficientă cu hiperbilirubinemie de tip neconjugat, scădere a haptoglobinei, creștere moderată a LDH;

- absența unei Hgb anormale.

Evoluția

În formele ereditare evoluția este îndelungată și este grevată de riscul hemocromatozei secundare și al infecțiilor. Anemia sideroblastică dobândită idiopatică poate evolua înspre o leucemie acută terminală.

Formele dobândite secundare au o evoluție diferită, după cum este vorba despre o altă afecțiune (îndeosebi neoplazică) în cadrul căreia apar, sau de factori toxici și medicamentoși (îndepărtarea acestora produce vindecarea anemiei).

Tratament

În formele ereditare pot fi încercate doze mari de vitamina B₆ (100-250 mg/zi), timp îndelungat; același tratament corectează anemia apărută în cursul tratamentului cu hidrazidă. În formele secundare produse de saturnism se administrează EDTA (chelator al Pb), precum și vitamina B₆ și acid folic. În formele pancitopenice pot fi administrați androgeni și/sau corticosteroizi.

Transfuziile de sânge sunt deseori necesare, de repetate ori, cu riscul infecțiilor virale, al allo-imunizării, al încărcării cu fier (hemocromatoză secundară). Pentru a preveni și diminua încărcarea organismului se fier, se asociază tratamentul cu chelatori de fier (desferoxamină - desferal i.v. sau s.c., deferasirox- preparat oral).

În unele cazuri s-a dovedit utilă administrarea de eritropoietină, urmată de scăderea necesarului transfuzional.

În cazurile severe se recomandă allotransplantul medular.

E. ANEMIILE HEMOLITICE

1. ASPECTE GENERALE ALE HEMOLIZEI ȘI ANEMIILOR HEMOLITICE

A. Cadru nosologic

Hemoliza este un fenomen fiziologic care în mod normal este în echilibru perfect cu regenerarea hematiilor în măduva hematoformatoare, astfel încât numărul eritrocitelor în sângele circulant este constant.

Hemoliza în exces produce anemie numai în acele condiții în care ea depășește capacitatea măduvei de a înlocui imediat hematiile distruse. Cea mai caracteristică modificare a anemiilor hemolitice (AH) este **scurtarea duratei de viață a hematiilor** sub 100 de zile (uneori până la câteva zile). Obișnuit, măduva osoasă poate compensa o hemoliză care depășește de aproximativ 5 ori nivelul normal; abia peste acest nivel apare anemia. Există însă și cazuri în care măduva are o capacitate de regenerare mai redusă și atunci anemia poate apare pe lângă un proces de hemoliză mai puțin intens (de 2-3 ori față de normal). În fine, există și situații în care măduva are o capacitate de regenerare deprimată și atunci o hiperhemoliză de grad ușor poate produce anemie, sau aceasta poate apare chiar pe lângă o hemoliză fiziologică. În acest fel se face o trecere între anemii hemolitice propriu-zise și anemii aplastice propriu-zise.

Hemoliza nu reprezintă un mecanism aparte de boală, ci numai exagerarea fenomenelor biochimice și celulare normale care duc la uzura eritrocitelor normale. Trebuie deci să existe niște **factori supraadugați** care duc la exagerarea acestor fenomene distructive; acești factori țin fie de alterarea structurii eritrocitare (membrană, conținut), fie de modificări ale mediului plasmatic, fie de patul vascular cu traume eritrocitare suplimentare în diverse teritorii ale acestuia.

B. Mecanismele intime ale distrucției premature eritrocitare

Aceste mecanisme sunt reprezentate de:

1) **Scăderea raportului suprafață/volum** prin diminuarea suprafeței sau creșterea volumului. În acest caz eritrocitul tinde spre o formă sferică și are o plasticitate mai scăzută,

devine mai rigid ("strecurându-se" cu dificultate prin lumenul capilarelor) și va fi reținut în splină sau ficat, unde va fi fagocitat.

2) **Modificări structurale ale membranei eritrocitare**; aceste modificări țin de o scădere a fluidității lipidelor din membrană, de scăderea elasticității proteinelor acesteia, de modificări membranale prin fixarea de imunoglobuline și fracțiuni complementare; toate acestea afectează integritatea membranei, cu alterarea permeabilității ei selective și perturbarea procesului de transport activ de cationi (Na^+ , K^+), cu sferocitare eritrocitară progresivă și eliberare tardivă de Hgb. Anticorpii anti-eritrocitari, prin fixarea pe receptorii specifici de membrană (în prezența complementului) realizează o hemoliză imună.

3) **Creșterea vâscozității interne** prin agregate hemoglobinice, precipitări de hemoglobină, deshidratare celulară; acestea vor reprezenta "microtraume" pentru eritrocitul aflat în circulație.

4) **Hiperfuncția splenică** - în caz de hipersplenism.

C. Sediul hemolizei

Hemoliza poate avea loc extravascular sau intravascular (fig. nr.11).

a) **Hemoliza extravasculară** are loc la nivelul sinusoidelor splenice (pentru eritrocitele cu deficiențe minime) și hepatice (pentru eritrocitele sever alterate) și caracterizează **hemoliza cronică**. Acest tip de hemoliză este similar celui în care este interesat eritrocitul senescent (după 120 de zile de viață) și are ca rezultat eliberarea diverșilor compuși eritrocitari și catabolizarea acestora (fier, bilirubină, aminoacizi).

b) **Hemoliza intravasculară** are loc în situația compromiterii severe a viabilității eritrocitare și este caracteristică **hemolizei acute**, brutale și masive; în această situație SRE nu este capabil să convertească imediat în bilirubină toată cantitatea de Hgb eliberată, aceasta ajungând ca atare direct în plasmă (conferindu-i culoarea roz). Hgb va fi preluată de proteine transportoare (haptoglobină, albumină, hemopexină) și, sub forma unor complexe, ajunge la SRE; nivelul plasmatic al proteinelor transportoare va fi scăzut. O parte din Hgb liberă din plasmă va străbate filtrul renal și se elimină prin urină (**hemoglobinurie**) putând duce (prin precipitarea în mediul acid al acesteia) la blocaj renal. În situațiile în care cantitatea de Hgb ce străbate filtrul renal este redusă, ea va fi resorbită și reținută de epiteliul tubilor renali, unde este catabolizată; Fe depus în aceste celule va fi eliminat sub formă de **hemosiderină** odată cu celulele descuamate (**hemosiderinurie**), pledând pentru existența unui puseu hemolitic tranzitor în urmă cu câteva zile.

Împreună cu Hgb se eliberează cantități mari de LDH, care se constituie într-un marker al procesului de hemoliză intravasculară.

Culoarea roșie a urinei mai poate fi întâlnită în **porfirii** și în **mioglobinurii**; spre deosebire de hemoglobinurie, în aceste cazuri plasma are culoare normală.

D. Manifestările hemolizei - terminologie clinică

În baza datelor prezentate anterior, pentru desemnarea fidelă a unei situații sau a alteia, se utilizează următoarea terminologie:

1) **Hemoliză compensată** - pentru definirea unei scurtări de viață eritrocitară, dar în care creșterea producției eritrocitare realizează un echilibru cu rata sporită a hemolizei, fără a se însoți de anemie; reticulocitoza reprezintă markerul ei hematologic.

2) **Anemia hemolitică propriu-zisă** - definită prin scurtarea duratei de viață eritrocitară cu traducerea hematologică de scădere semnificativă a concentrației de Hgb, hematocrit sau număr de hematii. În **anemia hemolitică cronică** (cu hemoliză relativ mai atenuată), aproape toată cantitatea de bilirubină formată în ser este conjugată în ficat, neapărând icterul (dar se poate constata o creștere moderată a bilirubinei neconjugate în sânge și o creștere a UBG urinar).

În **hemoliza acută** (după cum s-a amintit mai înainte) Hgb ajunsă direct în plasmă se comportă ca o substanță străină (producând șoc). Se manifestă clinic în accese paroxistice cu: frison, febră, stare de șoc (hipotensiune, puls tahicardic slab), insuficiență renală acută (cu anurie), iar în lipsa acesteia sau după aceasta cu urini hemoglobinurice (ex. după transfuzii de sânge incompatibil).

3) **Icterul hemolitic** se produce atunci când hemoliza este importantă, Hgb este însă transformată imediat și în totalitate în bilirubină, dar aceasta se produce în cantități prea mari, care depășesc capacitatea ficatului de a o conjuga și de a o elimina în bilă. Se manifestă cu creșterea bilirubinei neconjugate în ser; lipsa bilirubinei din urină (Bi legată de globină nu poate trece prin filtrul renal), dar cu UBG intens pozitiv (excesul de pigmenți biliari din intestin duce la resorbția unei cantități mari de UBG, care va apare în urină) scaune hipercolorate în verde-hipercolice. Este caracteristică variabilitatea intensității icterului. Icterul maschează paloarea anemiei.

Excesul de pigmenți biliari în căile biliare favorizează **producerea calculilor**, de unde o componentă de icter mecanic sau de hepatită cronică colestatică.

E. Investigarea unei anemii hemolitice

În orice sindrom hiperhemolitic trebuie parcurse 3 etape:

1) Evidențierea hemolizei:

- a) – **direct**: - prin determinarea duratei de viață a eritrocitelor (în practică nu se poate face decât în condiții speciale).
- b) - **indirect**: - prin dovedirea distrucției excesive eritrocitare: creșterea bilirubinemiei, a UBG urinar și fecal, a LDH, uneori a sideremiei, a producției de oxid de carbon; scăderea valorilor haptoglobinei și hemopexinei plasmatic; prezența Hgb libere plasmatic; Hgb-uria și hemosiderinuria.
- prin dovedirea regenerării crescute a eritrocitelor: reticulocitoză crescută; eritroblastoză în sângele periferic, ca semn al unei eritropoieze extramedulare în splină, ficat etc.; hiperplazie eritroblastică medulară, îndeosebi cu forme mai adulte. În unele cazuri, mai ales la copii mici, hiperregenerarea medulară poate să producă **deformări** (prin îngroșare) **ale oaselor**, în special ale craniului (craniu "în turn").

Tabelul nr.V. Diagnosticul unei anemii hemolitice

1. EVIDENȚIEREA HEMOLIZEI: A. Direct: Durată de viață E scăzută B. Indirect:	
Distrucție E excesivă - creșterea Bi serice, a UBG fecal și urinar, a LDH, Fe, CO - scăderea haptoglobinei și hemopexinei plasmatic; - Hb liberă plasmatică; - Hb-urie și hemosiderinurie.	Regenerare medulară crescută - reticulocitoză crescută - eritroblaști în sângele periferic - hiperplazie eritroblastică medulară
2. STABILIREA TIPULUI DE HEMOLIZĂ	- Modificări de formă eritrocitară (sferocite, ovalocite, drepanocite, hematii „în țintă”); - Incluzii eritrocitare (corpi Heinz)
3. STABILIREA DIAGNOSTICULUI CAUZAL	- Teste de rezistență a E (osmotică, mecanică, chimică) - Testul de autohemoliză - Teste de siclizare - Electroforeza Hb - Testul HAM - Testul cu sucroză - Determinarea enzimelor eritrocitare (G6-PDH) - Testul Coombs (direct și indirect, cu ser antiglobulinic și ser anticomplement = ser anti-nongama) - Testul aglutininelor la rece - Anticorpi bifazici (Donath-Landsteiner)

2) **Stabilirea tipului de hemoliză: examenul morfologic al hematiilor** va evidenția, în diverse boli, modificări de formă caracteristice (sferocitoză, ovalocitoză, drepanocitoză, hematii "în țintă") sau incluzii eritrocitare de tipul corpurilor Heinz (hemoglobinopatii).

3) Stabilirea diagnosticului causal al hemolizei:

a) **testarea diverselor forme de rezistență a hematiilor** la diverși agenți care pot induce hemoliza; în AH scade rezistența. Poate fi vorba despre: **rezistența osmotică** (la hipotonie osmotică), adică la diluarea sângelui în soluții mai slabe decât serul fiziologic; **rezistența mecanică** (la agitare sau la centrifugare); **rezistența chimică** (la diverse substanțe care modifică tensiunea superficială, cum ar fi saponina etc.).

b) teste de autohemoliză; teste de ciclizare; electroforeza Hgb; testul HAM (hemoliză în mediul acidifiat) pentru hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

c) **pentru procesele imunologice** este foarte importantă evidențierea **auto-și izoanticorpilor eritrocitari**:

- pentru **anticorpi compleți** (hemaglutinine, hemolizine) la cald sau la rece;
- pentru **anticorpi incompleți** fixați pe eritrocite - testul Coombs direct, iar pentru anticorpi incompleți liberi, circulanți - testul Coombs indirect.

Testul Coombs poate fi efectuat cu ser antiglobulinic global, sau cu ser anti-non-gamma (anti-IgM, anti-IgA, anti-complement).

2. CLASIFICAREA ETIOPATOGENETICĂ A ANEMIILOR HEMOLITICE

I. AH prin defecte intraeritrocitare:

A. Defecțiuni ale membranei: microsferocitoza ereditară; ovalocitoza ereditară; piropoikilocitoza ereditară.

B. Defecțiuni enzimatic: deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G6-PD); deficit de piruvat-kinază (PK).

C. Defecțiuni de sinteză a globinei:

1. - hemoglobinopatii cantitative (sindroamele talasemice);
2. - hemoglobinopatii calitative (hemoglobinoză S - siclemia, hemoglobinozele C, D, E, boala hemoglobinelor instabile).

D. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă - este singura afecțiune din grupul AH prin defecte intraeritrocitare (defecțiune de membrană) care este dobândită (și nu ereditară ca celelalte).

II. AH de cauze extraeritrocitare:

A. Prin agresiune imunologică:

1. - **izoimună:** reacții transfuzionale (incompatibilitate); boala hemolitică a nou-născutului.
2. - **autoimună:** idiopatică sau simptomatică (colagenoze, limfoproliferări maligne, neoplazii, boli virale, tumori ovariene, uremie, ciroză hepatică etc.).
3. - **imuno-alergică prin consum de droguri:** tip haptene (penicilină); reacție prin complexe imune (chinidină); prin anticorpi antieritrocitari (tip alfa-metildopa).

B. Prin agresiune neimunologică:

1. **agenți infecțioși:** paraziți (malaria, toxoplasmoză); virusuri (mononucleoză, pneumonie virală); bacterii (clostridium, streptococi și stafilococi hemolitici, treponema pallidum etc.).
2. **agenți chimici:** solvenți organici (cu acțiune pe membrană și efect dependent de doză); pesticide și insecticide, antimalarice, sulfonamide, salicilați, fenacetină, nitrofurani, vitamina K, penicilină etc. (cu acțiune oxidantă asupra Hgb și enzimelor intraeritrocitare, îndeosebi pe un fond de deficit de G-6-PD, sau Hgb instabile).
3. **agenți vegetali și animali:** ciuperci otrăvitoare, toxine din fasolea fava și din ricin, venin de șarpe, de păianjen etc; pe lângă efectul toxic hemolitic se produce și un sindrom de CID.
4. **agenți fizici:** arsuri; iradiere; expunere la radiație ultravioletă, la hiperoxie; factori mecanici (în CID, boli microangiopatice, proteze vasculare, ateromatoza extinsă) care produc anemia "microangiopatică".

3. ANEMII PRIN DEFECTE INTRAERITROCITARE

A. Aspecte etiopatogenetice

Cu excepția HPN, aceste AH **sunt ereditare**. Pe plan mondial există o jumătate de miliard de persoane care poartă tara sau boala unei asemenea AH. În țara noastră cele mai frecvente sunt beta-talasemia (anemia mediteraneană) și microsferocitoza ereditară (boala lui Minkowski-Chauffard).

Formele heterozigote (tara) sunt în majoritatea cazurilor camuflete, lipsește simptomatologia, dar bolnavul este "transmițător" de boală. **Formele homozigote** se manifestă ca boală. Mutația responsabilă de defectul intraeritrocitar (membrana, enzimatic sau al sintezei globinei) se produce în majoritatea cazurilor pe un cromosom somatic; într-o AH frecventă, de tip enzimopenic (deficitul de G-6-PD), localizarea se află pe cromosomii sexuali X, modul de transmitere fiind deci diferit.

Mediul ambiant în interiorul eritrocitului asigură suspensia Hgb cu scopul de a o face funcțională. În **Hgb-patii și enzimopatii** este afectată tocmai această ambianță, efectul fiind alterarea funcției Hgb. **Afectarea genetică a Hgb poate fi cantitativă**, așa cum se întâmplă în sindroamele talasemice (cea mai frecventă este beta-talasemia, în care lanțul beta al Hgb este sintetizat în proporție redusă, sau lipsește), **sau calitativă** (cel mai adesea prin înlocuirea unui aminoacid cu un alt aminoacid); dintre acestea, unele rămân doar ca expresie genotipică, pe când altele au răsunet fenotipic (în funcție de tipul de aminoacid înlocuit și de poziția "strategică" a acestuia în lanțul polipeptidic). Modificările Hgb pot fi dintre cele mai diverse: **precipitarea cu formarea de "bulgări"** ce ulterior aderă de membrana eritrocitară (**ca și "corpi Heinz"**, întâlniți în Hgb-patiile instabile, în unele enzimopatii sau în talasemiile cu tetrameri alfa); **precipitarea Hgb sub formă de baghete** (ducând la siclemie), **sub formă de cristale** (în Hgb C), persistența Hgb sub formă de **metHgb** (în Hgb-patii methemoglobinizante), etc.

În **AH prin defecțiuni membranare** se ajunge la modificări de formă ale eritrocitelor, cu sechestrarea lor splenică și hiperhemoliză.

B. Simptomatologie generală

Pe lângă o serie de aspecte clinice specifice unei anumite entități clinice din acest grup de AH, pot fi sistematizate câteva trăsături clinice comune:

1. **afectarea dezvoltării somatice și psihice** (ca urmare a hiperplaziei medulare și a hipoxiei tisulare): indivizi subponderali, extremități subțiri, deformări craniene, prognatism dental, craniu în perie, aspect mongoloid, randament intelectual mai redus; aceste modificări nu sunt atât de evidente în sferocitoză (pacienții sunt mai mult icterici decât bolnavi).

2. **paliditate și icter**; hemoliza permanentă duce la impregnarea țesuturilor cu fier și cu melanină (tentă teroasă, murdară). Pe lângă anemie, în cazuri mai rare poate fi prezentă cianoza (metHgb-patii) sau poliglobulia.

3. mărirea unor organe, îndeosebi **splenomegalia și hepatomegalia**.

4. **tulburări trofice**, cu plăgi atone, cu evoluție trenantă.

5. **frecvența crescută a litiazei biliare**.

6. **frecvența crescută a bolii tromboembolice**, îndeosebi în siclemia homozigotă.

7. **modificări hematologice** comune oricărei AH la care se adaugă aspecte particulare pentru fiecare tip de AH intraeritrocitară.

C. Principalele tipuri de AH intraeritrocitare

1. Microsferocitoza hemolitică congenitală

Este o afecțiune ereditară, cu transmisiune autosomal dominantă, definită prin **anomalia spectrinei membranare eritrocitare**, ce perturbă permeabilitatea selectivă membrana și induce (în timp) morfologia particulară sferocitară a hematiei. Boala apare încă **din copilărie**, cu anemie și icter hemolitic în episoade recidivante (crize hemolitice, crize aplastice sau crize megaloblastice), splenomegalie, tulburări de creștere somato-

psihică (infantilism, distrofie cranio-facială cu aspect mongoloid, craniu "în turn" etc.), ulceratii trofice ale gambelor.

Examenul hematologic arată o **microsferocitoză caracteristică**, reticulocitoză crescută, bilirubina neconjugată este moderat crescută (3-4 mg%), UBG crescut în urină, Fe seric ușor crescut, măduva hiperregenerativă mai ales pe seria roșie, iar **rezistența osmotică este foarte scăzută** (față de izotonia de 0,90 NaCl %, hematii încep să se hemolizeze chiar la diluții de 0,80%, pe când în mod normal hemoliza începe la 0,45% și este totală la 0,35%).

Tratamentul de bază este splenectomia (sediul de condiționare a sfericizării eritrocitare). Ea este temporizată la copii (riscul infecțiilor severe), iar la adult are indicații îndeosebi în formele severe, cu hemoliză pronunțată, crize hemolitice sau aplastice frecvente, splenomegalie importantă cu hipersplenism.

2. Eliptocitoza (ovalocitoza) ereditară se aseamănă ca manifestări cu sferocitoza, dar hematii au formă ovală, foarte alungită și sunt foarte friabile.

3. Talasemiile (anemiile mediteraneene)

Reprezintă un grup heterogen de afecțiuni ereditare transmise autosomal. Aceste "Hgb-patii cantitative" se caracterizează prin prezența de **hematii "în țintă"** (cu o concentrare de Hgb mai intens colorată în centrul hematiei). Există forme homozigote și forme heterozigote, cu diferite grade de manifestare clinică. Cea mai frecventă este **beta-talasemia. Forma majoră homozigotă** a acesteia (anemia Cooley) are o manifestare clinică mult mai zgomotoasă decât forma heterozigotă (adesea silențioasă). Debutează în primele luni de viață, cu agravare progresivă. Clinic prezintă simptomatologia generală a anemiilor hemolitice cronice severe (paloare și icter progresiv accentuate, splenomegalie și hepatomegalie constante), la care se asociază tulburări nervoase (cefalee, tulburări de atenție și idee, iritabilitate, convulsii), manifestări musculare (fatigabilitate, mialgii, atrofii musculare), hipotrofie pondero-staturală, infecții intercurente frecvente, facies mongoloid.

Examenul de laborator arată anemie severă cu hipocromie accentuată, microcitoză, hematii "în țintă"; concentrația Hgb F este crescută, ca și rezistența osmotică. Sideremia este crescută, iar fierul medular excesiv.

Tratamentul se face cu transfuzii de sânge (cu mare risc de hemosideroză); splenectomia și suplimentarea vitaminică sunt alte mijloace la care, de regulă, se apelează.

4. Anemia cu eritrocite falciforme (siclemia, drepanocitoza)

Este o boală condiționată genetic și se datorește prezenței în hematii a unei Hgb anormale S. Se manifestă cu: anemie, icter variabil, splenomegalie, atingere cardiacă, litiază biliară, osteoporoză. Se complică cu infarcte osoase, pulmonare, crize abdominale, tulburări neurologice, renale și uneori ulcere cronice maleolare. Se confirmă prin prezența hematiilor falciforme (în formă de seceră) (testul de siclizare) și prin prezența electroforetică a Hgb S.

5. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)

Este o afecțiune hematologică complexă, cauzată de o afectare dobândită a celulelor stem pluripotente. Se caracterizează printr-o afectare a tuturor seriilor mieloide (eritrocite, granulocite, trombocite) ca urmare a unei **sensibilități exagerate la acțiunea litică a complementului** activat. Clinic se traduce prin **hemoglobinurie cronică** constantă, cu pusee acute de agravare.

În HPN este prezentă o **anomalie a membranei eritrocitare** (dar și granulocitare și trombocitare) reprezentată de **absența glicoproteinei transmembranare de ancorare fosfatidilinositol (PIG)**. Aceasta determină o fixare a complementului și activarea hemolizei (intravascular). **Eliberarea de tromboplastină** (prin liza celulară continuă) explică tendința la hipercoagulabilitate și apariția frecventă a trombozelor.

Simptomele obișnuite ale bolii sunt: hemoliza cronică, manifestată prin paloare, icter moderat, splenomegalie și Hgb-urie; acestea sunt declanșate de somn, infecție, efort fizic, intervenții chirurgicale. **Agravarea nocturnă** este consecutivă scăderii valorilor pH-ului, de activitatea complementară și de variațiile cortizolemie. Pe parcursul evoluției pot să apară

fenomene trombotice cu localizări particulare (vena hepatică cu sindrom Budd-Chiari, sinus sagittal) și colici abdominale (renale), crize acute aplastice, fenomene de insuficiență renală. Hgb-uria și hemosiderinuria sunt constante ducând la deficit de fier.

Diagnostic: în sângele periferic se constată policromazie și reticulocitoză, iar măduva osoasă este hipoplazică, dar cu prezența insulelor eritropoietice. Este prezentă hemosiderinuria. **Testul HAM** (hemoliză în mediul acid) este întotdeauna pozitiv. **Imunofenotiparea** celulară arată alterarea PIG și prezența CD55 și CD59.

Evoluția și prognosticul sunt severe, în funcție de proporția de celule anormale și de gradul de hipoplazie medulară indusă. Crizele hemolitice severe, infecțiile, trombozele și insuficiența medulară sunt principalele cauze de deces. În 5% din cazuri poate să apară o leucemie acută. Supraviețuirea medie este de 8-9 ani de zile.

Tratamentul se face prin transfuzii de masă eritrocitară spălată (pentru a se evita aportul de complement) în puseele acute, prin administrarea de androgeni pentru stimularea eritropoietică în formele hiporegenerative, corticoterapie cu efect de atenuare a Hgb-uriei, danazol, sau fier pentru corectarea deficitului acestuia. În formele severe se pot administra **globulină antilinfocitară și ciclosporină** (la fel ca în anemia aplastică). Trombozele majore acute necesită **tromboliză** urgentă și **heparină** timp de 10-12 zile, urmată de **trombostop** de lungă durată (minim 6-12 luni). În cazurile severe, sub vârsta de 50 de ani, este indicat **transplantul allogen** de la donator înrudit, iar sub vârsta de 25 de ani chiar și dacă nu există un donator înrudit. HPN ar putea fi o afecțiune candidat la **terapie (transplantul) genică**, astăzi fiind cunoscută baza genetică moleculară a bolii.

4. ANEMII HEMOLITICE DE CAUZE EXTRAERITROCITARE

Anemiile hemolitice autoimune (AHAI)

AHAI reprezintă peste 90% din anemiile hemolitice. Ele rezultă prin distrugerea "in vivo" a eritrocitelor proprii, ca urmare a formării unor anticorpi ce interacționează cu antigene de grup sanguin de pe suprafața eritrocitelor proprii (autoanticorpi). Acest fenomen are loc în condiții patologice speciale care provoacă o rupere a toleranței imune a organismului. Anticorpii formați și implicați în producerea AHAI pot fi **compleți** (hemolizine, aglutinine) sau **incompleți** (se localizează doar pe hematii modificându-le starea membranei, dar fără a produce hemoliză sau aglutinare; se decelează prin testul Coombs cu ser anti-gamma sau cu ser anti-non-gamma = anticomplement).

Etiopatogenie

AHAI sunt clasificate după criteriul serologic și după cel etiologic în:

- 1) **AHAI cu anticorpi la cald** (cu optim termic de acțiune de 37°C):
 - a. - primare (idiopatică)
 - b. - secundare - asociate cu boli limfoproliferative maligne, alte cancere (ovarian, gastric), colagenoze (LES, dermato-miozită, poliartrită reumatoidă), infecții virale, alte boli autoimune (tiroidită, hepatită cronică agresivă, sindrom Sjögren etc.), boli cu deficiență imună (agamaglobulinemie ereditară).
- 2). **AHAI cu anticorpi la rece** (cu optim termic de acțiune de 4°C)
 - a. - boala aglutinelor la rece
 - forma primară
 - forma secundară, asociată cu infecții (pneumonie virotică, mononucleoză infecțioasă), boli autoimune complexe (LES, poliartrită reumatoidă), limfoproliferări maligne.
 - b. - hemoglobinuria paroxistică la frig
 - forma idiopatică
 - forma secundară (după sifilis, viroze - rujeolă, oreion).

1. În AHAI cu anticorpi la cald, testul Coombs dă reacție pozitivă cu ser antiglobulinic (total) și cu ser monospecific anti-Ig. Autoanticorpul sunt de **clasă IgG, nefixatori de complement** și au, în general, **specificitate anti-Rh**; ei învelesc eritrocitele și provoacă hemoliza în urma imunoaderenței și a fagocitozei de către macrofagele **splenice** purtătoare de receptori pentru fragmentul Fc al moleculei de imunoglobulină.

În cazuri mai rare (dacă anticorpul sunt fixatori de complement) testul este pozitiv doar cu ser anti-complement (anti-nongamma), iar uneori pot fi întâlniți chiar auto-anticorpi de tip panaglutinant (IgM).

2. În AHAI cu anticorpi la rece, anticorpul pot fi de **clasă IgM (cu specificitate anti-I)** sau de **clasă IgG (cu specificitate anti-P)**. Auto-anticorpul se atașează pe eritrocite la temperaturi scăzute împreună cu fracțiuni activate ale complementului. La temperaturi mai ridicate acești anticorpi se desprind de pe eritrocit, dar lasă pe loc molecule de complement.

a) **În cazul anticorpilor la rece IgM, eritrofagocitoza mediată de complement are loc în special în celulele Kupffer din ficat** (în urma imunoaderării eritrocitelor pe receptori specifici ai acestora); auto-anticorpul IgM mai pot acționa ca și anticorpi compleți, prin producerea unei **aglutinări la rece** (moleculele stelate de IgM atașează mai multe eritrocite și conectează între ele un număr mare de hematii), cu obstrucție vasculară. **Diagnosticul se bazează pe demonstrarea fenomenului de aglutinare la rece și pe pozitivitatea testului Coombs direct cu ser anti-complement.**

b) **Anticorpul la rece IgG sunt anticorpi (hemolizine) "bifazici" (Donath-Landsteiner)**: inițial se fixează la rece pe eritrocite împreună cu complementul și inițiază activarea acestuia. La temperaturi mai înalte (în timpul revenirii sângelui în teritoriile centrale) IgG se desprinde, iar complementul își continuă activitatea fixându-se în cantități și mai mari. Se produce o hemoliză intravasculară a eritrocitelor, cu hemoglobinurie (hemoglobinuria paroxistică "a frigore" - după expunerea bolnavului la temperaturi joase). Diagnosticul se pune prin **testul Donath-Landsteiner**.

De reținut că **formele idiopatice de AHAI încep să fie tot mai rare, investigațiile efectuate depistând, în majoritatea cazurilor, o cauză declanșatoare. Cel mai adesea este vorba despre limfoproliferări maligne (sau alte cancere) și colagenoze.**

Simptomatologie clinică

Tabloul clinic variază cu severitatea autoagresiunii, cu capacitatea mecanismelor compensatorii ale bolnavului afectat, cu factorul cauzal sau condiția declanșantă. El se poate revela sub forma simptomatologiei unei hemolize acute sau al unei hemolize cronice.

În puseul acut de hemoliză, debutul este brutal, la 3-10 zile după o infecție virotică sau bacteriană, manifestându-se prin paloare, icter, febră cianoză, dispnee, dureri abdominale, vărsături, oligurie, Hgb-urie; splenomegalia este ușoară, iar hepato- și adenomagalia lipsesc. **În hemoliza cronică**, paloarea și icterul se însoțesc, în jumătate din cazuri, de splenomegalie. Pe acest fond pot apare crize de agravare, hemolitice sau aplastice.

În toate formele de AHAI secundare evoluția este paralelă cu aceea a bolii de bază.

1. AHAI cu anticorpi la cald este cea mai frecventă formă de AHAI; forma secundară este asociată, de regulă, bolilor limfoproliferative. Observarea unei splenomegalii precoce, care crește rapid, este adesea semn de boală limfoproliferativă. Este mai frecventă după 45 de ani.

2. AHAI cu anticorpi la rece cuprinde boala aglutininelor la rece și hemoglobinuria paroxistică la frig.

a) **Boala aglutininelor la rece**, frecventă îndeosebi la adult, evoluează de regulă ca o **anemie hemolitică cronică** cu exacerbări după expunere la frig sau în vremea anotimpului rece. Se manifestă ca episoade acute de hemoliză cu anemie severă sau chiar cu apariția unor pusee tranzitorii de Hgb-urie. Răcirea extremităților poate fi urmată de fenomene de tip Raynaud sau mici zone necrotice (prin blocarea circulației locale cu eritrocite aglutinate sau cu precipitate

Tabelul nr. VI. Aspecte clinice și serologice ale AHAI

	AHAI cu anticorpi la rece		
	AHAI cu Atc la cald	Boala aglutininelor la rece	Hb-uria paroxistică la frig
Autoanticorpii Tipul Ig Specificitate Fixarea complement Temperatura optimă Nr. Atc/E	IgG (IgG ₁ și IgG ₃) Anti-Rh Nu 37°C 10 ³ -10 ⁵	IgM Anti-I Da 4°C > 10 ⁵	IgG (hemolizine „bifazice“) Anti-P Da 4°C (cu liză la 37°C) >10 ⁵
Test Coombs direct Anti-gama (global) Anti-IgG Anti-IgM Anti-C ₃	+++ +++ - -/+	+/- - - ++	+/- -/+ - +++
Aglutinare la rece	Nu	Da (titru > 1:300)	Nu
Eficiența terapeutică: Corticoterapia Splnectomia Evitare frig	Eficientă Eficientă Ineficientă	Ineficientă Ineficientă Eficientă	Ineficientă Ineficientă Eficientă

de crioglobuline). Splenomegalia moderată ca și litiiza biliară pot fi constatate în unele cazuri cu evoluție îndelungată. Boala are și o **formă acută** care apare cel mai adesea după infecții virale, îndeosebi cu Mycoplasma pneumoniae; uneori această formă poate fi deosebit de severă (hemoliză brutală cu Hgb-urie și insuficiență renală acută).

b) **Hemoglobinuria paroxistică la frig** este foarte rară. Are de regulă o evoluție acută cu febră, frisoase, colici abdominale și lombare, mialgii, cefalgii, fenomene de tip Raynaud, Hgb-urie persistentă, paloare progresivă, splenomegalie; în formele grave poate apare starea de șoc și blocajul renal. Se remite spontan sau trece într-o fază cronică. **În formele idiopatice se prezintă ca o hemoliză cronică**, subclinică, pe fondul căreia apar crize tranzitorii de hemoliză acută intravasculară cu Hgb-urie.

Tratamentul AHAI

În toate formele secundare ale AHAI, tratamentul de elecție este cel etiologic, care se adresează bolii de bază.

Întrucât bolnavii vin, de regulă, cu crize de hemoliză și anemie severă, se va interveni cu transfuzii; acestea se administrează doar la valori sub 7 g% ale Hgb și în condiții speciale: în conformitate cu grupa sanguină, numai cu eritrocite spălate (pentru a nu se aduce albumine și complement). În situațiile cu panaglutinine (în care se rupe toleranța față de toate antigenele eritrocitare) pentru a se putea administra sânge este necesară administrarea concomitentă de doze foarte mari (uneori continue) de cortizon parenteral.

Tratamentul AHAI cu anticorpi la cald

În formele idiopatice se încearcă tratamentul patogenetic, care constă din secvența corticoterapie-splenectomie-chimioterapie imunosupresivă. AHAI cu anticorpi la cald răspund relativ favorabil la corticoterapie și/sau splenectomie (în aceste forme, hematiile sunt reținute în splină, de către macrofagele care au receptori pentru Ig și sunt răspunzătoare de eritrofagia splenică). Tratamentul tradițional include corticoizii, splenectomia și medicația imunosupresivă. În ultimii ani au devenit disponibile noi terapii care sunt utilizate în primul rând la pacienții care nu sunt candidați pentru splenectomie sau care nu răspund la splenectomie, la pacienții care recad după splenectomie și la pacienții la care valorile hemoglobinei nu pot fi menținute stabile decât cu doze mari, inacceptabile, de corticosteroizi.

a. Tratamentul de primă linie include corticoterapia și administrarea dozelor mari de imunoglobuline (Ig).

1. Corticoterapia. Se administrează 1-2 mg/kg/zi Prednison (la nevoie, în primele zile, pe cale parenterală); după 3-4 săptămâni se scade doza, menținându-se o doză de întreținere (cea mai mică doză activă care stăpânește evoluția) până la negativarea testului Coombs. Dacă în decurs de 3-6 luni nu se obține remisiunea, sau dacă reapar pusee acute în timpul corticoterapiei, se pot administra Ig iv sau se indică splenectomia.

2. Administrarea de Ig i.v. 0,4g/Kgc/zi timp de 5 zile se poate face în cazurile care nu răspund la corticoterapie sau recad după administrarea acesteia.

b. Tratamentul de linia a doua include splenectomia și administrarea de rituximab.

1. Splenectomia are ca scop eliminarea unui țesut activ în producerea de anticorpi și cu conținut ridicat de macrofage. În formele secundare (ex. în LES) se recurge la splenectomie.

2. Recent s-au obținut rezultate încurajatoare prin utilizarea de **rituximab (Mabthera^R)**, un Atc monoclonal anti CD20, cu acțiune împotriva limfocitelor B producătoare de Ig.

c. Tratamentul de linia a treia face apel la terapia imunosupresivă, Ig asociate corticoterapiei, plasmafereză ("*plasma exchange*"), alte medicații rezervate cazurilor refractare.

1. Terapia imunosupresivă își are justificarea în cazurile rezistente și după splenectomie. Se poate administra Imuran 50-100 mg/zi 1-2 luni sau Ciclofosamidă 100 mg/zi. Se poate asocia Prednison 30-40 mg/zi cu Ciclofosamidă 50 mg/zi.

2. Ciclosporina, în unele cazuri neresponsive la tratamentul de mai sus, uneori în asociere cu prednison și **danazol** și cu administrare prelungită, poate da rezultate favorabile.

3. În cazurile refractare pot fi utilizate: Doze mari de **ciclofosamidă** (50 mg/Kgc/zi) timp de 4 zile, urmate de administrarea de factori de creștere granulocitară (filgrastim); **alemtuzumab** (un anticorp anti CD52 limfocitar); **ofatumumab** (un Atc anti CD20 al limfocitului B).

Tratamentul AHAI cu anticorpi la rece

În AHAI cu anticorpi la rece hematiile sunt reținute în SRE din ficat (celulele Kupffer), puțin sensibil la Prednison (ca atare și eficiența scăzută a corticoterapiei și splenectomiei). Principalul aspect terapeutic se referă la evitarea frigului, o mare parte din AHAI cu Atc la rece fiind reversibile de la sine.

1. În boala aglutininelor la rece, tratamentul este indicat numai în formele simptomatice, cu anemie și dependență de transfuzii. **Rituximab**-ul este recomandat ca terapie de primă linie (acționează împotriva clonelor de limfocite B). Uneori poate fi necesară administrarea de **imunosupresoare** (chlorambucil sau ciclofosamidă). **Plasmafereza** este utilă în crizele de hemoliză acută. În boala secundară afecțiunilor maligne sau unor boli infecțioase (cu *Mycoplasma pneumoniae*) tratamentul afecțiunii de bază duce la rezoluția hemolizei.

2. În hemoglobinuria paroxistică a frigore, caracterizată prin hemoliză acută intravasculară, boala se remite de regulă de la sine, iar în unele cazuri severe este necesară administrarea de transfuzii sanguine și corticoterapie.

Pot să existe (în 7-8% din cazuri) **forme mixte de AHAI**, cu semne serologice caracteristice pentru AHAI cu Atc la cald și boala aglutininelor la rece. În aceste forme, debutul are o manifestare mai severă, iar evoluția îmbracă un curs cronic. Aceste cazuri sunt, de regulă, refractare la terapia de primă linie și necesită 3 sau mai multe linii de tratament.

În cazurile favorabile, boala capătă un caracter cronic, cu anemie moderată sau compensată. ***Chiar dacă inițial boala a fost etichetată ca "idiopatică", se impune dispensarizarea oricărui caz de AHAI pentru a putea surprinde posibila apariție a unei limfoproliferări maligne, a unui alt neoplasm sau a unei colagenoze.***

Pentru orientarea diagnostică sumară într-o anemie hemolitică, se poate recurge la algoritmul următor:

Algoritm de orientare diagnostică într-o anemie hemolitică

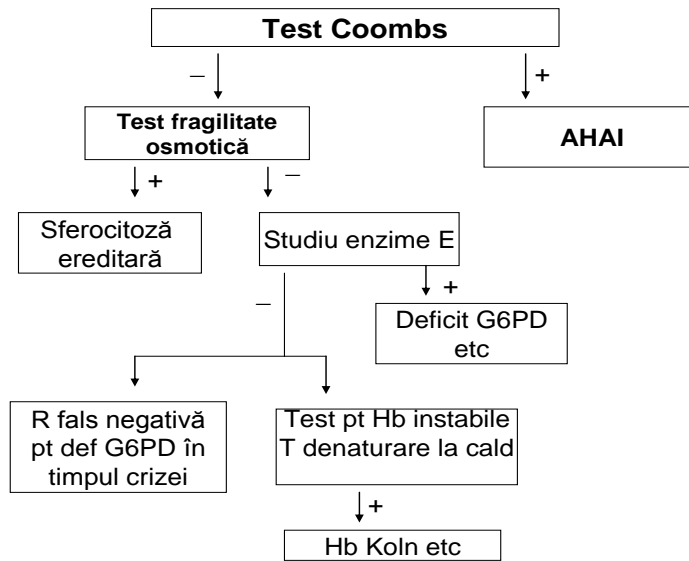


Fig. nr. 5. Algoritm de orientare diagnostică într-o anemie hemolitică

III. LEUCEMIILE - ASPECTE GENERALE

A. Caracterizare și delimitare nosologică

Leucemia este o boală primară malignă a organelor hematoformatoare, caracterizată prin proliferarea neoplazică, generalizată a precursorilor imaturi ai leucocitelor, ce infiltrază și substituie progresiv măduva osoasă, țesuturile limfactice și viscerele, cu descărcare ulterioară în sângele periferic.

Termenul de "leucemie" a fost introdus de Virchow (1846) pentru a desemna o afecțiune în care numărul de leucocite este atât de mare încât sângele devine alb. Clinic și hematologic se constată însă că nu toate leucemiile evoluează cu un număr crescut de leucocite; există **forme leucemice** (număr leucocitar peste 20.000), **forme subleucemice** (10-20.000 leucocite/mm³), **forme aleucemice** (cu număr leucocitar normal) și **forme leucopenice** (sub 4.000/mm³). Ca atare, definiția leucemiilor nu implică creșterea numărului leucocitar, ci **disfuncții hematopoietice în care sunt dereglate funcțiile măduvei osoase**: alterarea în **exces a funcției de proliferare** și alterarea în **minus a funcției de diferențiere** celulară, cu **alterarea variabilă a citodiabazei** (ruperea sinusurilor intramedulare și descărcarea de blaști tumorali).

Intensitatea descărcării este determinată de cea a tulburării centrale de maturație și explică numărul variat al leucocitelor din sângele periferic. Gradul tulburării de maturație și diferențiere determină, pe criterii citologice (morfologice, histochimice, imunologice) și de evoluție, cele două clase mari de **leucemii: acute și cronice**.

În leucemiile acute, celulele din seria albă care proliferază în mod excesiv în măduvă și în alte teritorii și care apar în sânge, sunt morfologic asemănătoare cu unele tipuri

foarte tinere de celule (mieloblaști, promielociți, monoblaști, limfoblaști), dar prezintă totodată și deosebiri, care se exprimă prin:

- lipsa proprietăților funcționale normale ale celulelor respective;
- apariția unor caractere citologice de "atipie" (maligne): asincronism de dezvoltare morfologică între citoplasmă și nucleu; citoplasmă imatură, uneori cu granulații azurofile anormale, nucleii foarte fini dar monstruoși, cu nucleoli supranumerari, mari și deformați; adeseori diviziuni amitotice (prin simpla clivare a nucleului, apoi a celulei).

În leucemiile cronice, deși diferențierea **morfologică** este "normală", aceasta rămâne deficitară cel puțin sub unul din aspectele: enzimatic, imunologic, ca markeri de membrană sau genetic. În consecință, proprietățile funcționale diferite de cele ale celulelor vor încadra aceste celule în spectrul malignității.

B. Etiopatogeneza leucemiilor

Incidența leucemiilor (acute și cronice) cunoaște o certă și reală creștere în ultimele decenii, semnalată la toate vârstele (îndeosebi la copii) și în întreaga lume (cu precădere în țările industrializate și în mediul urban).

Deși etiopatogeneza leucemiilor nu este întrutotul lămurită, în prezent este acceptată participarea mai multor factori care le favorizează apariția prin creșterea susceptibilității și prin modificarea informației genetice. Aceasta se realizează prin lezarea chimică sau fizică cromosomală sau prin încorporarea de acizi nucleici virali.

1) Factori genetici sau constituționali (capabili de a crește susceptibilitatea organismului):

a. **susceptibilitate familială crescută** - în 8-10% din cazuri există un istoric familial de leucemie ("leucemii familiale"); sunt descrise leucemii la gemeni mono- sau heterozigoți.

b. **boli genetice (cromosomiale) cu risc crescut**: sindromul Down, aplazia medulară Fanconi, sindromul Klinefelter, trisomia X etc.

c. **afecțiuni constituționale fără anomalii cromosomiale**: deficite imunitare, osteogeneza imperfectă etc.

2) Infecția virală este deja dovedită, cunoscându-se leucemii (uneori cu caracter endemic) produse de virusul HTLV I ("Human T Leukemia/Lymphoma Virus"), de virusul HIV ("Human Immunodeficiency Virus") și de virusul Epstein-Barr;

- virusurile ADN, prin acțiune directă (încorporarea genomului viral în nucleu) conduc la apariția unei gene cancerigene;

- virusurile ARN, prin intermediul unei revers-transcriptaze, sunt capabile să inducă sinteza unui ADN patologic (= provirus) ce determină apoi sinteza de noi molecule de ARN patologic în celulele cancerigene și persistă "mascat" în genom, trasmițându-se la celulele fiice.

Virusul HTLV I este un retrovirus care a fost evidențiat recent în celulele leucemice sau din anumite limfoame ne Hodgkiniene cu limfocite T; el are o agresivitate specială și sunt deja devedite adevărate "endemii" cu HTLV-I în mai multe zone ale lumii (sud-estul Japoniei, bazinul caribian, sud-estul SUA); dovedește etiologia virală cel puțin a unor grupe de leucemii acute și limfoame maligne.

Informația genetică virală oncogenă s-ar afla în stare "represtată" (rolul oncogenelor) și necesită prezența unor factori exogeni derepresori pentru transformarea malignă.

3) Factori cu potențial leucemogen (declanșanți, derepresori):

a. **radiațiile ionizante** (raze X, raze gama, neutroni, izotopi radioactivi) cu deosebire în etapa prenatală (dublează riscul). Protecția măduvei osoase și splinei în cursul iradierii elimină riscul leucemogen, iar timectomia suprimă leucemogeneza radio-indusă.

b. **substanțele chimice** (benzen, hidrocarburi, benzopiren, metilcolantren etc.) și **substanțele antineoplazice** (ciclofosfamida, purinethol, uretan) sunt leucemogene prin inducția unui provirus.

c. **virusurile herpetice** (herpes simplex, virusul citomegalic, varicela-zona, virusul Epstein-Barr) sunt leucemogene prin fenomene de derepresie.

d. **hormonii estrogeni**, în doze suprafiziologice, favorizează procesul leucemogen.

Patogeneză

Factorii responsabili de leucemogeneză determină oprirea maturației, proliferarea autonomă și acumularea în organele hematopoietice a celulelor maligne, cu **substituirea progresivă a populației medulare normale** și descărcarea apoi în circulația periferică. Leucemiile sunt **boli clonale**, precursorii nediferențiați patologici provenind dintr-o singură celulă progenitoare mutantă. Acești precursori prezintă anomalii cromosomiale neîntâmplătoare, fapt care îi diferențiază de precursorii normali. Proliferarea malignă este expresia unei **mutații oncogene** la nivelul unei celule progenitoare.

Procesul malign, cu proliferare nelimitată, se produce ca urmare a afectării unor fenomene care intervin în apărarea organismului:

1. **inhibiția de contact**, care permite menținerea proliferării celulare în anumite limite (densitate celulară pe unitate de suprafață), ca urmare a unor stimuli proveniți prin contactul intercelular, în leucemii este nulă; proliferarea celulară se va face indefinit.

2. **supravegherea imună înăscută anticanceroasă** este inefficientă, prin afectarea celulelor NK ("natural killer") și a altor factori implicați în răspunsul imun, ceea ce va duce la o paralizie sau chiar facilitare imună celulară și umorală a procesului neoplazic.

3. **factorii stimulatori și cei inhibitori de colonii**, cu rol în reglarea proliferării și diferențierii celulare normale, nu mai au efect asupra unor celule transformate malign și care se dezvoltă în absența acestora.

C. Clasificarea leucemiilor

I. Leucemii acute:

1. Leucemii acute limfoblastice
2. Leucemii acute non-limfoblastice (mieloide)

II. Leucemii cronice:

1. Leucemia cronică mieloidă sau granulocitară
2. Leucemiile cronice limfoide:
 - a. leucemia limfatică cronică
 - b. leucemia prolimfocitară cronică
 - c. leucemia cu celule păroase ("hairy cell leukemia")

IV. LEUCEMIILE ACUTE

Leucemiile acute (LA) sunt un grup heterogen de boli neoplazice care afectează celulele hematopoietice stem și celulele parțial direcționate spre o anumită serie celulară. După celula de origine sunt împărțite în leucemie acută non-limfoblastică (denumită și mieloidă) și leucemie limfoblastică. Leucemia acută limfoblastică (LAL) este diferită de cea mieloidă (LAM) sub aspect clinic, dar mai ales al terapiei. În prezent clasificarea se face pe baza caracterelor imunofenotipice ale blaștilor la diagnostic. În centre specializate se face **evaluarea morfologică, citochimică, imunologică, citogenetică și moleculară** și ulterior se administrează tratamentul corespunzător.

Leucemiile acute (LA) sunt caracterizate prin proliferarea cu caracter malign și evoluție acută (fatală, în absența tratamentului, în câteva săptămâni) a sistemului leucoformator, însoțite de o insuficiență globală și gravă a întregii hematopoieze (anemie, trombocitopenie).

Consecința fiziopatologică a alterării funcțiilor măduvei osoase (proliferarea excesivă cu invadarea țesuturilor limfo-hematopoietice; blocarea totală a maturației și diferențierii; scăderea citodiabazei) va fi **suspendarea hematopoiezei, cu scăderea tuturor elementelor sanguine mature centrale și periferice, selectându-se numai celulele tinere maligne proliferante.**

Leucemiile acute **sunt clasificate** în:

1. **LA non-limfoblastice (mieloidă) (LAM)**, cuprinzând nu numai LA mieloblastică ci și formele promielocitară, monocitară pură, mielomonocitară, eritroleucemiile.

2. **LA limfoblastice (LAL)**, mai frecvente la copii (80-85%), în care celulele care proliferază sunt reprezentate de diferitele tipuri de limfoblaști maligni. Reprezintă doar 20% din leucemiile acute ale adultului.

Din punct de vedere clinic există unele deosebiri între leucemia acută mieloblastică și cea limfoblastică: LAL este mai frecventă la copii iar LAM la vârsta adultă, lărgirea mediastinului prin tumori ale timusului apare mai ales în LAL-T, adenopatiile sunt mult mai frecvente în LAL, iar hipertrofia gingivală este caracteristică LAM4-5 (monocitare).

Clasificarea leucemiilor acute – în prezent se face pe baza imunofenotipării blaștilor din măduvă sau din sângele periferic prin citometrie de flux. Metoda se bazează pe recunoașterea antigenelor de pe suprafața celulelor sau intracitoplasmice cu anticorpi monoclonali marcați cu un colorant. Antigenele sunt denumite CD (cluster of differentiation).

Leucemia acută limfoblastică: 76% sunt cu celule B și 24% cu celule T. Majoritatea celor cu celule B sunt cu celule precursorare.

- Cu celule primitive pre-B (early, pro-pre-B): CD10-, **CD19+**, **TdT+**, clgM-, slgM-
- LAL comună: **CD10+**, CD19+, CD20+, TdT+, clgM-, slgM-
- Cu celule pre-B: CD10 ±, CD19+, CD20+, TdT+, **clgM+**, slgM-
- Cu celule B mature: TdT-, CD10±, CD19+, CD20+, **slgM+**
- Cu celule T: pro-T: CD7+, cCD3+,
pre-T: CD7+, cCD3+, CD2+
corticale: CD7+, cCD3+, CD2+, CD4+, CD8+, CD1a+
medulare: CD7+, sCD3, CD2+, fie CD4+ fie CD+

Leucemia acută mieloblastică

Leucemia bifenotipică (mixtă) – exprimă pe aceeași celulă antigene de linie mieloidă și limfoidă

Leucemia acută nediferențiată

Analiza morfologică oferă un diagnostic corect în 70% din cazuri. Citochimia și imunofenotiparea ridică acuratețea diagnostică la 95%. Evaluarea care se face în momentul diagnosticului urmărește caracterizarea cât mai exactă a tipului de celulă care proliferază ducând la înțelegerea patogeniei și orientarea terapiei spre anomalia genetică sau moleculară detectată, de exemplu translocția t(15;17) în LAM3.

Analiza materialului recoltat

Aspiratul de măduvă osoasă și biopsia osteomedulară oferă material pentru examinare. Analiza morfologică și citochimică se face prin citirea froturilor din aspirat sau a amprentei biopsiei. Aspiratul medular anticoagulat este utilizat pentru studii imunologice și genetice.

Clasificarea morfologică

70% dintre leucemii pot fi împărțite în LAL sau LAM utilizând doar această metodă. Blaștii pot fi absenți în sângele periferic la 8% dintre pacienți. **Clasificarea FAB** (Franco-American-Britanică), pe criterii morfologice și citochimice, a fost utilizată până la actuala clasificare OMS, care se bazează îndeosebi pe criterii imunofenotipice și citogenetice. Va fi prezentată în cadrul diagnosticului morfologic al leucemiilor acute.

Simptomatologie clinică

Tabloul clinic este asemănător în cele două grupe de LA, cu particularități și diferențieri clinice dificile, îndeosebi în ceea ce privesc simptomele de localizare.

Complexitatea tabloului clinic în LA este dependentă de stadiul în care este surprinsă boala. Acesta poate fi inițial mono- sau oligosimptomatic și extrem de polimorf în stadiile tardive ale bolii. Prognosticul imediat și durata supraviețuirii depind de un diagnostic precoce al bolii (de regulă, diagnosticul este clarificat la 3-4 săptămâni de la apariția primelor

manifestări clinice). Cât timp volumul de celule patologice nu depășește 10^6 celule leucemice, procesul leucemic este latent clinic și hematologic; simptomatologia este completă când acest număr este peste 10^{12} .

Debutul este cel mai adesea insidios, dar rapid progresiv, cu agravarea tuturor simptomelor și semnelor. Manifestările clinice ale LA pot fi sistematizate în două mari categorii:

- A. - manifestări dependente de insuficiența medulară;
- B. - manifestări ale sindromului infiltrativ leucemic.

A. Manifestări clinice dependente de insuficiența medulară

Tabloul clinic este dominat de trei sindroame mari:

1. Sindromul infecțios - este consecutiv lipsei de granulocite funcționale (sub $500/\text{mmc}$), dar în final și de limfocite și monocite funcționale. **Febra** este prezentă la peste 70% din cazuri și este datorată, de regulă, infecției secundare cu cei mai variați germeni microbieni (îndeosebi cu *Pseudomonas*) sau cu ciuperci (*Candida*), dar și unor cauze metabolice (neinfecțioase; "febra leucemică"). Ea poate constitui semnul inaugural apărând în plină sănătate și poate lua rapid caracter de stare septică gravă, cu **infecții supraadăugate** (de regulă plurietiologice) **ale căilor respiratorii și, obișnuit, ale cavității bucale** (angine cu caracter ulcero-necrotic, amigdalite acute supurate, gingivite necrotice, ulceratii pe stâlpi și vălul palatin), precum și **infecții cutanate** cu germeni patogeni (stafilococi, streptococi).

De remarcat, că **în urma chimioterapiei citostatice aplicate** poate să apară granulocitopenie și scădere pronunțată a răspunsului imun, ceea ce va determina infecții fungice grave cu *Pneumocistis carini*, *Mycoplasma* sau o seamă de infecții virale (îndeosebi herpes zoster, cu caractere extensive).

Sindromul infecțios va contribui și la **alterarea variabilă a stării generale** (anorexie, astenie, indispoziție).

2. Sindromul anemic - se manifestă ca o **anemie aregenerativă gravă (de tip aplastic), progresivă**, putând ajunge, în 3-4 săptămâni la valori de 4-5 g Hgb/100 ml. Paloarea interesează tegumentele și mucoasele, în stadiile avansate fiind foarte pronunțată (paloare lividă, cadaverică) și însoțindu-se de palpitații, dispnee de efort, tahicardie, sufluri anemice, amețeli, acufene.

3. Sindromul hemoragic se datorește trombocitopeniei severe și progresive, la care se mai adaugă existența unui sindrom de CID (în special în formele promielocitare), a unor tulburări de coagulare, precum și tulburări de permeabilitate capilară (din cauza insuficienței grave a metabolismului și sintezei proteinelor). În anumite cazuri contribuie și o fibrinoliză exagerată.

Se manifestă prin epistaxis (grav și rebel la tratament), gingivoragii, erupții hemoragice cutanate (echimoze, sufuziuni), dar și hemoragii viscerale (metroragii, hemoptizii, melene, hemoragii pleuro-pericardice, mai rar hematurie), inclusiv hemoragii cerebrale și meningiene sau hemoragii retroorbitale (cu protruzie de globi oculari). De cele mai multe ori, sindromul hemoragic constituie cauza de moarte a bolnavilor de leucemie acută.

B. Manifestări ale sindromului infiltrativ leucemic

Sindromul visceral infiltrativ este consecința acumulării de blaști leucemici în diverse organe și țesuturi (metaplazie malignă generalizată). Ele pot fi prezente de la debutul aparent al bolii sau pot apare în alt moment al evoluției ulterioare. Între formele limfoblastice și non-limfoblastice ale LA există diferențieri posibile numai în fazele de început ale acestora.

1. Adenopatiile - sunt frecvente cele "reactive" cu localizare submandibulară și cu caracter dureros (de obicei în formele cu hipertrofie amigdaliană); ganglioni măriți, de talie medie (niciodată atât de voluminoși ca în formele cronice), cu caracter generalizat sunt aproape întotdeauna prezenți în formele limfoblastice (și extrem de rar în cele non-limfoblastice). Sunt interesate, cel mai adesea, grupele superficiale (cervicale, axilare, inghinale), uneori și grupele ganglionare profunde (mediastinale, abdominale).

Determinările ganglionare mediastinale și (mai rar) cele abdominale pot determina clinic **fenomene compresive**: sindrom mediastinal cu tuse, disfonie, dispnee de tip obstructiv, edem în pelerină etc., respectiv fenomene subocluzive.

2. Splenomegalia este puțin pronunțată și întâlnită îndeosebi în LAL. Evoluția rapidă a bolii nu permite dezvoltarea unei splenomegalii voluminoase; eventuala constatare a acesteia pune sub semnul întrebării diagnosticul de LA.

3. Afectarea osteo-articulară (prin infiltrația cavității osoase și a periostului) este frecventă, se manifestă prin dureri (uneori intense) localizate în regiunile metafizare ale oaselor lungi, la nivel sternal sau în oasele late; poate fi prezentă impotența funcțională, uneori cu tumefacție inflamatorie și puncte dureroase juxtaarticulare, foarte rar instalându-se deformări osoase. Manifestările osteo-articulare sunt mai frecvente la copii, în forma limfoblastică și pun probleme de diagnostic diferențial cu reumatismul articular acut.

4. Manifestări cutanate și mucoase (mai frecvente în formele de LAM);

- macule, maculo-papule, uneori mici tumori cutanate ("leucemide");
- erupții cutanate pustuloase sau veziculare, cu lichid hemoragic nepurulent, atone, fără tendință la vindecare;

- infiltrația gingivală (mai ales în formele monoblastice).

5. Manifestările meningo-cerebrale pot fi produse ca urmare a infiltrației leucemice (foarte frecventă în formele limfoblastice, cu meningoză leucemică, infiltrație leucoblastică cerebrală și a nervilor periferici), a hemoragiei meningo-cerebrale sau a infecției. Clinic determinările neuro-meningeale sunt asimptomatice în jumătate din cazuri (descoperite doar la puncția lombară de rutină) sau îmbracă un pronunțat polimorfism (sindrom meningean, semne de hipertensiune intracraniană, pareze de tip central, epilepsie jacksoniană etc). **Pot reprezenta o modalitate de debut (mascat) al unei leucemii acute.**

6. Alte manifestări:

- **localizări glandulare:** tumefacția glandelor salivare și lacrimale (sindrom Mikulicz), determinări testiculare, ovariene, mamare;

- **tumefacție renală** (prin infiltrație leucemică renală);

- **manifestări pulmonare:** colecție pleurală, opacități pulmonare micronodulare;

- **manifestări miopericardice:** miocardita și pericardită infiltrative.

Sistemul nervos central, testiculele și rinichii, afectate în procesul leucemic, sunt locuri predilecte unde celulele leucemice se adună în cuiburi, care rămân neinfluențate de tratament (**așa-numitele "sanctuale"**), constituie o sursă de recădere a bolii și reprezintă un factor de prognostic nefavorabil.

Examinări paraclinice

1. Examenul sângelui periferic

- **numărul de leucocite** este de regulă crescut, cel mai adesea în jur de 40-50.000/mm³; uneori ajunge la 100-300.000/mm³, iar alteori există valori mici, chiar subnormale (sub 4.000/mm³, forme leucopenice); 43% din LAL sunt cu număr de leucocite sub 10.000/mm³.

- există o **anemie de tip aplastic**, progresivă; cel mai adesea, în momentul diagnosticului, Hgb este în jurul a 7 g/100 ml, dar sunt și cazuri cu anemie foarte severă (3-4 g/100 ml);

- **trombocitopenia** este progresivă, cel mai adesea 50-70.000/mm³;

- **tabloul sanguin** este hotărâtor; frotiul este dominat de elemente **blastice** foarte tinere și atipice, cu nucleu nematurat, cu mitoze, cu nucleoli numeroși și/sau monstroși, cu citoplasmă bazofilă, uneori cu granulații nediferențiate azurofile grosolane, uneori sub forma de **bastonașe Auer**, asincronism de maturație nucleu-citoplasmatică. Aproape toate elementele nucleate din sânge sunt de acest tip; se constată foarte puține elemente adulte care prezintă unele semne de degenerare, toxice. Procentul granulocitelor neutrofile este redus (5-25%). Nu există elemente de vârstă intermediară, iar acest "**hiatus leucemicus**" reprezintă un important element de diagnostic (atât pozitiv, cât și în diferențierea de o reacție leucemică sau de o mieloză cronică). Elementele blastice pot aparține seriei limfocitare (limfoblaști în LA limfoblastică) sau seriei mieloidă (în LA non-limfoblastică).

Exemplu de frotiu de sânge periferic într-o LAM

• Blaști	64%	
	PM, MC, MM	← Hiatus leucemic
• Nesegmentate	2%	
• Neutrofile segmentate	23%	
• Bazofile	1%	
• Eozinofile	0%	
• Limfocite	9%	
• Monocite	1%	

2. Mielograma constituie argumentul decisiv al diagnosticului pozitiv (mai ales în formele aleucemice cu absența blaștilor în periferie). Ea permite stabilirea tipului celular de leucemie. **Pentru afirmarea diagnosticului este necesară existența unei infiltrații leucemice de cel puțin 20% blaști.** Se constată o **diminuare a populației medulare normale și substituirea ei cu blaști patologici**; poate fi o **măduvă hipercelulară**, cu aspect monomorf, ca rezultat al infiltrației leucemice, sau **hipoplazică** (celule leucemice dispuse în cuiburi mici). Pot fi observate următoarele aspecte morfologice ale blaștilor leucemici:

- **limfoblaști** - celule mici, cu cromatina nucleară grosolană, cu nucleolii nedistincți și citoplasmă bazofilă negranulară.

- **mieloblaști** - celule de talie mare, nucleu cu formă mai neregulată, structură cromatiniană mai fină și un număr mai mare de nucleoli, citoplasmă granulară, cu prezența de corpi Auer (bastonașe azurofile, patognomice).

- **monoblaști** - celule mari, cu nucleu convoluit sau lobat, cu 1-4 nucleoli, citoplasmă fin granulară.

- **promielociți** - talie celulară mare, abundență a granulațiilor atipice primare și prezența de corpi Mikado (corpi Auer aderenți sau ramificați).

3. Alte investigații

a) - **VSH accelerată; teste de disproteinemie alterate; hiperuricemie** (la începutul bolii sau pe parcursul evoluției acesteia, în urma chimioterapiei). Acidul uric poate precipita în tubii renali, cu risc de insuficiență renală acută.

- variate **perturbări ale hemostazei** (inclusiv CID, hiperfibrinoliză);

b) **investigații bacteriologice** (exudat faringian, hemoculturi, uroculturi etc) necesare pentru tratamentul corect al infecțiilor asociate.

c) **testele imunitare** pot evidenția un deficit imunitar celular și o alterare a testelor de imunitate umorală.

d) **examinări radiologice** pulmonare și osoase.

e) **examenul lichidului cefalorahidian (LCR)** este obligatoriu în formele limfoblastice sau în cazul apariției oricăror manifestări neurologice. Puncția lombară permite și administrarea medicației citostatice intrarahidian.

f) **examenul fundului de ochi** poate depista infiltrate retiniene leucemice, hemoragii retiniene, stază și edem papilar.

Diagnosticul pozitiv al unei LA

Presupune existența a peste 20% blaști în sângele periferic sau în aspiratul de măduvă osoasă. Pe lângă aspectul clinic și investigațiile prezentate, din punct de vedere practic, diagnosticul unei LA se bazează pe 4 categorii de investigații:

1. investigații morfologice

2. investigații citochimice
3. studiul imunofenotipului celular
4. analize citogenetice și moleculare

1. Criterii morfologice în diagnosticul LA

A. LA non-limfoblastice (mieloide)

După vârsta seriei **mieloblastice** afectate de procesul leucemic, sunt cunoscute mai multe subtipuri citologice (M_1 - M_6):

- M_0 = **LA nediferențiată**, nu poate fi diagnosticată morfologic, blaștii sunt negativi pentru mieloperoxidază; poate fi diagnosticată prin imunofenotipare.

- M_1 = **LA mieloblastică**, cu blaști care prezintă semne minime de diferențiere spre seria granulocitară, cu absența semnelor de maturare. Clinic are o evoluție severă, cu dislocarea masivă a măduvei osoase și constituirea unor forme leucopenice sau aleucemice, necesitând adesea, pentru diagnosticare, biopsia medulară.

- M_2 = **LA mieloblasto-promielocitară**, cu parțială maturare la stadiul promielocitar; este forma cea mai frecventă, cu prezența corpiilor Auer. În această formă morfologică se încadrează leucemia acută mieloblastică cu t(8;21). Are prognostic mai bun.

- M_3 = **LA promielocitară** - peste 30% din elemente sunt promielocite hipergranulare, cu marcate atipii morfologice, cu corpi Auer prezenți. Este descrisă și o formă microgranulară. Ca manifestare clinică particulară este sindromul hemoragic foarte sever (prin CID) declanșat de tromboplastina eliberată din granațiile azurofile. Inițial forma cea mai severă de LA, administrarea precoce a acidului trans-retinoic (ATRA) a ameliorat considerabil prognosticul bolii. Pentru diagnostic trebuie efectuat examenul citogenetic, fie prin studiul cariotipului, fie FISH (fluorescence in situ hybridization) pentru t(15;17) sau/și analiza moleculară pentru gena de fuziune PML/RARA.

- M_4 = **LA mieloblasto-monocitară** este o formă comună, clinic cu manifestări cutanate și hipertrofie gingivală (uneori cu caracter necrotico-hemoragic). Testele enzimatiche pentru esteraze nespecifice sunt pozitive, iar nivelul lizozimului urinar și seric este crescut.

- M_5 = **LA monocitară**, în care proliferază numai seria monocitară, iar clinic și serologic este similară cu M_4 . Forma cu eozinofilie (LAM5a) se asociază cu inv(16) și cu un prognostic favorabil.

- M_6 = **LA mielo-eritroblastică** este o dublă proliferare malignă (a celulei stem din care provin seria roșie și cea granulocitară); evoluează în trei faze succesive: predominant eritroblastică (în trecut cunoscută ca sindrom Di Guglielmo); mixtă eritro-mieloblastică; mieloblastică pură. Evoluția este mai severă. Peste 50% din celule sunt eritroblaști; dintre celulele non-eritroide peste 30% sunt mieloblaști.

- M_7 = (**LA megacarioblastică**) poate fi definită doar imunofenotipic, CD42b, CD41a, CD61 pozitiv, mieloperoxidază și negru Sudan negative.

A mai fost descrisă și M_8 (**panmieloza acută**) în care proliferază tumoral toate elementele celulare sușă din măduvă. Este o formă leucopenică, cu evoluție foarte severă.

B. LA limfoblastice

După criteriul morfologic sunt descrise trei subtipuri citologice:

- L_1 = **LA limfoblastică** ce apare îndeosebi la copii și în care elementele sunt de tip **microlimfoblastic, cu morfologie omogenă**; au o rată ridicată de remisiuni terapeutice, peste 95% (LAL tip "low risk" - cu risc scăzut). Limfoblaștii sunt mici (de două ori mărimea unui limfocit normal), cu citoplasmă puțină, cromatina omogenă sau condensată, nucleu incizat sau încolăcit, nucleol rar vizibil.

- L_2 = LA cu elemente de **tip prolimfoblastic, cu mare variabilitate morfologică**; este frecventă la adult și rară la copil; evoluția este mai severă (LAL tip "high risk" - cu risc crescut).

- L₃= LA cu morfologie celulară **foarte omogenă, cu elemente mari** asemănătoare celor observate în limfomul Burkitt (sunt de fapt limfoblaști B); prognosticul este foarte sever (LAL tip "very high risk" - risc foarte crescut).

2. Din punct de vedere **citochimic**, LA mieloblastice prezintă **reacție pozitivă pentru peroxidaze și cu negru Sudan în celulele blastice**. LA acute monoblastice sau mielo-monoblastice prezintă reacție pozitivă pentru **esteraze**, iar **reacția PAS pozitivă** caracterizează LA limfoblastică. Examenul citochimic și-a pierdut din importanță odată cu introducerea tehnicilor de imunofenotipare și de analiză genetică.

3. Utilizarea **anticorpilor monoclonali**, cu ajutorul citometriei în flux, permite imunofenotiparea, adică evidențierea antigenelor caracteristice fiecărui subgrup de LA și ca atare clasificarea lor. Au fost depistate, totodată, **forme biclonale sau bifenotipice** de LA, ca și **infidelitatea de linie** a unor LA. Recent, acești din urmă termeni au fost înlocuiți cu cel de **LA mixtă**. Prin aplicarea tehnicilor de **identificare a receptorilor imunologici de membrană** (cu ajutorul anticorpilor monoclonali) s-a evidențiat faptul că LA limfoblastice pot avea ca substrat proliferarea de celule de tip T, B sau "null" (lipsite de markerii specifici de tip T sau B).

4. **Analiza citogenetică și moleculară** stă la baza **clasificării actuale OMS a leucemiilor acute** (tabel nr V). Pot fi evidențiate o serie de anomalii genetice, unele patognomonice, cum este t(15;17) din LA promielocitară. Se consideră important a se analiza cel puțin patru gene: (1) **bc_r-abl**, pentru excluderea unei leucemii mielode cronice care debutează cu puseu blastic, (2) **PML-RAR alfa** pentru excluderea unei leucemii promielocitare microgranulare, nerecunoscută morfologic, (3) **FLT3** și (4) **NPM1**, acestea din urmă având importanță prognostică și implicit pentru indicația de tratament (transplant).

Este utilă, de asemenea, **tipizarea HLA**, pentru căutarea unui donator compatibil pentru un eventual transplant de celule stem după obținerea remisiunii complete. De asemenea se testează **serologia virală**, iar în caz de status CMV (citomegalovirus) negativ pacientul va fi transfuzat doar cu produse sanguine negative pentru infecția CMV.

Tabel nr. VII. Clasificarea OMS (2008) a leucemiilor acute

Acute myeloid leukemia and related neoplasms

Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*

AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*

APL with t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*

AML with t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*

AML with t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*

AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*

AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*

Provisional entity: AML with mutated NPM1

Provisional entity: AML with mutated CEBPA

Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

Acute myeloid leukemia, not otherwise specified

AML with minimal differentiation

AML without maturation

AML with maturation

Acute myelomonocytic leukemia

Acute monoblastic/monocytic leukemia

Acute erythroid leukemia

Pure erythroid leukemia

Erythroleukemia, erythroid/myeloid

Acute megakaryoblastic leukemia

Acute basophilic leukemia
 Acute panmyelosis with myelofibrosis
 Myeloid sarcoma
 Myeloid proliferations related to Down syndrome
 Transient abnormal myelopoiesis
 Myeloid leukemia associated with Down syndrome
 Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

Acute leukemias of ambiguous lineage

Acute undifferentiated leukemia
 Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*
 Mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23); *MLL* rearranged
 Mixed phenotype acute leukemia, B-myeloid, NOS
 Mixed phenotype acute leukemia, T-myeloid, NOS
Provisional entity: natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

B lymphoblastic leukemia/lymphoma

B lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
 B lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
 B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*
 B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23); *MLL* rearranged
 B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13;q22) *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*
 B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
 B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
 B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31;q32) *IL3-IGH*
 B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*

T lymphoblastic leukemia/lymphoma

Dianosticul de leucemie acută poate fi precizat în formele cu anomalii citogenetice recurente chiar dacă procentul de blaști din măduvă este sub 20%.

În concluzie: aspectul morfologic al celulelor, particularitățile lor citochimice și citoenzimatice, fenotipizarea suprafeței celulare (precizarea markerilor imunologici), precum și lărgirea investigațiilor cu explorări citogenetice și moleculare (uneori cu semnificație diagnostică și prognostică) dovedesc, așadar, **marea heterogenitate a leucemiilor.** *Această heterogenitate ține de diversitatea de stadii din cursul procesului de diferențiere și maturare a celulelor progenitoare, pe care le poate afecta stimulul leucemic.*

Diagnosticul de LA este sugerat de semnele unei **hematopoieze ineficiente** (anemie, sindrom hemoragic trombocitar sau sindrom infecțios) asociate celor de **proliferație și infiltrație blastică** în organele limfatice sau nelimfatice. Confirmarea este adusă de examenul țesutului medular (proliferație de cel puțin **20%** de blaști atipici, dislocarea măduvei osoase normale) și frecvent de examenul sângelui periferic (descărcarea aceluiași celule blastice atipice în sângele periferic). Examenul citogenetic și molecular precizează diagnosticul.

Dificultățile de diagnostic pozitiv apar în: **leucemiile aleucemice** cu măduvă hipoplazică sau aplazică; în **leucemiile de tip "smoldering" sau "low percentage"** (cu blaști leucemici în cuiburi restrânse; necesită cercetarea concentratului leucocitar, biopsie medulară și urmărire atentă în timp a evoluției bolnavului); și în **formele "ușoare", oligosimptomatice** (manifestate doar cu angine banale sau "stări gripale"); necesită întotdeauna control hematologic).

Diagnosticul diferențial al LA

1. **reacțiile leucemoide** din unele stări infecțioase, septice sau paraneoplazice, în care există o hiperleucocitoză (15- 40.000./mmc) și o moderată deviere spre stânga în sângele periferic, cu apariția unui procentaj redus de metamielocite sau chiar mielocite. Nu apar însă niciodată mieloblaști, lipsește hiatusul leucemic și nu este afectată hematopoieza generală (fără anemie și trombocitopenie).

2. **mononucleoza infecțioasă și limfocitozele infecțioase virotice** (evoluând cu febră, angină, adeno- și hepato-splenomegalie). Starea generală bună, absența

hemoragiilor, neutropeniei și trombocitopeniei, polimorfismul celulelor anormale mononucleare, conservarea seriilor normale în măduva osoasă și evidențierea anticopilor heterofili serici (testul Paul Bunnell) elimină supoziția de LA.

3. **anemia aplastică** (în care sunt, de asemenea, prezente sindroamele anemic, infecțios și hemoragipar) este diferențiată de LA prin lipsa blastozei în sângele periferic, aspect "deșertic" al măduvei osoase cu zone de transformare grasă și lipsa celulelor patologice în focarele medulare; unele cazuri de anemie aplastică se pot vindeca, pe când în LA evoluția este totdeauna fatală.

4. **sindroamele mielodisplazice** ("stări preleucemice") în care pancitopenia din sângele periferic este însoțită de o măduvă osoasă bogată, hipercelulară, cu aspecte de pronunțată "dismielopoieză", iar în cazul în care sunt prezenți blaști, procentul acestora nu depășește niciodată 20%; un număr de cazuri evoluează, în timp, spre leucemie acută.

5. **prezența manifestărilor "reumatice"** impune diagnosticul diferențial cu **reumatismul articular la debut**. Prezența sindromului hemoragipar (chiar frust), a neutro- și trombocitopeniei sugerează o LA și impune un examen hematologic țintit (mielograma).

6. **stadiul de transformare blastică a leucemiei granulocitare cronice** reprezintă de fapt o LA care încheie evoluția de mai mulți ani a acestei boli. Clinic se constată o splenomegalie voluminoasă, iar în formula leucocitară lipsește hiatusul leucemic (există un procentaj oarecare de elemente medulare intermediare).

Evoluție

În absența tratamentului, evoluția LA este constant fatală într-un interval de timp de ordinul săptămânilor sau lunilor (2-3 luni). În unele cazuri, decesul se poate produce foarte repede (în câteva zile) prin hemoragii cerebrale. Alteori evoluția spontană poate fi prelungită mai multe luni. Cu mijloacele actuale de tratament se pot obține remisiuni clinice complete în peste 95% din cazurile de **LA limfoblastice**, mai mult de jumătate din bolnavi supraviețuind peste 5 ani de zile (vindecări aparente, mai ales la copii). În **LA non-limfoblastice** procentul remisiunilor complete este mai scăzut (50-70% din cazuri), iar 20-40% din bolnavi supraviețuiesc peste 5 ani de zile.

Factori de prognostic nefavorabili sunt:

a) pentru LAL: vârsta sub 2 ani și cea peste 10-12 ani, sexul masculin ("sanctuarele" testiculare), adenopatia mediastinală, determinările în SNC și testiculare, numărul leucocitar mare, subgrupul L₃, tipul imunologic cu celule T și cu celule B mature. Factori de prognostic nefavorabil în LAL la adulți: vârsta între 30 și 50 de ani, leucocitoza egală sau peste 25.000 (peste 50.000 pentru T), anomalii citogenetice: t(1;19), t(9;22), t(4;11) sau alte anomalii ale 11q23. Factorii de prognostic permit stratificarea pacienților în funcție de risc

b) pentru LAM: leucocitoza peste 100.000/mm³, trombocitopenia, atingerea meningiană inițială, hipertrofia gingivală, sindromul CID, absența răspunsului inițial la terapie. Au prognostic prost: vârstele extreme, leucemiile secundare, M0, M5, M6, M7

În final însă, toate cazurile sfârșesc prin **complicații hemoragice sau infecțioase**. Pot apare și **complicații metabolice** (nefropatia urică, favorizată și de tratamentul cu citostatice) sau legate de **reacțiile adverse medicamentoase** (a se vedea la capitolul referitor la citostatice).

Tratament

Obiectivul tratamentului LA este eradicarea celulelor precursorare leucemice și a progenitorilor lor, cu conservarea concomitentă a progenitorilor normali.

Mijloacele terapeutice actuale urmăresc:

1. îndepărtarea riscului vital imediat creat de complicațiile majore ale bolii (terapia de susținere);
2. reducerea masei de celule leucemice până la obținerea remisiunii complete (terapia de inducție a remisiunii complete);
3. prevenirea recăderilor (terapia de întreținere a remisiei complete);

4. eradicarea populației leucemice reziduale (după terapia citostatică), prin stimularea nespecifică a reactivității neoplazice a organismului (imunoterapia).

1. Măsurile generale și terapia de susținere:

a) izolarea bolnavului și evitarea contactelor infectante; alimentație echilibrată, cu evitarea legumelor și fructelor proaspete; sterilizarea florei intestinale cu antibiotice din grupul chinolonelor (este controversată deoarece se pot selecta tulpini rezistente)

b) montarea unui cateter venos central cu scopul de a avea o linie venoasă sigură pentru administrarea chimioterapiei, medicației și nutriției parenterale, transfuziilor cu produse de sânge, dar și recoltării de sânge pentru analize

c) înainte de orice intervenție terapeutică, la pacienții eligibili, se va recolta sânge pentru tipizarea HLA în vederea transplantului de celule stem ca tratament de consolidare

d) reanimarea hematologică (terapia de susținere) indicată în infecție, trombocitopenie severă (sub 20.000/mm³), leucocitoză forte (peste 100.000/mm³), anemia accentuată (Hgb sub 8 g%), hiperuricemie, CID.

Infecția va fi tratată de urgență prin asocieri antibiotice cu spectru larg (Gentamicină+Cefalosporină+Carbencilină), la nevoie antifungice (febră peste 38 grade care nu cedează după 72 de ore de tratament antibiotic). Se va recurge la antibioterapie țintită conform rezultatelor oferite de antibiogramă și culturi.

Transfuziile sau masă eritocitară vor corecta anemia. **Hiperleucocitoza și hiperuricemia** (cu risc de hemoragie cerebrală, respectiv de insuficiență renală) necesită hidratare adecvată (diureza peste 1.500 ml/24 ore), alcalinizarea urinei (bicarbonat de sodiu) și administrare de Allopurinol (Milurit, 400-600 mg/zi).

A. Tratamentul LAM

Tratamentul de inducție

Daunorubicin 45-60mg/m²/zi sau Idarubicină 12mg/m²/zi, zilele 1-3 iv asociat cu citozin-arabinozidă (Cytosar, ARA-C) 100-200mg/m²/zi pev continuă zilele 1-7. 60-85% din pacienți obțin remisiunea completă. Remisiunea completă: neutrofile peste 1500, trombocite peste 100.000, măduvă cu celularitate de cel puțin 20% cu mai puțin de 5% blasti, fără corpi Auer și fără focare extramedulare timp de 4 săptămâni. Durata medie a remisiunii este de 8-12 luni, fără alt tratament. După obținerea remisiunii se administrează tratament de consolidare (chimioterapie în doză mare sau transplant medular de la donator înrudit).

Tratament de consolidare (sau intensificare a remisiunii) în LAM: Cytosar 3g/m² la fiecare 12 ore pentru 4-12 administrări asociat cu antraciclină, mitoxantronă sau amsacrine. Supraviețuirea de lungă durată (echivalentă uneori cu vindecarea) este în jur de 20% cu consolidare cu doză mare de Cytosar și dublă (40%) la pacienții la care se face consolidare cu transplant de celule stem. Diferența nu este atât de mare dacă se are în vedere că, de obicei, pentru transplant sunt selectați pacienți tineri, cu evoluție mai bună. Decizia trebuie luată individual, în funcție de factorii de prognostic genetici și moleculari, de accesibilitatea la transplant, de existența unui donator compatibil, comorbidități, dar nu în ultimul rând și de dorința pacientului.

Transplantul de celule stem se poate efectua și la pacienți în a doua sau a treia remisie sau la pacienți fără remisiune, dar rezultatele sunt mai slabe. Este un tratament de consolidare al remisiunii deja obținute sau poate transforma o remisiune parțială într-una completă.

Tratamentul de menținere nu are același efect ca în LAL, nu s-a dovedit să fie util, nu prelungeste supraviețuirea. Se acceptă totuși că administrarea de Cytosar doză mare, 2-3g/mp, 4-6 administrări la 12 ore interval, cel puțin un ciclu, prelungeste supraviețuirea.

Tratamentul formelor speciale:

La vârstnici: persoane peste 60-70 de ani, cu boli asociate: chimioterapie cu Cytosar și Farmarubicin în doze mai reduse sau doar Cytosar subcutanat 2x30mg/zi 10-15 zile pe lună

Se poate asocia tratament cu anticorpi monoclonali Mylotarg (anti CD33). Un procent de 30-50% dintre pacienți vor obține remisiunea, cu o rată a mortalității de 15-20% la tratamentul de inducție.

La gravide: în formele cu hiperleucocitoză este indicată efectuarea aferezei; se pot administra produse sanguine la fel ca și la restul pacienților; chimioterapia, datorită potențialului cert teratogen, trebuie evitată cel puțin în primul trimestru al sarcinii. Efectul mutagen este diferit pentru diferite chimioterapice. O altă soluție este întreruperea sarcinii și administrarea tratamentului standard.

LAM secundare (la chimoterapie anterioară): tratamentul este identic, însă doar o minoritate dintre pacienți obțin remisiunea, iar supraviețuirea este sub un an.

Tratamentul recăderilor și al formelor refractare:

La recădere se poate administra același protocol sau un protocol care utilizează citostatice diferite de cele folosite inițial. Pacienții pot fi transplantați, dar rezultatele sunt mai slabe decât atunci când se efectuează la pacienți în remisiune, cu boală chimiosensibilă.

Tratamentul leucemiei promielocitare: este forma caracterizată de prezența translocăției t(15;17). Profilaxia și tratamentul manifestărilor hemoragice se face cu concentrat trombocitar și plasmă proaspătă congelată. Tratamentul de inducție se face cu **acid retinoic** 45 mg/m²/zi oral, asociat cu antracilină (idarubicin 12mg/m²/zi), ziua 2, 4, 6 și 8, (Cytosar doar la cei cu risc crescut). Inducția este urmată de consolidare (3 cicluri lunare), scopul tratamentului fiind obținerea remisiunii complete moleculare la sfârșitul consolidării. Tratamentul de menținere cu acid retinoic, metotrexat și Puri-nethol se face timp de 2 ani. Pentru recăderi și pentru pacienți rezistenți la acid retinoic se poate recurge la tratament cu **trioxid de arsen**. Doza este de 0,15mg/kgc/zi pev timp de 2 ore zilnic, până la remisiune, timp de maximum 60 de zile. Consolidarea se administrează doar 5 zile pe săptămână, timp de 25 de doze.

B. Tratamentul LAL

Doar tratamentul specific, citostatic este diferit față de LAM, măsurile generale și tratamentul suportiv fiind similare. Protocoalele pentru adulți, deși sunt tot mai agresive, mai apropiate de cele aplicate la copii, dau rezultate slabe. Se consideră că LAL la adult este o altă boală decât LAL la copil datorită cariotipului anormal asociat. Nu există LAL cu risc scăzut la adult (doar risc standard, crescut și foarte crescut). În general rata remisiunii complete este mare, 85%, dar majoritatea pacienților recad, tocmai datorită modificărilor citogenetice.

Inducția se face cu vincristin 1,4 mg/m²/z ziua 1, 8, 15 și 22, daunorubicin 45mg/m²/zi ziua 1, 8, 15 și 22, prednison 60mg/zi ziua 1-28, la care se asociază asparaginază și uneori ciclofosamidă. Pentru **consolidare** se administrează asocieri de metotrexat în doză mare și ARA-C în doză mare. Se folosește, de asemenea, 6-mercatopurina (Puri-nethol), atât la consolidare cât și ca **tratament de menținere**.

Se face **profilaxia recăderilor în SNC** în felul următor: se face prima administrare de metotrexat 15 mg intratecal și se recoltează LCR. Dacă lichidul este negativ pentru blaști se continuă protocolul cu administrări profilactice numai de metotrexat. Dacă analiza LCR este pozitivă se continuă cu administrare triplă de metotrexat 15 mg, Cytosar 40mg și dexametazon 4 mg. În determinările meningiene și cerebrale se poate administra citozin-arabinozidă sub formă liposomală (preparatul DepoCyte^R) la intervale de 21 de zile.

O treime din LAL la adult asociază gena de fuziune **bcl-abl minor (190kD)**, diferită de cea din leucemia mieloidă cronică. De aceea se face analiza citogenetică și moleculară pentru această mutație în momentul diagnosticului și se face, simultan cu chimoterapia, tratament cu **imatinib mesilat (Glivec^R)** 400mg/zi, un inhibitor neselectiv de tirozin-kinază. Pacienții tineri vor fi tratați cu un protocol de inducție a remisiunii pentru pacienți cu risc foarte înalt, simultan cu administrare de Glivec. După obținerea remisiunii se va face **transplant allogen** de la donator înrudit sau neînrudit. În acest mod pot fi vindecați 35-50% dintre pacienți. La pacienții mai în vârstă, fără donator înrudit nu este indicat transplantul de

la donator neînrudit și se continuă protocolul standard de chimioterapie. Tratamentul cu Glivec se va continua nedefinit, la fel ca în leucemia mieloidă cronică.

V. SINDROAMELE MIELODISPLAZICE

Caracterizare

Sindroamele mielodisplazice (SMD) sunt **boli clonale ale celulei stem pluripotente** caracterizate prin apariția unei **pancitopenii** în sângele periferic și printr-o **măduvă osoasă hipercelulară**. Clinic este vorba despre o insuficiență medulară, iar morfologic de prezența unor modificări displazice în una sau mai multe linii celulare în măduva osoasă sau în sângele periferic. Existența unui apoptos crescut, în ciuda unei proliferații celulare accelerate, duce la discrepanța dintre măduva hipercelulară și citopenia din sângele periferic.

Majoritatea pacienților au modificări genetice, dar incidența acestora depinde de metoda de diagnostic utilizată, examenul citogenetic standard fiind mai puțin sensibil decât FISH (fluorescence in situ hybridization).

În populația generală incidența SMD este de 5 cazuri la 100000 de persoane, dar crește la 50-60 la 100000 peste vârsta de 70 de ani, fiind practic una dintre cele mai frecvente afecțiuni hematologice.

Etiopatogenie

SMD își au originea în una sau mai multe **mutații** (prin derepresie de oncogene) ce au loc într-un precursor tânăr al unei celule hematopoietice, sub influența aceluiași **factori etiopatogenetici** ca în cazul leucemiilor. În afară de **factorii de mediu și/sau iatrogeni**, sunt implicați diverși **factori de creștere celulară**, în prezența unor **pronunțate disfuncții imunitare și a unor importante modificări ale micromediului celular din măduva osoasă**.

În toate SMD **clona patologică se expansionează progresiv**. În funcție de instabilitatea acesteia, apar **anomalii cromosomiale adiționale**. Leucemia acută reprezintă cea mai gravă consecință a mutațiilor somatice secvenționale. **Incidența SMD** este în creștere, îndeosebi la persoanele în vârstă (**SMD primare**). Constatarea unei mielodisplazii sub vârsta de 40 de ani trebuie să atragă atenția mai degrabă înspre debutul unei leucemii sau înspre **SMD secundare** (induse de factori mutageni: diverse substanțe chimice, citostatice alkilante sau inhibitori de topoisomereză II, radiații etc.).

Sub termenul de SMD sunt grupate boli idiopatice dar și boli secundare de obicei terapiei anterioare cu agenți alchilanți, radioterapiei sau asocierii celor două. O minoritate dintre formele idiopatice pot fi precedate de anemie aplastică sau hemoglobinurie paroxistică nocturnă. Formele secundare au un prognostic mult mai prost, cu evoluție mai rapidă spre LAM și supraviețuire medie sub 12 luni. SMD secundare tratamentului cu agenți alchilanți sau radioterapiei apar la interval mare, uneori de 10 ani. Cele datorate tratamentului cu inhibitori de topoisomereză pot apărea și după un interval de numai 6 luni. Aproximativ o treime din cazurile de sindrom mielodisplazic la adult sunt secundare. 95% au anomalii citogenetice (spre deosebire de 50% în cazurile primare, idiopatice).

Patogenie

Clona displazică are anomalii **intrinseci, genetice** (ale cromozomilor, ale ADN-ului, cu alterarea succesiunii normale a nucleotidelor, de obicei prin pierdere de material genetic=deleții) sau **epigenetice** (hipermetilarea ADN sau acetilarea histonelor). Acestea determină anomalii ale apoptozei (moartea celulară programată). Celula stem malignă este caracterizată printr-un potențial de proliferare crescut, dar și printr-o apoptoză accelerată, ceea ce duce la o maturare ineficientă, cu o măduvă osoasă bogată și cu citopenie în

sângele periferic. Apoptoza este mai pronunțată în stadiile timpurii ale SMD fiind susținută de producerea unor citokine inflamatorii. SMD apar ca urmare a unui proces desfășurat în trepte. Micromediul medular este implicat în patogeneza SMD prin eliberarea de factor vascular endotelial de creștere (VEGF) care stimulează apoptoza prin intermediul variatelor citokine și crește multiplicarea celulelor stem leucemice. Răspunsul imun celular mediat de limfocitele T este implicat în SMD care apar la tineri și care evoluează cu măduvă osoasă hipocelulară.

Clasificare

Noua clasificare OMS (2008) a SMD, înlocuiește vechea clasificare Franco-Americană-Britanică (FAB). În clasificarea FAB erau cuprinse: anemia refractară (AR), AR cu sideroblaști inelari (ARSI), AR cu exces de blaști (AREB), AREB în transformare și leucemia

Tabel nr. VIII . Clasificarea OMS a SMD (2008) și caracteristicile acestora

Tipul de SMD	Sânge periferic	Măduvă osoasă
Citopenie refractară cu displazie uniliniară: Anemie refractară Neutropenie refractară Trombocitopenie refractară	unicitopenie sau bicitopenie blaști absenți sau rari (< 1%)	displazie uniliniară (≥10% din celulele unei linii); < 5% blaști < 15% sideroblaști inelari
Citopenie refractară cu displazie multiliniară	citopenie(i); blaști absenți sau rari (< 1%) corpi Auer absenți; < 1 x 10 ⁹ /L monocite	displazie în ≥10% din celule în ≥ două linii mieloidă; < 5% blaști; corpi Auer absenți; ± 15% sideroblaști inelari
ARSI	anemie blaști absenți	≥ 15% sideroblaști inelari < 5% blaști displazie eritroidă
AREB-1	citopenie; < 5% blaști; corpi Auer absenți; < 1 x 10 ⁹ /L monocite	displazie uni- sau multiliniară 5-9% blaști corpi Auer absenți
AREB-2	citopenie; 5 - 19% blaști; corpi Auer ±; < 1 x 10 ⁹ /L monocite	displazie uni- sau multiliniară 10-19% blaști corpi Auer ±
SMD neclasificat	citopenie; < 1% blaști	displazie neechivocă în < 10% din celulele unei sau mai multor linii, acompaniată de anomalii citogenetice; < 5% blaști
SMD cu del (5q) izolată	anemie, trombocite normale sau crescute, blaști absenți sau rari (< 1%)	megacariocite normale sau crescute cu nuclei hipolobați; del (5q) izolată; corpi Auer absenți

mielomonocitară cronică. Cea mai importantă modificare este coborârea pragului de diagnostic pentru leucemia acută mieloblastică de la 30 la 20% și, ca atare, RAEB-t a fost trecută în cadrul leucemiilor acute.

Sindromul 5q-

Este definit de prezența izolată a deleției interstițiale a brațului lung a cromozomului 5, fără alte modificări citogenetice asociate. Are un risc scăzut de evoluție spre LAM, iar supraviețuirea este în jur de 9-10 ani atunci când procentul de blaști din măduvă este sub 5%. Majoritatea cazurilor se încadrează în AR. Se caracterizează prin anemie macrocitară, cu trombocitoză, leucopenia ușoară și megacariocite mononucleare în măduvă. Numărul de precursori eritroizi este foarte scăzut (1-2% în măduvă). Predomină pacienții vârstnici, de sex feminin.

SMD hipoplazice

Reprezintă o minoritate de SMD Care evoluează cu măduvă osoasă hipocelulară. În patogeneza acestor SMD cu insuficiență medulară este implicat un mecanism imun mediat de limfocitele T. Acestea pot să răspundă la tratamentul cu globulină anti-timocitară sau cu ciclosporină.

Neoplaziile mielodisplazice/mieloproliferative (SMD/NMP)

Sunt reprezentate de următoarele entități:

- Leucemia mielomonocitară cronică (LMMoC)
- Leucemia mieloidă cronică atipică, BCR-ABL1 negativă
- Leucemia mielomonocitară juvenilă
- Neoplazmele mielodisplazice/mieloproliferative neclasificabile
- *Entitate provizorie: anemia refractară cu sideroblaști inelari și trombocitoză*

LMMoC în clasificarea FAB necesită un număr de monocite mai mare de 1000/μL cu displazie trilineară. OMS clasifică LMMC în două posibilități: **LMMC juvenilă** (apare la copii de vârstă mică) și **proliferativă**, ca **SMD/NMP**, are mai mult de 13,000/μL monocite plus splenomegalie. LMMoC ca SMD este limitată la monocitoză sub 13,000/μL, cu displazie trilineară. Procentul de blaști poate fi sub sau peste 5% dar întotdeauna sub 20%. Nu există diferențe de supraviețuire între cele două forme de la adult, proliferativă sau displazică.

Diagnosticul SMD

Diagnosticul pozitiv se pune pe baza simptomatologiei clinice și de laborator, a aspectelor de mielodisplazie și este confirmat prin evidențierea unor modificări specifice. Vârsta medie la diagnostic este de 70 de ani. Cea mai frecventă formă de prezentare este citopenia, de multe ori pacienții fiind asimptomatici.

Pentru diagnosticul SMD, la fel ca în leucemiile acute, sunt recomandate următoarele examinări: examinarea frotiului de sânge periferic și de aspirat medular cu colorație Giemsa, examinarea biopsiei osteomedulare, citochimie (peroxidaza – se poate efectua prin citometrie de flux, esteraza), imunofenotipare, examen citogenetic din măduvă (dacă măduva nu este disponibilă se poate face FISH din celule în interfază din sângele periferic) și analiza moleculară.

1. Simptomatologie. Pacienții au în general simptome legate de anemie (paloare, dispnee) și doar 10% au infecții (deși 60% au neutropenie). Infecțiile sunt mai frecvent bacteriene și rareori virale sau fungice. Deseori febra poate fi absentă și este prezentă doar indispoziția, slăbiciunea. Pacienții cu trombocitopenie pot avea echimoze și, uneori, splenomegalie (neobișnuită în mielodisplazie, fiind întâlnită doar în 10 dintre cazuri). 60% dintre pacienți au numărul de trombocite sub 150.000/mm³. Trombocitopenia izolată apare la doar 5% dintre pacienți.

În RA, RARS evoluția anemiei este cronică, sindromul infecțios și hemoragic putând lipsi ani de zile. În RAEB simptomatologia este mai bogată și numai studiul măduvei osoase poate face, în unele cazuri, deosebirea de o leucemie acută (blaști sub 20%) sau de o anemie aplastică (măduva hipercelulară, dismielopoieza).

CMMoL este însoțită de splenomegalie pronunțată și, spre deosebire de celelalte subtipuri de SMD, evoluează cu un număr leucocitar crescut (granulocitopoieza este de regulă eficientă și numai eritropoieza și trombocitopoieza sunt ineficiente) și monocitoză peste 1.000/mm³.

Criteriile de diagnostic al fiecărui subtip sunt prezentate în tabelul . Studiul frotiului periferic și al măduvei osoase vor permite (în funcție de procentul blaștilor și al sideroblaștilor inelari) încadrarea în unul din subtipurile de SMD. Pentru diagnosticul CMMoL este necesară prezența a cel puțin 1.000 monocite pe mm³ în sângele periferic.

De remarcat că **procentul blaștilor este întotdeauna sub 20 (depășirea acestei limite încadrează boala într-o leucemie acută).**

2. Dismielopoieza. La **examenul măduvei osoase**, de obicei hipercelulare, sunt prezente modificări displazice pe cele trei serii celulare. O hematopoieză ineficientă (pronunțate anomalii morfologice) în prezența unei **măduve hipercelulare**, a unei **pancitopenii periferice** și a elementelor sanguine mature disfuncționale, reprezintă elementul diagnostic definitiv.

Anomaliile morfologice cele mai importante sunt:

- **pentru seria eritrocitară:** anizo-poikilocitoză, policromazie, normoblaști, reticulocitopenie (sângele periferic); în măduvă: hiperplazie eritroidă, megaloblaști, multinuclearitate, vacuole citoplasmice, sideroblaști inelari.

- **pentru seria leucocitară:** neutrofile hipo-sau agranulare, forme hipergranulare, celule uni- sau bilobate (Pelger), neutrofile hipersegmentate, monocitoză (în sângele periferic); în măduvă: hipogranularitatea celulelor leucocitare, apariția de blaști cu citoplasmă agranulară.

- **pentru seria megacariocitară:** plachete agranulare sau gigante, fragmente de megacariocite (în sângele periferic); în măduvă: micro- sau megacariocite, cu nucleu multiplu rotunzi, megacarioblaști.

Dismielopoieza poate fi manifestată pe una, două sau pe toate cele trei serii celulare.

Analiza citogenetică. În SMD cele mai frecvente anomalii citogenetice sunt delețiunile cromosomiale și afectează brațul lung al cromozomilor 5, 7, 20 și 11 și 13 . Mai pot să apară monosomii, trisomii.

Diagnostic diferențial

SMD este un diagnostic de excludere. Uneori diagnosticul nu poate fi precizat imediat și este nevoie de dozarea unor vitamine, de probă terapeutică (de exemplu cu vitamina B12) sau de o perioadă de observare. Trebuie diferențiat de anemia care apare în:

- anemiile megaloblastice (deficitul de vitamina B12, de acid folic)
- anemiile congenitale diseritropoietice;
- anemiile sideroblastice secundare (intoxicații - plumb, neoplazii, boli autoimune);
- hipersplenismul;
- intoxicația alcoolică (produce modificări îndeosebi pe seria roșie);
- boli autoimune;
- regenerările medulare după chimioterapie.
- expunerea la unele antibiotice (modificările sunt tranzitorii)
- infecții (HIV)
- boli inflamatorii , boli hepatice, cancer
- anemia aplastică
- mielofibroza

Evoluție și prognostic

Deși SMD este privit ca o "stare preleucemică", evoluția este diferită în funcție de formele acestuia. Ceva mai puțin de o treime dintre pacienți decedează datorită infecțiilor, aproximativ o treime prin transformare în LAM, iar restul datorită comorbidităților legate de

vârsta înaintată. Evoluția se face din formele de RA, RARS sau CMML spre RAEB sau o LAM.

Prognosticul poate fi apreciat prin utilizarea **Sistemului Scorului Prognostic Internațional (IPSS)** care acordă puncte pentru anumite date (tabelul VIII):

Tabelul nr.IX. IPSS și prognosticul SMD

Variabila de prognostic	0 puncte	0.5 puncte	1 punct	1.5 puncte	2 puncte
% de blaști din MO	<5	5-10	–	11-20	21-30
Cariotip*	favorabil	intermediar	nefavorabil	–	–
citopenii	0 sau 1	2 sau 3	–	–	–

*Favorabil: fără anomalii (46,XX or 46,XY), -Y, del(5q), del(20q); intermediar: prezența de alte anomalii, ca trisomia 8 (+8); nefavorabil: complex (3 anomalii sau anomalii ale cr 7 [7q- or -7]).

În funcție de punctajul IPSS se pot stabili **nivele de risc** (scăzut, intermediar sau crescut) care se corelează cu supraviețuirea medie a bolnavilor :

1. risc scăzut (0 puncte) : 5,7 ani ;
2. risc intermediar – 1 (0,5 – 1 punct) : 3,5 ani ;
3. risc intermediar – 2 (1,5 – 2 puncte) : 1,2 ani ;
4. risc crescut ($\geq 2,5$ puncte): 0,4 ani.

Modelele evolutive sunt:

1. o creștere gradată a procentului de blaști în măduva osoasă asociată cu accentuarea pancitopeniei; într-un număr de cazuri se ajunge la transformarea în LA;
2. apariția în scurt timp a unei LA, după o evoluție relativ stabilă a bolii; LA poate apare oricând după diagnosticarea SMD;
3. evoluție blândă, stabilă (uneori chiar 10 ani de zile) fără creșterea procentului de blaști în măduvă. Aceasta se întâmplă în RA, RARS, dar și în unele forme de CMMoL.

Progresia într-o LA și supraviețuirea medie în SMD sunt prezentate în tabelul IX.

Tabelul nr. X. Progresia bolii și supraviețuirea în SMD

Subtipul SMD	Progresia în LA (%)	Supraviețuire medie (luni)
RARS	10	70
RA	15	65
CMMoL	30	10
RAEB	40	10

Tratament

Principii de tratament:

1. Nerecurgerea la tratament cât timp boala este clinic asimptomatică (observare)
2. În SMD simptomatic se face tratament substitutiv, tratament cu stimulatori de colonii granulocito-monocitare (GM-CSF).
3. În SMD evolutiv (cu exces de blaști): chimioterapie + G-CSF.

Deseori pacienții sunt tratați cu acid folic și vitamina B12, datorită modificărilor megaloblastice care pot fi prezente la examinarea aspiratului de măduvă osoasă. Alții sunt

tratați cu preparate cortizonice pentru trombocitopenie, pentru stimularea eritropoiezei sau chiar pentru o eventuală hemoliză. La alții se administrează vitamina B₆. Toate aceste medicamente pot fi administrate pentru o perioadă scurtă, până la 2-3 luni, diagnosticul de SMD fiind, cum s-a mai menționat, unul de excludere. Atunci când diagnosticul este însă cert, tratamentul cu aceste medicamente este considerat o greșeală (corticoterapia crește rata infecțiilor), sau este cel puțin inutil.

1. Tratament suportiv. Când devin simptomatici, majoritatea pacienților vor fi tratați cu **transfuzii regulate cu concentrat eritrocitar** asociate cu **tratament chelator cu fier**. Transfuziile se administrează pentru menținerea unei valori a hemoglobinei de aproximativ 9-10 g/dL. Necesarul de transfuzie este diferit de la un pacient la altul.

Tratamentul chelator cu fier se începe atunci când feritina crește peste 1000ng/mL sau când se depășește un număr de 20 de unități de concentrat eritrocitar transfuzate. Sunt folosite trei medicamente chelatoare de fier: (1) desferioxamina (Desferal), se administrează de mai mult de 30 de ani, este eficientă, dar necesită administrare subcutanată prelungită, fapt care reduce complianța; (2) deferiprone; (3) deferasirox (Exjade), se administrează oral în doză de 20mg/kg/zi și este cel puțin la fel de eficient ca și Desferal, este recent introdus, este relativ scump.

Sub denumirea de “cel mai bun tratament suportiv” sunt grupate administrarea regulată de transfuzii, tratamentul infecțiilor cu antibiotic și administrarea de G-CSF la pacienții neutropenici cu infecții.

La unii pacienți se poate încerca stimularea eritropoiezei cu **eritropoietină** (eritropoietină alfa sau beta sau darbepoietina alfa). Tratamentul este eficient la cei cu eritropoietina endogenă scăzută sau în limite normale. Asocierea de G-CSF poate determina un răspuns la pacienți care nu au reacționat la administrarea de eritropoietină administrată singură. Răspunsul poate fi apreciat prin creșterea valorilor hemoglobinei, reducerea necesarului de transfuzii sau chiar independența de transfuzii.

2. La acest tratament se pot asocia unul din următoarele regimuri terapeutice:

- (1) doze mici de **ARA-C**, 20mg/m² zilnic, subcutanat 14 zile, cicluri de 28-42 de zile;
- (2) **chimioterapie 7+3**, la fel ca în leucemia acută, cu administrare de cytarabină 100-200mg/m²/zi, perfuzie continuă 7 zile asociată cu antraciclină în zilele 1-3;
- (3) **agenți demetilanti**; inhibitorii hipermetilării ADN, aprobați pentru tratamentul tuturor formelor de SMD, sunt azacitidina și decitabina. **Azacitidina** (Vidaza^R) se administrează 75mg/m²/zi, subcutanat 7 zile, în 4 cicluri de 28 de zile, iar **decitabina** (Dacogen^R), 20mg/m²/zi pe timp de 5 zile.

3. Imunomodulatori. Lenalidomida, un derivat al thalidomidei, cu efect anticitokine și antiangiogeneză, are efect bun la pacienții cu afectare izolată a seriei roșii, la cei cu scor IPSS scăzut și mai ales la cei cu sindrom 5q-. Alți inhibitori ai angiogenezei investigați în SMD sunt thalidomida, bevacizumab și inhibitori de receptori de tirozin kinază.

4. Tratament imunosupresor. Ciclosporina în doze de 3-6 mg/kgc, este eficientă în SMD hipoplazice, mai ales la pacienții cu genotip HLA DQ15. Pledează pentru un mecanism predominant imun al afectării hematopoiezei la acești pacienți, în care limfocitele T CD8+ au un rol inhibitor asupra hematopoiezei, la fel ca în cazul pacienților cu anemie aplastică (există încercări de tratament imunosupresor cu ATG – globlină anti-timocitară). 10% din pacienții cu SMD au o boală autoimună asociată.

5. Singurul tratament care prelungeste în mod cert supraviețuirea este transplantul allogen de celule stem. Doar o optime dintre pacienți sunt eligibili pentru transplant și doar o treime din cei transplantați sunt vindecați. **Factorii de prognostic** includ vârsta, durata și starea bolii, procentul de blaști din măduvă, anomaliile citogenetice, tipul de donor, tipul de condiționare pretransplant. La bolnavii cu boală avansată se va administra chimioterapie pretransplant pentru a reduce numărul de blaști.

VI. NEOPLAZIILE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE

Sub termenul de "**neoplazii mieloproliferative cronice**" (OMS, 2008) este cuprins un grup de afecțiuni caracterizate în general prin proliferarea patologică, autonomă a țesutului mieloid din teritoriile intra- și extramedulare, ca urmare a unei anomalii a celulei stem pluripotente. Această nomenclatură o înlocuiește pe cea de "sindrom mieloproliferativ cronic".

În aceste afecțiuni, tulburarea poate să intereseze simultan sau succesiv diverse serii celulare, în anumite faze predominând afectarea uneia dintre ele, realizându-se astfel tablouri clinice diferite. Zonele în care pot prolifera celulele stem pluripotente (**metaplazia medulară**) sunt în primul rând splina, apoi ficatul și ganglionii limfatici, determinând creșterea în volum a acestora, care însoțește **hematopoieza extramedulară**.

Neoplaziile mieloproliferative **sunt clasificate** în:

A. **Mieloproliferări acute:** acestui grup îi aparțin LA non-limfoblastice (LAM).

B. **Mieloproliferări cronice:**

1. Leucemia mieloidă cronică (LMC) - proliferarea predominantă a seriei albe granulocitare;
2. Mielofibroza idiopatică (MI) sau mielofibroza cu metaplazie mieloidă (MMM);
3. Policitemia vera (PV) - proliferarea predominantă a seriei eritrocitare;
4. Trombocitemia esențială (TE) - proliferarea predominantă a seriei megacariocitare-trombocitare.

Caracteristici comune ale neoplaziilor mieloproliferative cronice

1. - **etiologie parțial lămurită**, similară cu cea a bolii canceroase și recunoscând participarea aceluiași factori ca în cazul leucemiilor acute;

2. - au o bază celulară comună fiind **boli ale celulei stem pluripotente**;

3. - **sunt boli clonale** (cu originea într-o singură celulă), fapt confirmat prin **studiul izoenzimei G-6-PD** (este prezentă numai una din formele A sau B ale acesteia și nu ambele izoenzime ca în bolile benigne) și prin **analize cromosomiale** (prezența de markeri identici în cele trei serii hematologice);

4. - **proliferație excesivă a uneia sau mai multor serii celulare** din măduva osoasă sau din teritoriile extramedulare; pe măsură ce boala evoluează, procesul se generalizează și apare **metaplazia mieloidă**;

5. - proliferarea **se perpetuează**, fără tendință de revenire la normal;

6. - **aspectul clinic și hematologic** sunt în funcție de preponderența de proliferație a unei serii celulare și de organele dominant atinse;

7. - **se pot transforma una în alta**, sau, prin combinare apar forme de tranziție;

8. - deși inițial maturația și funcțiile celulare sunt relativ normale, bolile sunt progresive și adesea **evoluția se face înspre o LA mieloblastică** (cu posibilă trecere prin stadiul de MMM) **sau înspre insuficiență medulară**.

Recent, mieloproliferările cronice au fost sistematizate și după anumiți markeri citogenetici specifici, odată cu impunerea analizelor citogenetice pentru diagnosticul și monitorizarea tratamentului și evoluției cu ajutorul acestor markeri. Astfel:

1. pe baza prezenței sau absenței cromozomului **Philadelphia (Ph1)**:
 - cu cromozom Ph1 prezent: leucemia mieloidă cronică (LMC);
 - cu cromozom Ph1 absent: policitemia vera, trombocitemia esențială și mielofibroza idiopatică.
2. în funcție de prezența mutației **JAK2 V617F**:
 - mutație prezentă: PV (80-90%), TE (50%), MI (30-50%);
 - mutație absentă: LMC

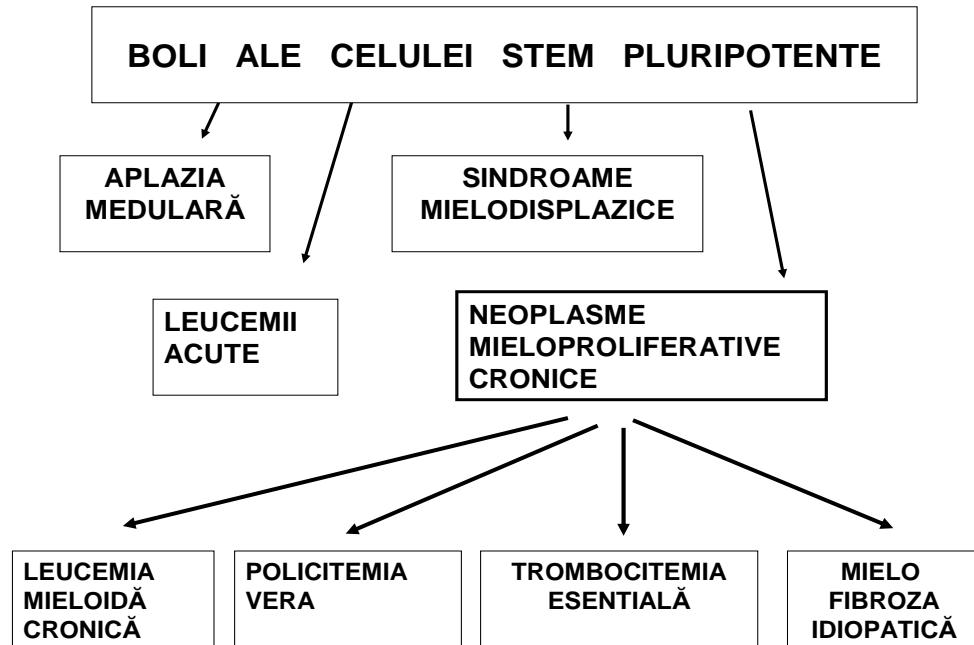
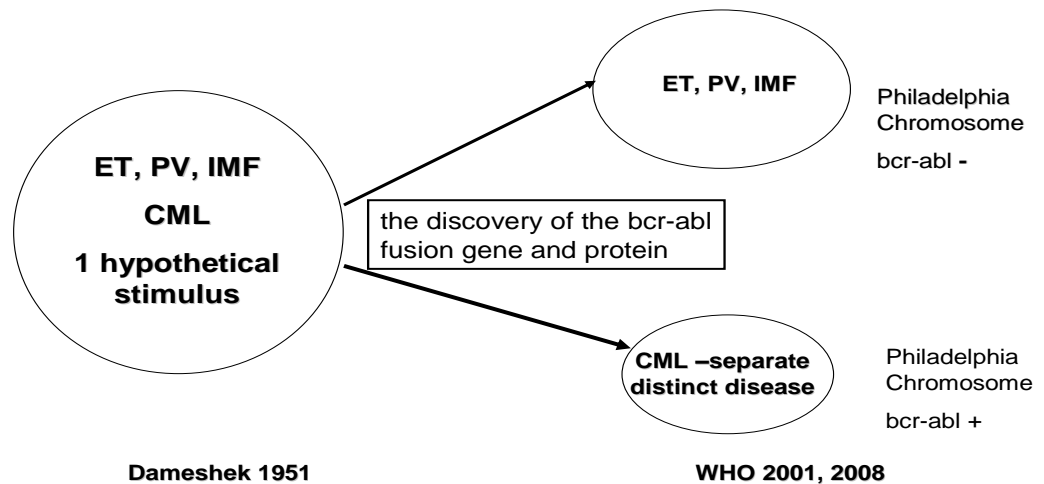


Figura nr. . Locul neoplasmelor mieloproliferative cronice în cadrul bolilor CSP



1. Michiels JJ et al. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32 (4): 307-340

Figura nr.6 . Sistematizarea neoplaziilor mieloproliferative cronice după anumiți markeri genetici

A. LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ (Leucemia granulocitară cronică)

Definiție. LMC este o boală mieloproliferativă cronică clonală, caracterizată prin creșterea autonomă a producției de granulocite în teritoriile intra- și extramedulare ale hematopoiezei, spleno-hepatomegalie, leucocitoză cu formula leucocitară puternic deviată la stânga, prezența unui marker citochimic (scăderea fosfatazei leucocitare, FAL) și în marea

majoritate a cazurilor a unui marker citogenetic (prezența cromosomului Philadelphia - Ph¹) în celulele seriilor eritrocitare, granulocitare și megacariocitare.

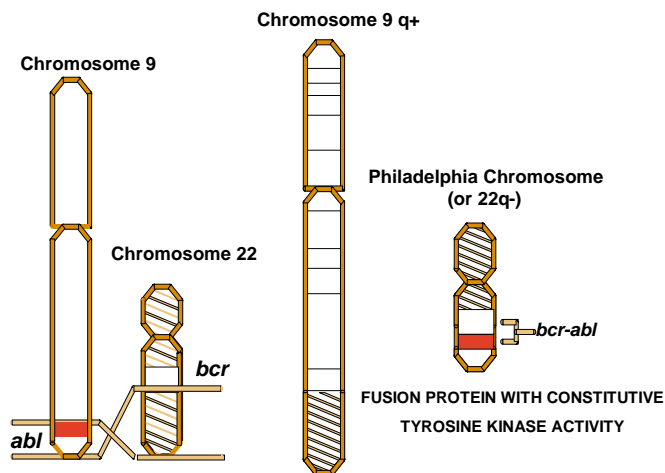
Etiopatogenie

Boala are o incidență de 1-2 cazuri/100000/an, este mai frecventă la adulți (vârsta medie la diagnostic 65 de ani, mai frecventă la bărbați). Cazurile observate la copii sunt foarte rare și evoluează atipic (acut sau subacut). LMC reprezintă aproximativ 20% din cazurile de leucemie.

În declanșarea LMC este implicată **expunerea la iradiere**, dar și **factori virali sau agenți chimici**; aceștia sunt responsabili de producerea unor mutații la nivel CSP în urma cărora se dezvoltă o **clonă anormală de celule stem**. În 90% din cazuri este prezent **cromosomul Ph¹** în CSP (o translație reciprocă și inegală între cromosomii 22 și 9). Ea se transmite eritroblaștilor, mieloblaștilor și megacarioblaștilor ca un marker al bolii. În urma acesteia se produce o **derepresie oncogenică** având ca urmare **sinteza de ARNm modificat**, răspunzător de producerea unei **proteine anormale cu activitate tirozinkinazică – TK 210 kb** (factor de creștere a seriei granulocitare). Se produce o creștere a factorilor stimulatori de colonii granulocito-macrofage paralel cu scăderea unor factori inhibitori ai mielopoiezei (lactoferina, prostaglandina E).

Diferențierea celulelor stem este predominantă către seria granulocitară și va duce la **creșterea masei granulocitare totale** având ca urmare expansiunea măduvei hematogene, cu eliberarea precoce în circulație a granulocitelor (**leucocitoză**) și apariția hepato-splenomegaliei. Distrugerea concomitentă a unui număr mare de granulocite explică existența **hiperuricemiei** (accentuată și prin terapia citostatică în cursul evoluției bolii). Granulocitele, aparent mature, au o citoplasmă imatură biochimic și prezintă un **conținut scăzut de FAL** (deficitul de maturare celulară este enzimatic) și o capacitate de fagocitoză redusă.

Fig. nr. 8. Cromozomul Ph¹ și gena *bcr-abl* : translația t(9;22)



Melo. *Blood*. 1996;88:2375.

Pasternak et al. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998;124:643

Simptomatologie

Boala **debutează insidios**, evoluția este mult timp asimptomatică. În unele cazuri, ea este o descoperire de laborator (cu ocazia unui examen medical pentru alte motive). Primele simptome constau în astenie, fatigabilitate, scăderea capacității de muncă, pierdere ponderală, jenă, greutate sau plenitudine în hipocondrul stâng. Acestea se însoțesc de

senzație de disconfort abdominal și transpirații, putând să mai apară stări febrile fără cauze evidente precum și manifestări hemoragipare după traumatisme minime (epistaxis, gingivoragii, sufuziuni, hemoragii retiniene), de regulă într-un stadiu tardiv al bolii. Durerile osoase vagi, difuze, localizate pe stern, coaste și vertebre, fac parte, de asemenea din tabloul clinic al bolii.

În unele cazuri **debutul este aparent brusc**, de regulă fiind vorba despre o complicație apărută după un timp de evoluție a bolii descoperite tardiv: a) **simptome de infarct splenic** (dureri violente sub rebordul costal stâng, febră, stare generală alterată, frecături lineale din cauza perisplenitei), **priapism** (accidente trombotice în corpii cavernoși) sau **hemoragii retiniene**; b) **colică renală** (ca urmare a hiperuricemiei); c) **tulburări neurologice** (prin leucostază) manifestate sub forma nevralgiilor periferice și paralizilor de nervi cranieni, uneori semne de meningită, vertij, sindrom Ménière; d) foarte rar boala este diagnosticată doar în faza de **metamorfozare blastică**.

Examenul obiectiv evidențiază **paloare muco-tegmentară** de grad variabil, în fazele avansate **emaciere**. **Splenomegalia** este semnul cel mai constant, domină tabloul clinic și, de obicei, în momentul precizării diagnosticului atinge un volum considerabil. **Lipsa splenomegaliei sugerează un alt diagnostic**. Pe parcursul evoluției bolii atinge dimensiuni gigante (până la creasta iliacă și chiar în jumătatea dreaptă a abdomenului). Este netedă, dură, nedureroasă, producând deseori fenomene de compresie intraabdominală. Este una din cele mai mari spline din patologie (până la 8-10 kg).

Ficatul crește progresiv: în cursul evoluției poate deveni enorm, formând cu splina un singur bloc dur, care ocupă o mare parte a abdomenului.

În LGC, de regulă, ganglionii limfatici nu sunt măriți. În unele cazuri sunt prezente leziuni specifice (**leucemide**) la nivelul pielii (noduli subcutanați sau cutanați, nedureroși, fermi, de culoare brună sau cute de piele îngroșată).

Examinări de laborator

1. În sângele periferic se constată **o creștere a numărului leucocitar** între 100-300.000/mm³; valori sub 50.000/mm³ pot fi întâlnite doar rareori în perioada de stare a bolii (fiind prezente la debutul acesteia).

Formula leucocitară este caracteristică, prezentând un tablou similar cu cel din măduva osoasă. Se observă un număr mare de granulocite mature și imature, fiind prezente **toate stadiile de maturare** a acestora, până la mieloblaști, **lipsind hiatusul leucemic** (caracteristic numai pentru LA). Se constată două vârfuri de predominanță celulară reprezentate de mielocite și de granulocitele segmentate. În funcție de apariția și proeminența formelor mai tinere (promielocite, eventual mieloblaști) prognosticul devine mai rezervat, evoluția fiind mai rapidă. **Bazofilia** (5-15%) este constantă în toate fazele de evoluție și reprezintă un element important pentru diagnostic.

Conținutul în fosfatază alcalină al neutrofilelor (**scor FAL**) este **foarte redus**, aceasta făcând parte din criteriile de diagnostic.

Valorile Hgb și ale numărului de plăcuțe sanguine sunt normale sau ușor crescute la începutul bolii și scad în stadiile avansate.

2. **Măduva osoasă** este hipercelulară, raportul G/E este mult crescut. Maturarea seriilor medulare este normală. Mieloblaștii și promielocitele nu depășesc 10%. Se observă aceeași curbă de distribuție a celulelor granulocitare ca în sângele periferic. **Cromosomul Ph¹** este prezent în peste 90% din cazuri în celulele eritrocitare, granulocitare și megacariocitare aflate în diviziune, persistând în toate fazele de evoluție a bolii. Cazurile rare în care lipsește cromosomul Ph₁ sau rearanjamentul BCR-ABL (**LMC atipică**) nu evoluează cu bazofilie, prezintă semne de displazie eritrocitară, granulocitară și megacariocitară, au o evoluție mai severă și o tendință la metamorfozare precoce.

3. **Alte probe de laborator: hiperuricemia** (prezentă și în formele netratate, devine mai exprimată după tratament, realizând diateza urică - litiază renală, hematurie, artrită urică); **creșterea nivelului seric al LDH și histaminemiei**; **VSE** accelerată în grad variabil; **creșterea metabolismului bazal** (explică pierderea ponderală, transpirațiile, subfebrilitățile).

Diagnostic pozitiv

Se sprijină pe următoarele criterii:

1. **Prezența cromosomului Ph¹ și/sau a rearanjamentului BCR-ABL** în sângele periferic sau măduva osoasă. În 5% din cazuri cromosomul Ph1 nu poate fi detectat, iar confirmarea diagnosticului se face prin metode de genetică moleculară (*FISH = hibridizarea in situ cu fluorescență; RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction*).
2. Leucocitoză accentuată;
3. Formulă leucocitară deviată la stânga până la mieloblaști;
4. Bazofilia;
5. Scor FAL scăzut (până la zero);
6. Splenomegalie marcată, izolată sau asociată cu hepatomegalie;

Diagnostic diferențial

1. **Cu celelalte boli mieloproliferative**, îndeosebi cu **MI**, în care FAL este normală sau crescută, în sânge apar semne de hematopoieză extramedulară (eritrocite în picătură, eritriblaști și fragmente de megacariocite), iar în măduva osoasă hematopoieza este redusă prin proliferarea fibroblastică.

2. **Cu reacțiile leucemoide** care apar în anumite circumstanțe patologice, cum sunt infecțiile grave cronice (TBC), intoxicații, după hemoragii mari, în tumori maligne; în acestea leucocitoza este moderată (până la 50.000/mm³), dar poate crea dificultăți de diagnostic în fazele incipiente ale LMC. Comportarea FAL este decisivă, în reacțiile leucemoide fiind normală sau crescută, în raport cu boala de bază care a provocat-o. Reacția dispăre odată cu dispariția cauzei acesteia.

3. În faza finală (metamorfoza blastică) pot apare probleme de diagnostic diferențial cu **LA mieloblastică**, mai ales atunci când LMC este depistată tardiv. Existența splenomegaliei pronunțate și lipsa hiatusului leucemic susțin diagnosticul de LMC.

Evoluție

LMC are o evoluție care se întinde pe o perioadă de câteva luni până la câțiva ani (în medie 3,5 ani). Sunt descrise trei faze evolutive:

1. **Faza cronică (LMC în evoluție)**, cu o durată variabilă (luni-ani) în care evoluția clinică (splenomegalia progresivă, deteriorarea stării generale, scăderea ponderală) este paralelă cu modificările hematologice (creșterea lentă și progresivă a leucocitozei și a elementelor imature-mieloblaști și promielociți-, accentuarea progresivă a anemiei). Cu ajutorul tratamentului apar remisiuni în care aspectele clinico-hematologice se ameliorează (persistă bazofilia), dar recăderile apar după intervale variabile de timp, tot mai scurte.

2. **Faza accelerată**, o fază intermediară, neobligatorie, în care apare rezistența la tratament; splina crește progresiv, procentul bazofilelor crește (>20%), există 10-19% blaști, trombocitoză sau trombocitopenie fără relație cu tratamentul, apare o evoluție citogenetică clonală.

3. **Faza de metamorfozare (criza blastică)**. Transformarea LMC într-o LA se poate face **lent** (în luni sau ani, trecând prin faza accelerată) sau **brusc** (cu constituirea unui tablou similar celui din LA). Fenomenele care anunță acutizarea sunt: apariția semnelor de insuficiență medulară (anemie, trombocitopenie); creșterea peste 20% a mieloblaștilor și promielocitelor în măduva osoasă și/sau sânge); creșterea bazofiliei; accentuarea splenomegaliei; apariția de complicații infecțioase și hemoragice; instalarea rezistenței la mijloacele de tratament specifice fazei cronice; apariția de anomalii cromosomiale suplimentare. Cel mai adesea, criza blastică reprezintă apariția unei LA mieloblastice (M₁, M₄); foarte rar poate să apară o LA limfoblastică (adenomegalii tumorale) sau un infiltrat blastocelular extramedular.

Complicații

În faza cronică: infarcte splenice subcapsulare; compresiuni intraabdominale prin splenomegalie; hipersplenism (cu agravarea anemiei și trombocitopeniei); leziuni osoase ducând la fracturi spontane sau la expansiune a tumorii în țesuturile moi de vecinătate; artrite exudative (mai ales la copii); zona zoster; amenoree; priapism; ulceratii peptice prin hemoragii gastro-intestinale; hiperuricemie (calculoză renală, blocajul căilor renale); tulburări metabolice și cașexie (în cazurile cu evoluție prelungită):

În faza de metamorfozare blastică apar frecvente complicații hemoragice și infecțioase care reprezintă principala cauză de deces.

Prognostic

Factorii de prognostic sunt reprezentați de vârsta pacientului, dimensiunea splinei, procentul de blaști, numărul de trombocite și bazofile, modificări citogenetice. Există în prezent mai multe sisteme care stabilesc un scor prognostic (cel mai frecvent utilizat este scorul Sokal) care stratifică bolnavii în grupe cu risc scăzut, intermediar și crescut. Bolnavii cu procent crescut de mieloblaști + promielociți, cu bazofilie marcată, cu absența cromosomului Ph₁ sau cu un cariotip anormal adăugat la Ph₁ au un prognostic sever. Supraviețuirea medie a bolnavilor cu mieloză cronică era de 3,5-4 ani.

În prezent, modalitățile moderne de tratament (îndeosebi inhibitorii de tirozinkinază) oferă o speranță de viață estimată la 20-25 de ani.

Tratament

Obiectivele tratamentului: scăderea masei granulocitare totale și înlăturarea semnelor de boală; menținerea stării de remisiune; întârzierea metamorfozării bolii; tentativa de curabilitate a bolii. ÎNTA tratamentului este obținerea, pe lângă **remisiunea hematologică**, și a **remisiunii citogenetice și a celei moleculare**, cu lipsa detectabilității transcriptului bcr-abl.

Înainte de începerea tratamentului citostatic se impune hidratarea adecvată a bolnavului, asigurarea unei funcții renale normale și combaterea hiperuricemiei prin administrare de allopurinol și alcalinizarea urinei (îndeosebi în cazurile cu număr foarte mare de leucocite), printr-o **terapie adjuvantă**. Atitudinea terapeutică trebuie adaptată fazei evolutive a bolii.

1. În faza cronică:

Tratamentul se începe doar la bolnavii cu simptomatologie evidentă. Dacă diagnosticul s-a descoperit accidental și numărul leucocitelor este sub 30.000/mm³ se recomandă numai observarea temporară a bolnavului, pentru stabilirea ritmului de progresiune a bolii. **Modalitățile de tratament** au variat de-a lungul deceniilor (din 1865 până în prezent), unele având un efect paleativ (arsenic, iradierea splenică, monochimioterapia cu Busulfan sau cu Hidroxiuree), altele cu intenție curativă (transplantul de celule stem, chimioterapia combinată, interferonul alfa). Revoluționarea tratamentului LMC s-a produs odată cu apariția **inhibitorilor de tirozinkinază (TKI)**: de generația 1- imatinib mesylate (Glivec;2005); de generația 2 - (după 2005) dasatinib (Sprycel) și nilotinib (Tasigna); de generația 3 – bosutinib și ponatinib (recent).

a. LMC cu risc scăzut sau intermediar

Tratamentul se poate începe prin utilizarea de interferon alfa, Hydroxiuree sau citosin-arabinozidă, sau prin recurgerea inițială la tratamentul cu Imatinib. **În prezent, terapia standard pentru LGC este reprezentată de TKI. Imatinib (Glivec^R, tablete a 100 mg) se administrează în doză de 400 mg/zi, pentru o durată nedeterminată, cu șansa obținerii răspunsului hematologic și citogenetic complet. Efectul se produce rapid, remisiunea hematologică putând fi constatată după 3 săptămâni de tratament, remisiunea citogenetică majoră la 12 luni, iar remisiunea citogenetică completă (moleculară) la 18 luni. Efectele secundare sunt rare și de intensitate redusă: pancitopenie, dureri sau crampe musculare,**

creșterea enzimelor hepatice, retenție hidrică cu edeme periferice, rash cutanat. Înaintea începerii tratamentului cu Imatinib (ca și a celui cu Interferon) se va administra Hidroxiuree pentru scăderea cifrei leucocitare la $20000/\text{mm}^3$. Cazurile care devin rezistente la tratamentul cu imatinib vor fi trecute pe doze mai mari de imatinib (600-800 mg/zi), pe combinații de imatinib cu interferon sau cu citosin-arabinozidă, iar în lipsa unui răspuns adecvat se vor trece pe tratament cu **dasatinib** (Sprycel^R, tbl a 50 mg, doza 100 mg/zi; are o acțiune de 100-300 de ori mai puternică) sau **Nilotinib** (Tasigna^R, tbl a 200 mg, doza 400 mg/zi). În aceste cazuri (lipsa de răspuns sau recădere după Imatinib), mai ales dacă se constată prezența mutației T315I, trebuie avut în vedere și **transplantul allogen de celule stem**. Recent, introducerea **ponatinibului** reprezintă o variantă de tratament în cazul prezenței mutației T315I.

Monochimioterapia cu hidroxiureea (capsule a 500 mg) se utilizează fie de la început, fie înaintea tratamentului cu Imatinib sau Interferon, fie când se instalează rezistența la tratamentul cu Glivec (eventual se poate da în asociere cu acesta). Se administrează 3 g/zi în două prize (la 12 ore). Produce remisiuni bune, dar efectul se instalează și dispare rapid, ceea ce necesită administrarea continuă. Cele mai importante efecte secundare sunt tulburările iritative gastrointestinale; pe termen lung are efect leucemogen.

O discordanță între scăderea splinei și a numărului de leucocite, în urma tratamentului citostatic, sugerează apariția metamorfozării.

Interferonul alfa (Roferon^R sau Intron^R) are activitate antitumorală și imunomodulatoare, se poate da sub forma obișnuită sau sub formă pegylată, recombinantă. Dozele sunt de 3 MIU tot a doua zi, cu administrare subcutanată, pentru o perioadă de 6-12 luni sau chiar mai mult. Poate reprezenta terapia inițială a unei LMC în lipsa TKI sau se poate asocia cu Imatinib (în cazul scăderii răspunsului la acesta).

b. LMC cu risc crescut

La acești pacienți, dar care au risc redus la un posibil transplant, tratamentul se va începe cu **Imatinib, dasatinib sau nilotinib**, după schema prezentată mai sus. În cazul obținerii răspunsului hematologic și citogenetic, îndeosebi la pacienții tineri, se poate recurge la **transplant allogen de celule stem (SCT)**. În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu Imatinib se recurge, de asemenea, la SCT sau pot fi crescute dozele de imatinib sau bolnavul poate fi trecut pe tratament cu dasatinib sau nilotinib înainte de efectuarea transplantului.

În prezent sunt în studiu și **alte substanțe** care ar putea asigura curabilitatea LGC: inhibitori multikinazici, inhibitori de farnesiltransferază (lonafarnib, tipifarnib), agenți hipometilanți, inhibitori de histondeacetilază. La pacienții cu răspuns terapeutic și boală minimă reziduală există speranța eradicării bolii prin administrarea de **vaccinuri peptidice** (aflate în studiu).

Aplicarea unui **tratament de urgență în LMC** este necesară în cazurile de **leucocitoză pronunțată** (peste $400.000/\text{mm}^3$) și valori foarte mari ale **uricemiei**, situații în care există pericolul morții prin leucostază în SNC și al apariției "rinichiului de urați" cu fenomene de insuficiență renală. Se va recurge la **leucafereze repetate, administrare de Milurit, hidratare masivă și alcalinizarea urinei**. După aproximativ 10 zile se poate începe tratamentul cu citostatice, în aceste cazuri citostaticul de ales fiind hidroxiureea.

2. În faza accelerată se poate recurge la polichimioterapie incluzând Vincristin (1,5 mg/m²/săptămânal), Hidroxiuree (30 mg/kg/zi) și 6-MP (3 mg/kg/zi) până la obținerea remisiei; se aplică apoi un tratament de întreținere (continuu) până la recădere. Imatinibul (singur sau în asociere cu citosin arabinozidă și hidroxiuree) are eficiență bună, dar mult mai scăzută decât în faza cronică; poate readuce boala în faza cronică. În prezent, bolnavii în fază accelerată vor fi considerați în vederea unui cât mai rapid transplant de celule stem. Înainte de recurgerea la transplant, bolnavii vor fi supuși tratamentului cu TKI.

3. Tratamentul crizei blastice este identic cu cel aplicat în leucemiile acute. Eficiența inhibitorilor de TK este redusă.

4. Teoretic, **tratamentul cu TKI trebuie urmat toată viața**. În prezent, în urma experienței de 15 ani cu TKI în tratamentul LMC, se încearcă în cazul unor trial-uri, la pacienți care se află în remisiune moleculară majoră timp de cel puțin 2 ani de zile, să se recurgă la **oprirea tratamentului cu TKI**, sub control periodic al acestei remisiuni și cu reluarea terapiei la modificarea statusului molecular de răspuns.

B. POLICITEMIA VERA (Poliglobulia primară)

Caracterizare

Policitemia vera (PV) este o boală autonomă a celulei stem pluripotente, cu caracter clonal (afecțiune malignă) și care face parte din grupul bolilor mieloproliferative cronice Ph1 negative. Ea apare în urma proliferării necontrolate a celulelor hematopoietice și stromale din teritoriile intra- și extramedulare ale hematopoiezei, **independentă de nivelele eritropoietinei (Ep)**, datorită creșterii sensibilității față de diverși factori de creștere (citokine) implicați în controlul maturății celulare. Elementul caracteristic îl reprezintă **creșterea predominantă a producției de eritrocite (eritrocitoză)** având drept urmare **creșterea masei eritrocitare totale, hipervâscozitate și hipervolemie** cu repercusiuni hemodinamice importante. Se asociază, în grade variate, proliferarea seriilor granulocitare și megacariocitare (**pancitoză**) precum și un proces variabil de **mieloscleroză cu metaplasie mieloidă ectopică**.

PV este o afecțiune relativ rară, cu o frecvență de aproximativ 0,6-1,6/1.000.000 locuitori. Este întâlnită mai frecvent la bărbați (raport F:B – 1-2:1), cu vârf al incidenței între 50-70 ani. Sunt descrise și cazuri rare de eritrocitoză familială, datorată prezenței unui receptor pentru eritropoietină anormal, trunctat.

Patogenie

Patogenia PV nu este încă pe deplin elucidată. Celulele precursorare medulare (în principal precursorii eritroizi) au un răspuns anormal la stimularea prin factori de creștere, cu proliferare independentă de eritropoietina exogenă, hipersensibilitate la stimularea exercitată de o serie de alte citokine. În acest proces sunt implicați o serie de receptori ca și căile intracelulare de transmitere a informației de la aceștia la efectorii celulari. Pe lângă proliferarea necontrolată, este redusă apoptoza (moartea celulară programată), element sugerat de creșterea expresiei inhibitorului apoptozei BCL-X.

Încă de la descoperirea ei în 2005, a intrat tot mai mult în atenție o mutație la nivelul genei **Janus-kinazei 2 (JAK2)**, incriminată atât în patogenia PV cât și în cea a altor neoplazii mieloproliferative cronice (TE, MP).

Familia Janus kinazelor (JAK) cuprinde mai mulți membri: JAK1, JAK2, JAK3, TYK2. Ele sunt necesare pentru transmiterea transmembranară a semnalelor stimulative, provenite de la citokine și factori de creștere, prin intermediul receptorilor specifici care nu au activitate kinazică proprie. Exemple de factori de creștere: eritropoietina-EPO (pentru seria eritrocitară), trombopoietina-TPO (pentru seria megacariocitară), factorul stimulator al coloniilor granulocitare-G-CSF (pentru seria granulocitară), interleukine (IL3, IL5). Exemple de receptori membranari: receptorul pentru eritropoietină (EPOR), receptorul pentru trombopoietină (MPL), receptorul pentru factorul de creștere granulocitar (GCSFR); aceștia sunt receptori transmembranari de tip homodimeric, exprimați pe suprafața celulelor seriei eritrocitare, megacariocitare, respectiv granulocitare.

JAK kinazele sunt atașate de porțiunea intracitoplasmatică a receptorilor. Atașarea factorilor de creștere pe regiuni extracelulare a receptorilor corespondenți determină fosforilarea și activarea JAK kinazei, fosforilarea și activarea receptorului. Ulterior va avea loc recrutarea și activarea prin fosforilare a unor proteine (factori de transcripție) care vor transmite informația la nucleu (downstream signalling pathways), determinând exprimarea genelor implicate în proliferare, diferențiere, migrare, producerea de proteine angiogenice sau/și proinflamatoare. Dintre factorii de transcripție sunt de amintit în principal familia STAT

(*signal transducers and activators of transcription*), de asemenea proteinele MAPK (*mitogen activated protein kinase*), proteinele PI3K-Akt (*phosphotidyl-inositol 3-kinase*).

Fiecare membru al familiei JAK deține un rol în medierea procesului de semnalizare a anumitor procese (există și unele suprapuneri funcționale). Astfel JAK1 joacă un rol crucial în transmiterea informației provenite de la unele citokine proinflamatorii, ca de exemplu IL1, IL6, factorul de necroză tumoral alfa (TNF α). JAK3 este implicat în medierea funcțiilor imune. TYK2 activează împreună cu JAK2 în transducerea semnalelor provenite de la unele citokine ca de exemplu IL12. JAK2 este important în transmiterea semnalelor stimulative provenite de la factorii de creștere (EPO, G-CSF, TPO) la nivelul celulelor hematopoietice; mai mult de atât, JAK2 este singura Janus kinază responsabilă de transmiterea informației de la eritropoietină, prin intermediul EPOR, la precursorii eritrocitari.

Există mecanisme care realizează inhibarea, atenuarea activității JAK. Proteine din familia SOCS se leagă de JAK kinaze determinând degradarea acestora. În particular SOCS1 și SOCS3 se leagă de JAK2, inhibând activitatea catalitică a acestuia. JAK2 în sine are în compoziție un domeniu (JH2) care are rol de autolimitare, autoinhibare a funcțiilor.

Mutația ia naștere prin înlocuirea unei molecule de valină cu una de fenilalanină, în poziția 617 (**V617F**), la nivelul exonului 14. Rezultă forma mutantă JAK2V617F; ea este detectată în marea majoritate a cazurilor de PV (95%) și la peste jumătate din cazurile de trombocitemie esențială sau mielofibroză idiopatică. La unele cazuri de PV JAK2V617F negative pot fi detectate **mutații la nivelul exonului 12** JAK2 (4% totalitatea PV). **Mutația JAK2 a devenit pentru PV un marker diagnostic similar cromozomului Philadelphia din leucemia mieloidă cronică.**

Apariția acestei mutații are mai multe consecințe. Mutația este localizată în domeniul pseudokinazic al JAK2 (JH2) cu rol de limitare, autoinhibare a funcțiilor. Valina din poziția 617 are un rol crucial în acest proces de autoinhibare; substituirea ei va determina abrogarea autoinhibării și o stimulare excesivă, continuă, a receptorilor citokinici.

Kinaza mutantă JAK2V617F se leagă de receptorii membranari, este fosforilată (și activată) în absența ligandului (a factorului de creștere), determinând o activare independentă de factorul de creștere a căilor de semnalizare downstream. Proliferarea nu va mai fi controlată de acțiunea factorului de creștere, de asemenea apare și un răspuns exagerat (hipersensibilitate) la stimularea receptorului. Sunt descrise și alterări ale mecanismelor inhibitorii asupra JAK2, cum ar fi cele exercitate de către proteinele SOCS3; legarea SOCS3 de JAK2 mutantă nu va mai avea efect inhibitor ci, dimpotrivă, un efect de activare a mutantei JAK2V617F. În particular pentru precursorii eritrocitari, va rezulta o **proliferare independentă de stimulul fiziologic, reprezentat de eritropoietină** (formarea de colonii endogene).

Patogeneza PV nu este pe deplin elucidată. Leziunea genetică primordială, care determină transformarea neoplazică a CSP, nu este cunoscută. Apariția mutației JAK2V617F este subsecventă și oferă clonei maligne un avantaj suplimentar; proliferarea ei nu mai este dependentă de stimularea prin factor de creștere iar inhibarea proliferării (realizată de factori fiziologici de control) este abrogată sau mult diminuată. Mutația JAK2V617F este prezentă atât în PV cât și în TE sau MP. Nu este clar de ce aceeași anomalie genetică determină fenotipuri de boală diferite; probabil sunt implicate leziuni, disregulări genetice sau epigenetice care nu sunt încă pe deplin clarificate. În PV mutanta JAK2 este prezentă atât la nivelul precursorilor eritrocitari (cu încărcătură alelică mare), cât și a celor granulocitari sau megacariocitari, explicând granulocitoza respectiv trombocitoza.

Trombozele reprezintă complicații frecvente ale PV. Geneza acestora este multifactorială: creșterea vârscozității sanguine, creșterea numărului de trombocite, expunere crescută de factor tisular pe suprafața leucocitelor și trombocitelor, hiperhomocisteinemie dobândită, etc. Prin absorbția factorului von Willebrand pe suprafața trombocitelor poate apărea o boală von Willebrand câștigată, cu **complicații hemoragice** subsecvente.

Simptomatologie

Debutul este de obicei **insidios** cu cefalee, vertij, tulburări vizuale, amețeli, astenie. Mai rar, debutul poate fi **brusc**, printr-un **episod trombotic acut** (tromboflebita membrelor,

embolie pulmonară, infarct miocardic) sau o **sângerare anormală** (1% din cazuri, la o traumă minoră sau postoperator, epistaxis, gingivoragii, hemoragii digestive). Diagnosticul este sugerat alteori de **creșterea valorilor eritrocitare** (Hgb, Ht) la o persoană aparent sănătoasă, de **colorația roșie-vioacee** muco-tegumentară sau de **pruritul** mai accentuat după baie caldă (apare la aprox 40% din cazuri, este datorat eliberării de histamină din bazofile și mastocitele cutanate, lipsește în celelalte forme de poliglobulie).

Simptomele cauzate de policitemie pot fi legate de aproape toate organele și sistemele, fiind datorate în principal tulburărilor circulatorii, secundare hipervâscozității (datorită creșterii elementelor celulare ale sângelui). Manifestările sunt mai evidente la nivelul microcirculației:

- **simptome neurologice:** cefaleea persistentă, vertijul, insomniile, paresteziile, tulburările vizuale (senzația de „praf în ochi”, scotoame, puncte lucitoare și mobile), astenia;
- diverse **tulburări psihice:** depresie, confuzie, halucinații, schimbarea caracterului;
- **simptomele cardiovasculare:** dispnee, palpitații, crize de angină pectorală și dureri de tip claudicație intermitentă.

Durerea abdominală cu caracter de epigastralgie - este frecvent întâlnită, poate fi legată de coexistența unui *ulcer gastric sau duodenal* (asociere în aproximativ 10% a cazurilor). Frecvența mai crescută a ulcerelor gastro-duodenale este explicată prin nivelele crescute de histamină, eliberată din mastocitele tisulare (echivalentul bazofilelor circulante), tulburările circulatorii la nivelul mucoasei gastro-duodenale, frecvența mai ridicată de infecției cu *Helicobacter Pylori*. Durerea mai poate fi datorată *creșterii rapide a splinei*, apariției de *infarcte splenice*, în contextul unor *tromboze mezenterice, portale*. O complicație severă este *sindromul Budd-Chiari* (tromboza venelor suprahepatice, posibil și a venei cave inferioare, asociind hepatomegalie, ascită, durere abdominală, hemoragie digestivă - unii pacienți pot avea simptome atenuate).

Eritromelalgia este un simptom relativ frecvent: senzație de arsură și durere la nivelul degetelor (la picioare și/sau mâini). Este datorată unor fenomene vasoactive microvasculare, secundare formării de agregate trombocitare reversibile. În unele cazuri pot apare **artralgii** (cauzate de hiperuricemie), **dureri osoase** sau **mialgii**.

Examenul fizic evidențiază câteva semne clinice importante pentru diagnostic:

- **cianoza roșie a tegumentelor și mucoaselor (pletora)**, produsă de amestecul unor cantități crescute de oxihemoglobină (roșie) și Hgb redusă (albastră) și depinzând de viteza de circulație a sângelui periferic. Suprafețele de piele cele mai expuse la variațiile de temperatură (fața și mâinile) au culoarea cel mai intens modificată. Este foarte caracteristică și sugestivă pentru diagnosticul de PV injectarea conjunctivelor (ca într-o conjunctivă).

- **splenomegalia** este un semn clinic cu semnificație diagnostică și este prezentă în majoritatea cazurilor (75% din pacienți la diagnostic). Mărirea splinei este variabilă și se datorește în parte congestiei, dar factorul esențial este hematopoieza extramedulară și proliferarea reticulului splinei. Pacienții pot descrie sașietate precoce (prin compresia asupra stomacului), jenă în hipocondrul stg., uneori dureri datorate infarctelor splenice.

- **hepatomegalia**, prezentă în 30% din cazuri, se accentuează pe măsură ce boala progresează.

Alte manifestări sunt reprezentate de **hipertensiunea arterială** (întâlnită într-un procent variabil al cazurilor și în producerea căreia un rol revine hipervolemiei) și de **scăderea ponderală** (la 20% dintre bolnavi).

Examinări paraclinice

- **Masa eritocitară totală** (determinată prin marcarea eritrocitelor cu Cr⁵¹) este crescută (peste 36 ml/kg la bărbați și peste 32 ml/kg la femei sau peste 25% din valoarea normală estimată) fiind un criteriu de diagnostic. Este însoțită de creșterea volumului sanguin total până la 8-10 l, volumul plasmatic fiind normal sau chiar scăzut (volumul plasmatic se determină prin marcarea albuminei cu I¹³¹). Determinarea masei eritrocitare este laborioasă, dar date similare pot fi obținute prin aprecierea **hematocritului** (creștere >60% la bărbați și >56% la femei). Paralel cu valorile Ht sunt crescute **numărul eritrocitelor** (7-12

milioane/mmc) și **valoarea Hgb** (>18,5g/dl la bărbați și >16,5g/dl la femei). **Reticulocitele** sunt în număr normal. Eritrocitele sunt normocrome normocitare și adesea hipocrome, microcitare, expresie a deficitului de fier asociat.

- **Leucocitele** sunt crescute la majoritatea bolnavilor, oscilând între 12-25.000/mm³. Formula leucocitară poate fi deviată spre stânga. **Bazofilia** este frecventă (60% din cazuri), mai puțin exprimată decât în LMC; ea explică histaminemia ridicată, cauză a pruritului și ulcerului peptic. Uneori există și eozinofilie sau limfopenie.

- **Trombocitele** depășesc valoarea normală la jumătate dintre cazuri; numărul lor variază între 400.000.-1.000.000/mm³. Pot fi puse în evidență anomalii morfologice (macrotrombocite, trombocite hipo/agranulare) și/sau anomalii calitative plachetare (de factor 3, de eliberare de ADP, de adezivitate și agregabilitate) generatoare de manifestări hemoragice după traume minore. Datorită trombocitozei, poate apărea o *pseudohiperkaliemie* plasmatică (prin eliberarea in vitro a K din trombocite).

- Când se asociază procesul de **metaplazie mieloidă** pe frotiul de sânge apar eritrocite fragmentate sau în lacrimă, eritroblaști, fragmente de megacariocite și macrotrombocite, uneori cu forme bizare.

- **Fosfataza alcalină leucocitară (FAL)** este intens **crescută** la majoritatea pacienților. Pentru a crește sensibilitatea determinării nivelului FAL, se poate opta pentru metoda flow-citometrică, mai exactă dar mai costisitoare și mai puțin accesibilă.

- **VSH este foarte scăzută** (1-2 mm/oră).

- **Vâscozitatea sângelui** este mult mai mare decât la normali.

- **Testele de coagulare** de triaj: sunt în general în limite normale. Uneori pot apărea valori fals prelungite ale timpului de protrombină și/sau a APTT: datorită creșterii masei eritrocitare volumul plasmei din sângele pacientului cu PV este mai mic decât în cel normal (raportat la un anumit volum de sânge recoltat) și în consecință raportul plasmă/anticoagulant nu va mai fi cel optimal.

- **Saturația de oxigen a sângelui arterial este normală** (peste 92%): aceasta ajută diferențierea PV de eritrocitozele prin hipoxie și reprezintă un criteriu major de diagnostic al bolii. Cel mai simplu, saturația în O₂ a sângelui arterial se poate determina cu ajutorul puls-oximetriei. Pentru o măsurătoare de mai mare acuratețe (și în particular la fumători) se recomandă evaluarea cu metoda ASTRUP, din sânge arterial (artera femurală sau radială), cu determinarea concomitentă și a carboxihemoglobinei. Dacă se bănuiește sindromul apneei în somn (generator de poliglobulie secundară prin hipoxie) se recomandă monitorizarea nocturnă a saturației în O₂ a sângelui arterial (cu puls-oximetrul).

- **Hiperuricemia** este frecventă și reflectă un turnover ridicat al celulelor medulare

- **Examenul măduvei osoase:** este un element important de diagnostic. Se utilizează în principal studiul biptic, aspiratul medular fiind utilizat mai ales pentru studii genetice:

- **măduva osoasă** este **hipercelulară**, mai ales pe seria eritroblastică și megacariocitară;
- **mielofibroza** este progresivă, inițial de tip reticulinic, în timp se poate instala și mielofibroza colagenică;
- **depozitele de fier** (hemosiderina medulară) sunt scăzute sau chiar absente, datorită necesarului crescut de fier pentru producerea unei mase eritrocitare foarte crescute;
- **anomalii genetice** pot fi detectate la aproximativ 30% din cazuri la diagnostic, incidența lor crește dacă se utilizează în tratament citostatice cu potențial mutagen; cele mai frecvente leziuni sunt deleții pe brațul lung al cromozomilor 5, 20, 13, trisomia 8 sau 9.
- **evidențierea creșterii progenitorilor eritroizi (BFU-E burst-forming unit, erythroid) în culturi de celule, în absența eritropoietinei („colonii eritroide endogene”)** și **creșterea sensibilității progenitorilor la alți factori de creștere** – este o investigație foarte valoroasă pentru diagnosticul pozitiv dar fiind laborioasă și costisitoare nu este accesibilă rutinei clinice.

- **Feritina serică** scăzută reflectă scăderea rezervelor medulare de fier. Uneori poate apărea și un deficit de acid folic. **Vitamina B12** serică este crescută; crește de asemenea și **capacitatea serului de legare a vitaminei B12**, explicată prin nivelele crescute de

transcobalamină III, proteină transportoare care se găsește în granulocite (marker indirect al creșterii neutrofilelor și a elementelor seriei granulocitare, în sânge și măduvă).

- **Eritropoietina serică** este scăzută (investigație valoroasă dar neaccesibilă încă în mod curent); permite diferențierea de poliglobuliile secundare (în care eritropoietina are nivele ridicate).

- **Evidențierea mutației JAK2 V617F** (prezentă în aproximativ 95% din cazuri), cu ajutorul RT-PCR, este criteriu de diagnostic pozitiv și diferențial. Prezența concomitentă a mutației JAK2 și a unui nivel scăzut de eritropoietină orientează diagnosticul spre PV, negativitatea JAK2 și creșterea nivelului eritropoietinei plasmatică indică o poliglobulie secundară.

- **Examinările imagistice** (ecografie abdominală, radiografie toracică, computer-tomografie, etc) pot detecta o splenomegalie nepalpabilă, pot evidenția boli pulmonare, cardiace, renale cauzatoare a unei poliglobulii secundare. Examenul Eco-Doppler vascular poate obiectiviza posibile tromboze vasculare.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de PV (**OMS, 2008**) se bazează pe două categorii de criterii. Se acceptă diagnosticul de PV dacă sunt prezente **două criterii majore + un criteriu minor sau primul criteriu major + două criterii minore**.

Criterii majore:

1. **Hgb>18,5g/dl la bărbați și > 16,5g/dl la femei** sau altă dovadă a creșterii volumului seriei roșii: Ht>60% la bărbați și Ht > 55% la femei, sau masă eritrocitară crescută > 25% față de valoarea predictivă, sau Hgb>17dl la bărbați și > 16,5g/dl la femei dacă este asociată cu o creștere susținută de cel puțin 2g/dl peste valoarea bazală și care nu poate fi atribuită corecției unui deficit de fier.
2. **Prezența JAK2 V617F** sau o altă mutație funcțională siomilară precum mutația JAK2 exon 12.

Criterii minore:

1. **La biopsia osteo-medulară:** hiper celularitate (pentru o anumită vârstă) cu creștere trilineară (panmieloză), cu proliferare predominantă a seriei eritroide și a celei megacariocitare.
2. Nivele serice **scăzute de eritropoietină**
3. Formare de **colonii eritroide endogene in vitro**

Diagnostic diferențial

1. **Poliglobulia falsă (relativă)**, caracterizată printr-un Ht crescut, dar o masă eritrocitară normală. Creșterea Ht (hemoconcentrația) apare:

a) datorită unor **pierderi excesive** de plasmă (arsuri, șoc traumatic) sau de apă și electroliți (vărsături, diaree, diureză forțată, stări postoperatorii, sudorații abundente, acidoză diabetică);

b) ca urmare a unei **distribuții particulare** a sângelui în marile vase, așa-numita poliglobulie "de stres" (sindrom Gaisbock), întâlnită cu precădere la bărbați cu un fond depresiv anxios, supraponderali, +/- consumatori de alcool, care pot prezenta în antecedente HTA sau diverse accidente de tip tromboflebitic.

2. **Poliglobuliile secundare** produse ca răspuns la o supraproducție de eritropoietină (secundară hipoxiei sau prin producție autonomă). **În aceste forme saturația în oxigen a sângelui arterial este scăzută.** Cauzele principale de poliglobulie secundară sunt:

a) **hipoxia tisulară generalizată:**

- hipoxia de altitudine;
- cardiopatiile congenitale cu șunt dreapta-stânga (cianogene);
- șunt arterio-venos la diverse nivele (plămân, cord, vase mari);

- afecțiuni pulmonare cronice (bronhopneumopatia obstructivă cronică-BPOC, hipoventilația alveolară cronică din obezitatea morbidă, emfizemul pulmonar, fibroza pulmonară, pneumoconiozele, deformitățile toracice grave etc.);
 - sindromul apneei în somn;
 - eliberarea deficitară a O₂ către țesuturi (fumători, cu nivele crescute de carboxihemoglobină)
 - efectul mielotoxic al unor substanțe chimice (benzol, mercur, fosfor, anilină, plumb, cobalt) urmat de eritrocitoză compensatorie;
 - unele hemoglobinopatii (metHgb-emie congenitală sau câștigată, sulfHgb-emie), la care Hgb anormală prezintă o scădere a afinității pentru oxigen; hemoglobinopatii cu afinitate exagerată a Hgb pentru oxigen și cedare scăzută a acestuia spre țesuturi, deficit de 2,3 DPG.
 - insuficiența circulatorie cu scăderea circulației tisulare (eliberare redusă de oxigen către țesuturi).
- b) **hipoxie renală localizată:** rinichi polichistic, hidronefroză, stenoza arterei renale, status post transplant renal, tumori renale. În aceste afecțiuni, ca urmare a creșterii producției de eritropoietină, se produce eritrocitoză și fără o hipoxie tisulară generalizată.
- c) **producție autonomă de eritropoietină:**
- hemangioblastom cerebelar, leiomiom uterin, hepatom, feocromocitom, carcinom bronhiolar;
 - afecțiuni ale sistemului nervos central (tumori hipofizare, arahnoidite, encefalite, hidrocefalie) - prin excitația diencefalului este tulburată reglarea centrală a eritropoiezei având consecință eritrocitoza;
 - boli hepatice: ciroză, hepatită, consum de medicamente hepatotoxice, consum de androgeni.
3. **Eritrocitoza idiopatică:** masă eritocitară persistent crescută, fără evidență clară de PV sau altă boală mieloproliferativă cronică, fără evidență clară de poliglobulie secundară.

Tabel nr XI. Elemente care ajută la diferențierea PV de poliglobulii secundare și relative

	Policitemia vera	Poliglobulie secundară	Poliglobulie relativă (falsă)
• splenomegalie	• prezentă	• absentă	• absentă
• leucocitoză	• prezentă	• absentă	• absentă
• trombocitoză	• prezentă	• absentă	• absentă
• masă eritocitară totală	• crescută	• crescută	• normală
• saturație în O ₂ a sângelui arterial	• normală	• scăzută	• normală
• scorul FAL	• crescut	• normal	• normal
• vitamina B12 în ser	• crescută	• normală	• normală
• nivelul eritropoietinei serice	• scăzut	• crescut	• normal
• mutație JAK2	• pozitivă (95%)	• negativă	• negativă
• biopsie osteo-medulară	• panmieloză	• hiperplazie eritroidă	• normală
• culturi eritroide CFU-E cu creștere endogenă (in absența Ep)	• prezente	• absente	• absente

4. **Forme cu debut poliglobulic al celorlalte boli mielo-proliferative (LMC, MI, TE).** Criteriile de diagnostic sunt prezentate în cadrul fiecăreia dintre aceste entități.

5. Poliglobulia datorată **dopajului**: autotransfuzie, injectare de eritropoietină, consum de androgeni.

Evoluție

PV este o afecțiune relativ benignă, cu o evoluție de obicei lentă (15-20 de ani). În absența oricărui tratament (nici măcar emisii de sânge) supraviețuirea de la momentul diagnosticului nu depășește în medie 18 luni, decesul apărând mai ales prin complicații trombotice.

În evoluția bolii se pot deosebi mai multe faze succesive, cu durată variabilă de la caz la caz (luni sau ani de zile):

1. **faza de eritrocitoză** (cu o durată de 5-25 de ani) în care prodomină creșterea producției de eritrocite și a masei eritrocitare; se înregistrează concomitent și o creștere a numărului leucocitar și trombocitar.
2. **faza de epuizare compensată**, cu valori eritrocitare stabilizate în limite normale (luni - ani de zile), cu fibroză medulară incipientă/ moderată.
3. **faza de epuizare**, cu apariția mielofibrozei; se instalează pancitopenia, modificări caracteristice ale morfologiei eritrocitare (hematopoieză extramedulară cu eritrocite în formă de picătură, lacrimă sau cu forme bizare) și un tablou leuco-eritroblastic.
4. **faza de metamorfozare blastică** (la 10-15% din cazuri) în care tabloul clinic și citologic este asemănător leucemiei mieloblastice, cu un prognostic foarte rezervat. Instalarea LA terminale este favorizată de tratamentul cu fosfor radioactiv și citostatice cu potențial mutagen, ca de exemplu agenții alkilanți (busulfan, melphalan, chlorambucil, pipobroman).

Complicații

1.- **complicații vasculare: manifestările hemoragice** (epistaxis, hemoragii conjunctivale, gastro-intestinale, urogenitale, cerebrale) și **fenomenele trombotice** (accidente vasculare cerebrale, infarct miocardic, tromboză mezenterică), prezente la 40-50% dintre bolnavi, constituie cauzele cele mai frecvente de mortalitate (alături de mielofibroza și leucoza acută);

2. - **ulcerul gastric sau duodenal**;

3. - **hiperuricemia**: artrită gutoasă, litiază renală sau nefropatie cu acid uric;

4. - **anemie hipocromă feriprivă** - îndeosebi după sângerări repetate;

5. - transformarea într-o **altă boală mieloproliferativă** sau în **leucemie acută**.

Tratament

Tratamentul este adaptat fazei evolutive a bolii și riscului trombotic

- **risc redus**: vârsta < 60 ani + fără antecedente trombotice + fără factori de risc cardio-vascular (fumat, obezitate, dislipidemie, ateroscleroză, diabet, hipertensiune, etc) + trombocite < 1.000.000/mm³
- **risc ridicat**: vârsta > 60 sau antecedente trombotice sau factori de risc cardio-vascular
- **risc intermediar**

Mijloace terapeutice

1. Flebotomia

- Este primul și cel mai simplu mijloc terapeutic, utilizat la marea majoritate a cazurilor
- Poate reduce rapid la normal volumul sanguin, pletora și HTA.

- Se scot 200-450 ml sânge la interval de 2-3 zile, până se ajunge la valori normale ale Ht (<45%). După atingerea valorii țintă a Ht, emisiile se spațiază la intervale variabile de timp, pentru a menține un Ht<45% la bărbați și <42% la femei.
- La bolnavii în vârstă sau la cei cu suferințe cardiace se impune prudență, pentru a preveni accidentele hemodinamice (se scot cel mult 200 ml și cu ritm lent). De preferință se recurge la flebotomia izovolemică, prin administrarea concomitentă a unui volum similar de ser fiziologic.
- La valori ale Ht > 60% deseori emisia de sânge este dificilă tehnic, datorită hipervâscozității marcate sângele va coagula pe canulă.
- Deoarece după emisii de sânge apare deseori accentuarea trombocitozei și a leucocitozei, cu un risc trombotic suplimentar, se va asocia tratament antiagregant plachetar (aspirina în doze mici, 40-75 mg/zi) și/sau citoreductor.
- Pruritul și splenomegalia rămân neinfluențate. După sângerări repetate poate apare anemia feriprivă.

2. Antiagregantele plachetare

Dintre antiagregantele plachetare cel mai utilizat este **acidul acetyl salicilic** (aspirina) în **doze mici 75-40 mg/zi**. Antiagregarea cu doze mici ameliorează simptomele neurologice, cardio-vasculare (în principal eritromelalgia), scade riscul de accidente trombotice (cardio-vasculare, cerebrale, etc) fără a crește semnificativ riscul sângerărilor digestive. Aspirina nu se administrează la pacienți cu risc crescut de sângerare digestivă și nici la valori trombocitare > 1.000.000/mm³ (risc hemoragic prin trombopatie și boala von Willebrand dobândită)

3. Tratamentul citoreductor (mielosupresia)

În alegerea mielosupresiei ca și opțiune terapeutică precum și în alegerea preparatului citotoxic trebuie puse în balanță pe de o parte *avantajele* citoreducției (scăderea Hgb și Ht, scăderea leucocitozei, scăderea trombocitozei, ameliorarea pruritului, scăderea splinei, reducerea frecvenței accidentelor trombotice, diminuarea incidenței și a amplitudinii mielofibrozei) și pe de altă parte *dezavantajele* acesteia (în principal potențialul mutagen, cu favorizarea evoluției spre leucemie acută).

Tratamentul citoreductor este pe cât posibil evitat sub vârsta de 40 ani. Mielosupresia citostatică se indică la tineri doar în caz de: slabă toleranță la tratamentul cu venesecții + antiagregant, în prezența unei splenomegalii progresive, simptomatice, dureroase, a simptomilor generale evidente (transpirații profuze nocturne, scădere ponderală semnificativă, prurit marcat refractar la antihistaminice), dacă se remarcă trombocitoză, leucocitoza marcată, progresive.

Sub 40 ani se preferă citoreducția cu:

- **Alfa-Interferon** (3-5 x 10⁶ unități, de 3 ori pe săptămână s.c.); în caz de reacții adverse, intoleranță se pot încerca preparatele pegylate, mai bine tolerate);
- **Hydroxicarbamida** (Hydreea)- doză inițială 30-50 mg/kgcorp cam 1 săptămână apoi întreținere cu 15-20 mg/kgcorp/zi, oral) este opțiunea terapeutică de linia a 2-a; potențialul mutagen, leucemogen al hydroxicarbamidei este redus, dar poate totuși apărea după 10-15-20 ani de utilizare;
- Pentru controlul trombocitozei se poate utiliza **anagrelide**, derivat quinazolonic, lipsit de efecte mutagene, leucemogene, care interferează cu diferențierea terminală a megacariocitelor, scăzând astfel producția trombocitară. Dozele utile variază între 0,5 și 2 g/zi. Dezavantajele preparatului vizează posibilitatea unor reacții adverse (retenție lichidiană, tahicardii, cefalee) ca și neinfluențarea leucocitozei, a progresiei bolii sau a splenomegaliei.

La pacienții cu **vârsta între 40-75 ani** sau/și la cei cu risc trombogen crescut, emisiile de sânge și antiagregarea se asociază de la început cu **citoreducția**.

- Se preferă **hydroxicarbamida** și/sau **alfa-Interferonul**.
- În cazuri refractare se utilizează **fosforul radioactiv** (P³²) (tratament eficient dar care crește incidența leucemiilor acute la 15-17%), **agenți alkilanți** (busulfan, chlorambucil,

melphalan, pipobroman) eficienți în controlul bolii dar implicând riscul hipoplaziei medulare și al leucemiei acute secundare.

- Pentru controlul trombocitozei se poate administra **anagrelide** (cu atenție la reacțiile adverse cardio-vasculare).

Peste 75 ani se efectuează emisii de sânge cu prudență, cu cantități de sânge mai mici, înlocuire cu volum echivalent de ser fiziologic sau Dextran, asociindu-se și citoreducția. Se utilizează de preferință citoreducția cu hidreea dar, la această grupă de vârstă, alternative mai „comode” pot fi și P³² sau dozele mici, intermitente de busulfan.

4. **Tratamentul nespecific (simptomatic)** urmărește:

a) - scăderea producției crescute de **acid uric** prin inhibitori ai xantinoxidazei (Allopurinol), alcalinizarea urinei și ingestie crescută de lichide.

b) - combaterea **pruritului** prin: reducerea temperaturii apei de baie, antihistaminice (Romergan, Feniramin, Clorfenoxamin), cimetidină, Peritol, colestyramina, PUVA-terapie, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (paroxetine 20 mg/zi, fluoxetine 10 mg/zi). În unele cazuri, pruritul intens este datorat și lipsei de fier, deci teoretic tratamentul cu fier ar aduce beneficii. Trebuie însă foarte mare atenție, terapia cu preparate de fier trebuie pe cât posibil evitată (sau dacă este necesară se va monitoriza cu mare atenție pacientul). În faza proliferativă a bolii aportul de fier poate declanșa o creștere rapidă, brutală a masei eritrocitare, cu posibilitatea unor accidente trombotice severe.

5. **Tratamentul chirurgical**

Splenectomia poate fi o variantă terapeutică pentru cazurile cu splină gigantică, asociind fenomene compresive, infarcte frecvente, dureri intense. Splenectomia va fi urmată însă de hepatomegalie, secundar extensiei hematopoiezei extramedulare, și de trombocitoză deseori greu de controlat. Iradierea splenică, cu doze mici, se poate utiliza în scopul scăderii volumului splinei.

În vederea evitării complicațiilor trombotice, trombo-embolice postoperatorii, este bine ca **orice intervenție chirurgicală** la un pacient cu PV să se efectueze după ce valorile Ht s-au stabilizat sub 45%, pentru cel puțin 2 luni. Dacă intervenția este urgentă, se va scădea Ht cât mai mult posibil cu flebotomii, citoreducție, citafereză.

6. **Transplantul medular**

Reprezintă o opțiune terapeutică cu potențial curativ. Este însă rareori indicată, datorită riscurilor asociate metodei. Rezultatele mai bune s-au obținut la pacienți cu mielofibroză postpolicitemică; în faza de transformare blastică (leucemie acută) rezultatele sunt modeste.

7. În faza de mielofibroză sau de metamorfozare în LA se aplică tratamentul specific acestor situații.

8. **Molecule ATP mimetice, inhibitori JAK2**

Remarcabila eficiență a tratamentului cu inhibitori de tirozin-kinază în LMC a fost, pentru numeroase grupe de cercetători, un puternic imbold în descoperirea unor molecule capabile să inhibe calea de semnalizare intracelulară JAK2/STAT. Teoretic este posibilă existența unei/unor molecule capabile de o inhibare selectivă, potentă și susținută a liniilor celulare mutante JAK2V617F. În realitate se constată deocamdată o lipsă de specificitate, datorită implicării căii de semnalizare JAK2/STAT în reglarea multor funcții celulare, atât în țesutul hematopoietic cât și în alte țesuturi. Moleculele studiate și/sau dozele care ar avea eficiență ridicată pot avea însă reacții adverse neacceptabile.

- **Ruxolitinib** (Jakavi[®]) – este un inhibitor neselectiv JAK1/JAK2. Este aprobat pentru tratamentul fazelor avansate de boală, asociate cu mielofibroză (din 2011 în SUA și din 2012 în Europa); în România se utilizează din 2014 pentru tratamentul mielofibrozei primare. Nu determină abolirea sau reducerea semnificativă a clonei maligne medulare JAK2V717F, are efect minor asupra fibrozei medulare. Are însă acțiune inhibitorie asupra celulelor neoplazice din **splină** (cu reducerea splenomegaliei) și, prin diminuarea citokinelor proinflamatorii, ameliorează **simptomele generale** (scăderea ponderală, febra, pruritul, transpirațiile). Pentru tratamentul fazelor mai incipiente de boală, medicamentul este încă în studiu (studii de fază III finalizate, cu rezultate promițătoare).

C. TROMBOCITEMIA ESENȚIALĂ

Caracterizare

TE este o boală neoplazică a țesutului sanguin, care face parte din grupul neoplaziilor mieloproliferative cronice și în care tulburarea citologică predominantă este producția excesivă, anormală, de megacariocite și trombocite.

Este o boală rară, cu dispoziție bimodală a vârstelor de apariție (<40 ani și >60 ani), mediana 60 ani. La pacienții în vârstă repartiția pe sexe este egală, la vârste tinere boala este mai frecventă la femei. Incidența TE este estimată la aproximativ 1,5-2,4 cazuri/100.000 locuitori/an. În ultimele decade se observă o creștere a numărului de cazuri noi, ca o consecință a determinării automate a hemogramei (mult mai accesibilă), a posibilității testării de rutină a mutației JAK2 cât și implementării noilor criterii OMS de diagnostic pozitiv.

Patogenie

Etiologia bolii este necunoscută. Nu la toate cazurile celulele proliferante sunt în totalitate clonale; TE de tip clonal sunt mult mai frecvent asociate cu complicații de tip trombotic.

Până la 50-60% din cazuri pot prezenta mutație JAK2; patogenia acestor cazuri prezintă similitudini cu PV și mielofibroza primară (MP), cele 3 neoplazii mieloproliferative cronice fiind înrudite. Spre deosebire de PV, în TE mutația JAK2 este mai frecvent de tip heterozigot, cu o încărcătură alelică mai mică, este mult mai puțin prezentă în seria granulocitară și eritrocitară. Cazurile cu pozitivitate a mutației JAK2 au un risc trombotic mai ridicat.

Mecanismele exacte ale creșterii producției trombocitare nu sunt pe deplin cunoscute, fiind incriminate o sensibilitate crescută a megacariocitelor la stimulii pozitivi (exemplu IL3), răspuns diminuat la factori inhibitori (ex *transforming growth factor TGF beta*) sau deficiențe legate de funcționarea celulelor accesorii, reglatoare, aflate în micromediul medular. Producția de trombocite din megacariocite este crescută, supraviețuirea trombocitelor este normală, rezultând un număr crescut de trombocite în circulație.

Principalul factor de creștere cu rol de reglator fiziologic al trombopoiezei este trombopoietina, ce acționează prin intermediul unui receptor membranar denumit MPL (codificat de gena denumită *myeloproliferative leukemia virus oncogene*). Nivelul seric al trombopoietinei este crescut în TE; producția de trombopoietină este normală dar clearance-ul ei plasmatic este diminuat. Degradarea trombopoietinei este dependentă de trombocitele circulante, necesitând legarea de receptorul MPL. În TE receptorii MPL sunt în număr scăzut la nivelul megacariocitelor mai mature și a trombocitelor, rezultând un **nivel seric crescut al trombopoietinei** și trombocitoză, dar supraexpresia pe suprafața celulelor precursoare și a megacariocitelor tinere (generând proliferare excesivă).

Supra-activarea receptorului pentru trombopoietină (activare constitutivă), ca o consecință directă a mutației JAK2V617F (50-60% din cazuri), determină de asemenea o supraproducție de megacariocite patologice și un număr crescut de trombocite. În cazurile de TE JAK2V617F negative pot fi detectate mutații la nivelul receptorului MPL (în poziția 515 mai rar 505), mutații la nivelul genei calreticulinei (CALR). **Receptorul trombopoietinic mutant MPLW515L/K** poate activa JAK2 normal, în absența stimulării lui de către trombopoietină (activare constitutivă). În patogenia TE participă probabil multe alte mecanisme, care așteaptă încă să fie clarificate.

Mecanismele exacte care generează în TE tromboze sau/și hemoragii nu sunt pe deplin cunoscute. Sunt descrise mai multe anomalii care determină fie accentuarea fie diminuarea unor funcții trombocitare. Pot apărea și tulburări ale coagulării, sindrom hemoragipar de tip boală von Willebrand dobândită (prin absorbția pe suprafața trombocitelor a factorului von Willebrand) sau dimpotrivă hipercoagulabilitate prin deficite dobândite ale inhibitorilor coagulării - antitrombina III, proteina C, proteina S.

Simptomatologie

Debutul bolii este insidios; la 30% dintre bolnavi boala este o descoperire de laborator, pacienții fiind asimptomatici. Tabloul clinic este dominat de *simptome vasomotorii* (40% din cazuri), *fenomene hemoragice* (25% din cazuri) și *trombotice* (20% din cazuri), asociere aparent paradoxală.

- Simptomele datorate **fenomenelor vasomotorii** (tulburări vizuale, cefalee, scotoame, fosfene, palpitații, durere precordială atipică, livedo reticularis, eritromelalgia, parestezii acrale, etc) sunt datorate spasmelor vasculare și conglomeratelor trombocitare, la nivelul vaselor mici

- **Hemoragiile**, cu caracter recidivant, sunt răspunzătoare de apariția **anemiei feriprive secundare**. Cele mai frecvente sunt sângerările digestive; pot apare și epistaxisul, hemoptizia, hematuria sau menoragia, diateza hemoragică sub formă de purpură nefiind însă descrisă. Sângerarea este explicată prin trei mecanisme: a) tromboză intravasculară cu infarctizare, ulcerare a infarctului și sângerare; b) anomalii funcționale trombocitare; c) consumul excesiv al unor factori de coagulare, absorbția FvW pe suprafața trombocitelor cu apariția unei boli von Willebrand dobândite. Hemoragiile sunt mai frecvente la un număr de trombocite > 1.000.000/mm³.

- **Trombozele**, atât arteriale cât și venoase (membrele inferioare, venă portă, mezenterică, pulmonară) sunt răspunzătoare de episoadele tromboembolice (îndeosebi embolie pulmonară și accidente vasculare cerebrale). Sunt frecvente **manifestările neurologice** cu aspect clinic de accidente ischemice tranzitorii. Caracteristică bolii este și **tromboza venei splenice** care poate duce la **atrofia splinei**. Apariția trombozelor se explică în principal printr-o hiperagregabilitate plachetară. Accidentele trombotice sunt mai frecvente la valori ale numărului trombocitelor <1.000.000/mm³, cu un vârf de incidență în jurul a 750-850.000/mm³

- **Splenomegalia**, niciodată atât de masivă ca în MI sau LMC, este prezentă în peste 50% din cazuri.

- Se constată o incidență crescută a **ulcerului gastric sau duodenal** și a **gutei**. Sunt frecvente **avorturile** spontane, recurente, datorate infarctelor placentare.

Examinări de laborator

- **Numărul trombocitelor** în sângele periferic este crescut (peste 600.000/mm³), uneori foarte crescut (1-3-5 milioane/mm³); pe frotiul periferic trombocitele formează, în franjuri, plaje întinse și au o morfologie anormală (forme gigante, neregulate). Prezintă frecvente anomalii funcționale.
- **Leucocitele** pot fi moderat crescute (20-30.000./mm³), iar valorile **Hgb** nu depășesc 13 g% (adesea este prezentă anemia hipocromă). Apar eritrocite "în țintă" sau conținând corpi Jolly, precum și eritroblaști.
- **Măduva osoasă** prezintă o celularitate crescută cu predominanța megacariocitelor (cu mulți lobi, volum megacariocitar mai mare decât normal). Hemosiderina medulară este prezentă în cantități reduse sau este absentă. Fibroza medulară este absentă (când este prezentă nu depășește 30%).
- **FAL** este normală sau crescută
- **Acidul uric seric** este frecvent crescut.
- **Pseudohiperkaliemia** poate apărea prin eliberarea in vitro a K din trombocite
- **Examinări citogenetice:** rare (aprox 5% din cazuri), nu au fost descrise anomalii specifice. Mutația **JAK2** poate fi detectată (RT-PCR) la aproximativ 50-60% din cazuri, mutația **MPL** în 4% din cazuri, mutația **CALR** la 15-18% din cazuri (65-85% din cele JAK2 negative)
- **Markerii inflamatori** de tip fază acută (VSH, proteina C reactivă, fibrinogen) sunt normali.

Diagnostic

Pentru diagnosticul TE este necesară **prezența tuturor celor 4 criterii (OMS, 2008):**

1. **creșterea susținută (persistentă) a numărului de trombocite > 450.000/mm³**
2. **biopsia osteo-medulară:** măduvă hipercelulară, cu proliferare a elementelor liniei megacariocitare, cu un număr mult crescut de megacariocite mari, poliploide, mature.
3. **lipsa de criterii OMS pentru PV, MI, LGC bcr-abl+, sau SMD, sau alte neoplazii mieloid**
4. **demonstrarea prezenței JAK2 V617F sau altui marker clonal sau, în absența JAK2 V617F, lipsa dovezii de trombocitoză reactivă**

Diagnostic diferențial

1. Alte boli mieloproliferative:

a) - **PV** - în care masa eritrocitară este constant crescută, hemosiderina medulară absentă, feritina mult scăzută. Diferențierea nu este întotdeauna ușoară. Înrudirea celor 2 afecțiuni este evidențiată și prin prezența la unele cazuri de TE a coloniilor eritroide endogene.

b) - **LMC** - în care este prezent cromosomul Ph₁ sau transcriptul bcr-abl, bazofilie peste 3%, un număr mare de granulocite imature în sânge, FAL este foarte scăzută sau absentă.

c) - **MI** - în care sunt prezente fibroza medulară, hematopoieza extramedulară și tabloul eritroblastic cu anomalii eritrocitare.

2. Trombocitozele secundare sau reactive:

a) - **tranzitorii:** după sângerare, splenectomie, alte intervenții chirurgicale, traumatisme, infecții, efort, în sarcină, rebound în perioada de recuperare a unei trombocitopenii.

b) - **cronice:** *boli inflamatorii cronice* (artrită reumatoidă, rectocolită ulcero-hemoragică, boala Crohn, ciroză hepatică, colagenoze, sarcoidoză); *deficitul de fier*; *neoplaziile* (boala Hodgkin, limfoame ne Hodgkiniene, carcinoame, metastaze); *anemia hemolitică*, după *splenectomie*.

În trombocitozele secundare (în care trombopoietina este stimulul de proliferare pentru megacariocite) numărul trombocitelor nu depășește de obicei 1 milion/mm³. Morfologia și funcțiile plachetelor sunt normale, iar fenomenele trombotice sunt mult mai rare și lipsesc hemoragiile. Trebuie, totuși, reținut că prezența unei condiții asociate cu trombocitoză reactivă nu exclude posibilitatea unei TE dacă sunt întrunite celelalte criterii de diagnostic.

Evoluție

TE are o evoluție cronică (între 5-20 de ani), deseori speranța de viață a pacienților fiind apropiată de normal. Riscul complicațiilor fatale sau a **leucemiei acute terminale** este mic (5-10%); riscul de leucemie acută este crescut de terapia citotoxică. Boala poate evolua de asemenea spre **mielofibroză** (rar, aprox 5% din cazuri). Complicațiile hemoragice și tromboembolice reprezintă principalele cauze de deces. În evoluția bolii poate apare (în mod caracteristic), după infarcte repetate, **atrofia splenică** (trombocitoza se agravează, crește frecvența trombozelor și hemoragiilor, apar eritroblaști și eritrocite "în țintă" sau conținând corpi Jolly). Ca atare, **splenectomia este absolut contraindicată**.

Tratament

Tratamentul TE este personalizat, adaptat **grupelor de risc:**

- **risc redus** (toate elementele prezente) - incidență a trombozelor <2%/an, a hemoragiilor 1%, riscuri reduse la intervențiile chirurgicale sau în sarcină: vârsta < 60 ani; lipsa antecedentelor trombotice; număr de trombocite <1.500.000/mm³; lipsa factorilor de risc cardio-vasculari (fumat, obezitate, diabet, hipertensiune, dislipidemie, etc).

- **risc ridicat** (oricare dintre factori): vârsta ≥ 60 ani; antecedente trombotice.

- risc intermediar

Scopul tratamentului este scăderea riscului de accident hemoragic și/sau trombotic, prin inhibiția proliferării megacariocitare și scăderea numărului trombocitelor circulante. Trebuie puse în balanță beneficiile și riscurile terapiei. În scopul evitării accidentelor trombotice, pacienții trebuie convinși să adopte schimbări ale stilului de viață (renunțare la fumat, combaterea obezității, a sedentarismului, alimentație hipolipemizantă). Pentru a preveni accidentele hemoragice se vor evita antiinflamatoarele nesteroidiene și dozele standard, antiinflamatoare, de aspirină.

Pacienții în clasa de **risc scăzut**:

- observație +/- aspirină în doze mici -75 mg/zi (în absența contraindicațiilor);
- se evită tratamentul cu citostatice.

Pacienții în clasa de **risc intermediar**

- renunțarea la fumat, controlul greutateii, alimentație hipolipemizantă;
- terapie citoreductivă - la pacienții cu trombocitoză marcată ($>1.500.000/\text{mm}^3$) sau care au risc de tromboză;
- unele cazuri pot fi tratate doar cu aspirină în doze mici+ observație.

Pacienții în clasa de **risc ridicat** vor fi supuși tratamentului de **citoreducție**:

- se utilizează de preferință **hydroxicarbamida (Hydreea)**, mai ales >60 ani – doze ajustate pentru menținerea numărului de trombocite $<400.000/\text{mm}^3$; pentru un mai bun control al trombocitozei se poate asocia cu anagrelide sau/și alfa-Interferon;
- **anagrelide (Thromboreductin) (0,5-2,5 mg/zi)** – preferată mai ales la tineri, <60 ani;
- **alfa-Interferon** (3-5 MU- 3-5 administrări s.c./săptămână) - la tinerii cu intoleranță la anagrelide;
- **P radioactiv** (P^{32} , 2,3mCi/m² i.v. , cu repetare la 3-6 luni) – mai ales >75 ani, în cazul intoleranței sau slabei complianțe la tratamentul cu Hydreea; implică riscul mielosupresiei și al leucemiei acute secundare.

- **antiagregante plachetare**: se preferă **AAS în doze mici (75-100 mg/zi)**, mai ales la pacienții cu risc trombotic. În mod caracteristic este singurul antiagregant eficient în combaterea crizelor de eritromelalgie. Este contraindicată la un număr de trombocite $>1.000.000/\text{mm}^3$ (risc hemoragic), prudență la pacienții cu complicații hemoragice sau boală ulceroasă în antecedente.

În caz de urgență (hemoragii mari, tromboze arteriale, accidente vasculare) se poate recurge la **trombocitofereză**.

Tratamentul nespecific (simptomatic): allopurinol pentru hiperuricemie, fier pentru anemia feriprivă, transfuzia de masă eritrocitară pentru anemia severă.

Tratamentul TE în caz de sarcină:

- sunt frecvente avorturile spontane, mai ales în primul trimestru ($>40\%$)
- dacă este indicat tratamentul, se preferă alfa-Interferonul și mini dozele de aspirină;
- Hydreea are un risc teratogen mai ridicat.

D. MIELOFIBROZA PRIMARĂ

Caracterizare

Mielofibroza primară (MP), cunoscută și sub denumirea de mielofibroză idiopatică (MI) sau de mielofibroză cu metaplazie mieloidă (MMM) este o boală mieloproliferativă cronică având la bază proliferarea clonală a CSP și caracterizată prin coexistența a două procese:

- a) **proliferare clonală crescută a celulelor hematopoietice**;
- b) **proliferare reactivă, non-clonală a elementelor stromale (fibroblaști, osteoblaști)**.

Aceste procese au loc atât în măduva osoasă cât și în teritoriile extramedulare (splină, ficat, alte teritorii). Existența acestor tulburări explică evoluția bolii în două etape: una

de mieloproliferare (panmieloză și metaplazie mieloidă extramedulară) și alta de insuficiență medulară.

MI poate fi o **afecțiune primară** (ca și componentă a grupului neoplaziilor mieloproliferative cronice Ph1 negative), dar ea poate reprezenta și **etapa finală a evoluției altei boli** mieloproliferative (LMC, PV, TH).

Etiopatogenie

MI este o boală rară (aproximativ 5 cazuri noi/1.000.000 locuitori/an), boala este mai frecventă la vârste mai înaintate (mediana 65 ani). Sunt afectate celulele stem pluripotente care proliferază excesiv.

În stadiul de mieloproliferare, după diferențierea CSP în celule hematopoietice și stromale, hematopoieza medulară va determina o **panmieloză**, iar cea extramedulară **metaplazia mieloidă în splină, ficat**, limfoganglioni, alte teritorii.

Celulele stem CD34 pozitive patologice, ca și unii precursori mai maturi, sunt mobilizați din teritoriile medulare și colonizează de la început teritoriile extramedulare, în principal splina și ficatul (hematopoieză extramedulară). Metaplazia mieloidă nu este secundară fibrozării măduvei osoase, ci debutează concomitent cu mieloproliferarea. Apare **splenomegalia voluminoasă** în care, pe lângă proliferarea celulară, are loc și o liză a elementelor sanguine. În sângele periferic **hematopoieza extramedulară** este indicată de prezența eritrocitelor în picătură (dacriocite) sau cu forme bizare, fragmentate, a fragmentelor de megacariocite, de apariția de precursori celulari eritro-leuco-trombocitari (eritroblaști, formulă leucocitară deviată la stânga).

Insuficiența medulară se produce în urma dezvoltării procesului de **fibroză medulară**. Acesta apare de la începutul bolii, este preponderent în măduva osoasă și determină scăderea progresivă a țesutului hematopoietic. Geneza procesului fibroproliferativ nu este pe deplin elucidată. O serie de produși (citokine, chemokine) care stimulează proliferarea fibroblaștilor (cu secreție crescută de collagen) sau care inhibă activitatea collagenazelor și împiedică distrugerea collagenului, sunt eliberați din **megacariocitele patologice, displazice** sau în urma unor **interacțiuni celulare** care implică monocitele, trombocitele, granulocitele. Printre aceste citokine se numără factori de creștere megacariocitari (transforming growth factor beta-TGF- β , platelet-derived growth factor – PDGF), endoteliali (epidermal growth factor EGF), fibroblastici (basic fibroblast growth factor –bFGF), interleukina 1 (IL1) și alții. **Fibroblaștii nu aparțin clonei proliferante. Fibroza** va dezorganiza structura medulară, în fazele avansate ale bolii existând doar mici insule de țesut hematopoietic într-o densă rețea fibroasă, cu apariția **pancitopeniei**. Inițial fibroza este de tip reticulinic, ulterior de tip colagenic, în final cu osteoscleroză.

Neoangiogeneza medulară (formarea de vase sanguine, în principal capilare, adesea anarhice, în teritoriile tumorale) este un fenomen frecvent observat în toate bolile mieloproliferative cronice, ducând la o marcată creștere a densității microvasculare medulare. În MP în particular, procesul de neoangiogeneză este observat atât la nivelul măduvei cât și în teritoriile cu hematopoieză extramedulară. Apariția și dezvoltarea acestui fenomen este promovat de factori de creștere endoteliali, citokine, chemokine, metaloproteinaze din matricea extracelulară.

Mieloproliferarea clonală este acompaniată, în MP, de un **sindrom inflamator secundar**, generat de un nivel ridicat al unor citokine proinflamatorii. Secundar acestuia, apar modificări ale stromei medulare (fibroza, osteoscleroza, neoangiogeneza), mobilizarea în circulație a progenitorilor CD34+; unele citokine (IL8, IL10, IL15, IL2) par să dețină rol în evoluția clonală a bolii. Nivelul plasmatic crescut al citokinelor proinflamatorii este incriminat în geneza simptomelor constituționale de boală (scădere ponderală, febră, prurit, transpirații).

Deregările genetice care determină apariția celulei stem clonale (patologice) nu sunt cunoscute. Dezvoltarea subsecventă a mutației JAK2V617F (și a altora) va oferi clonei neoplazice un marcat avantaj de proliferare, permițându-i să scape de sub controlul mecanismelor fiziologice reglatoare. Nu se cunoaște încă clar de ce prezența aceleiași leziuni genetice (JAK2V617F) determină fenotipuri diferite de neoplazie mieloproliferativă

cronică – PV, TE sau MP. Sunt implicați probabil mai mulți factori, printre care starea de homo sau heterozigot pentru JAK2V617F, încărcătura alelică a mutației, expresia ei pe diferiți precursori (eritroizi, megacariocitari, granulocitari), implicarea altor leziuni genetice, epigenetice, moleculare. Studiile (genetice, de biologie moleculară) privind neoplaziile mieloproliferative cronice au cunoscut, în ultimul deceniu, o mare amploare. Se speră clarificarea mecanismelor care duc la apariția și dezvoltarea acestor boli pentru ca, în final, să fie posibilă utilizarea unor mijloace terapeutice eficiente și personalizate.

Simptomatologie

Debutul bolii este insidios, necaracteristic și constă în oboseală, inapetență, pierdere ponderală, disconfort abdominal cu senzație de apăsare în hipocondrul stâng. Mai pot fi prezente dureri osoase (îndeosebi în membrele inferioare) sau un sindrom hemoragiar moderat (epistaxis, gingivoragii, purpură).

Examenul fizic este dominat de **splenomegalia marcată**. În momentul diagnosticării bolii, splina este de obicei de volum considerabil, ajungând în cursul evoluției la mărimi gigante. Ea este dură, netedă și nedureroasă. **Hepatomegalia** este aproape întotdeauna prezentă. Hipertrofia hepato-splenică poate provoca diverse sindroame de compresie de vecinătate. **Paloarea** asociată cu discret icter (traducând un proces de hemoliză) se accentuează progresiv. În 50% din cazuri **anemia** este prezentă încă de la diagnosticarea bolii. Ea este severă în faza de insuficiență medulară (mieloscleroză), când la producerea ei concurează mai mulți factori: dislocarea eritropoiezei, hematopoieza splenică insuficientă și ineficientă, hemoragiile și deficitul de folați.

Examinări paraclinice

- Hemograma

- Pe lângă **anemie** se constată o **creștere a numărului leucocitar** prin granulocitoză absolută. Niciodată însă numărul leucocitar nu depășește 50.000/mm³ (discordanța dintre o splenomegalie enormă și un număr leucocitar doar moderat crescut trebuie să orienteze diagnosticul înspre o MP). În evoluție numărul leucocitelor poate deveni scăzut. **Numărul trombocitar** este variabil pe parcursul evoluției bolii.

- Frotiul periferic

- Aspectul **frotiului de sânge periferic** este caracteristic și poate sugera diagnosticul, fiind prezent tabloul **hematopoiezei extramedulare**: morfologia eritrocitară este modificată, poikilocitoza fiind foarte exprimată prin apariția hematiilor în "lacrimă", în formă de "pară" sau ovală, până la aspecte bizare. Sunt prezenți eritroblaști și forme tinere din seria granulocitară (tablou leuco-eritroblastic), precum și macrotrombocite și fragmente de megacariocite. Pe lângă devierea spre stânga (până la mieloblast) se constată neutrofilie, eozinofilie și bazofilie.

- Medulograma

- După o primă fază hiper celulară, măduva devine hipoplazică. Puncția sternală se execută, de obicei, cu dificultate din cauza îngroșării zonei corticale a osului. Destul de frecvent, puncția aspiratoare este "albă", sau suc medular foarte redus, hipocelular.
- Diagnosticul poate fi confirmat prin **biopsie osteo-medulară** și examenul histopatologic din fragmentele prelevate. Secțiunile histologice pun în evidență creșterea țesutului fibros, cu benzi scleroase, între care, pot fi găsite insule de măduvă hematopoietică activă. În aceste regiuni megacariocitele sunt mai numeroase, neregulate, hipolobulate; de asemenea se observă distensia sinusoidelor medulare, neoangiogeneza și hematopoieza intravasculară.

- Studii de biologie moleculară (RT-PCR)

- Mutații importante pentru diagnostic dar care nu au relevat influență prognostică semnificativă:
 - JAK2V617F** (la nivelul exonului 14, locație cromozomială 9p24) poate fi detectată în până la 60-65% din cazuri.

- **MPLW515** (*Myeloproliferative Leukemia virus oncogene*) – 10% din cazuri
- TET2 (TET oncogene family member 2) – 17% din cazuri
- Mutații a căror prezență implică influență prognostică
 - CALR (Calreticulina) – 25% din cazuri
 - ASXL1 (Additional Sex Combs-Like 1) – 13% din cazuri
- **Examenul citogenetic**
 - Poate evidenția anomaliile la 75% din cazuri. Printre leziunile care prefigurează un prognostic mai rezervat se numără (cariotip nefavorabil): +9, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, rearanjamente 11q23.
- **Flow-citometrie**
 - Numărul celulelor precursorare circulante (CD34 pozitive) este crescut, corelându-se cu extensia mieloproliferării.
- **Hemostaza**
 - Frecvent apar modificări ale testelor de coagulare indicând un proces de **coagulare intravasculară diseminată** de tip cronic, compensat. La unii pacienți poate apărea o afectare a agregării plachetare, cu diateză hemoragică subsecventă.
- **Examenul radiologic al scheletului** evidențiază adesea un proces de osteocondensare și îngustarea canalului medular în oasele lungi. **Examenul IRM** poate diferenția zonele cu fibroză medulară de cele cu măduvă celulară.
- **Hiperuricemia** este prezentă în majoritatea cazurilor.

Diagnostic

Diagnosticul de MI (**OMS, 2008**) se precizează în prezența **celor trei criterii majore + două dintre criteriile minore:**

A. Criterii majore:

1. **Biopsie osteo-medulară: prezența proliferării megakariocitare și a atipiei**, de regulă însoțite de **fibroză de reticulină sau colagenică**; sau în absența fibrozei de reticulină semnificative, modificările megakariocitelor trebuie să fie însoțite de o celularitate crescută a MO caracterizată prin proliferare granulocitară și adesea de eritropoieză scăzută (ex. Faza celulară, prefibrotică a bolii).
2. **lipsa de criterii OMS pentru PV, LGC bcr-abi+, sau SMD, sau alte neoplazii mieloides**
3. **demonstrarea prezenței JAK2 V617F sau altui marker clonal** (ex. MPLW515 K/L) sau, în absența markerilor clonali lipsa dovezii că mielofibroza este secundară.

B. Criterii minore :

4. **leucoeritroblastoză**
5. **valori serice crescute ale LDH**
6. **anemie**
7. **splenomegalie palpabilă**

Diagnostic diferențial

1. Alte boli mieloproliferative cronice (LMC, PV, TE).
2. Leucemie acută megacariocitară (LAM7), care evoluează cu mielofibroza acută
3. Sindrom mielodisplazic asociat cu mielofibroza
4. Mielofibroza secundară:
 - agenți chimici și fizici (benzen, arsenic, estrogeni, iradiere);
 - infecții (TBC, lues);
 - boli autoimune sau alte condiții inflamatorii cronice;

- neoplazii (carcinom de prostată, sân, plămân, stomac; mielom multiplu, limfom Hodgkin, leucemia cu celule păroase -"hairy cell leukemia");
- alte boli (boala Gaucher, osteopetroza).

Evoluție

Evoluția bolii este, de obicei, lentă. Starea bolnavului poate fi bună o perioadă lungă de timp, cu producerea treptată a insuficienței medulare. Au fost descrise **forme acute**, cu o evoluție doar de câteva luni, și **forme cronice** (3-15 ani). La un număr de cazuri (20% în primii 10 ani de evoluție) Ml se transformă în leucemie acută mieloblastică. Pe lângă aceasta, insuficiența medulară (mai ales infecțiile intercurente) reprezintă principala cauză de deces.

Supraviețuirea pacienților este dependentă de numeroși factori. În ultima perioadă au fost elaborate mai multe modele, care permit încadrarea pacienților în clase de risc prognostic. Cea mai recentă este stratificarea DIPPS-plus (*Dynamic International Prognostic System*), elaborată în 2011. Factorii care implică un impact prognostic negativ sunt: vârsta >65 ani, Hgb <10g/dl, leucocite >25.000/mm³, trombocite <100.000/mm³, blaști circulanti >/= 1%, dependența de transfuzii, prezența simptomelor constituționale (scădere ponderală, febră, transpirații), cariotip nefavorabil (vezi mai sus). Pacienții sunt considerați a avea risc prognostic scăzut dacă nu au niciunul dintre factorii de risc amintiți (supraviețuire mediană 15,4 ani), prognostic intermediar-1 (1 factor de risc, supraviețuire mediană 6,5 ani), intermediar-2 (2-3 factori de risc, supraviețuire mediană 2,9 ani) sau ridicat (4 sau mai mulți factori de risc, supraviețuire mediană 1,3 ani).

Complicații

- **legate de splenomegalie:** compresii ale organelor de vecinătate; infarcte splenice; hipertensiune portală; accentuarea anemiei prin sechestrarea eritrocitelor.
- **legate de insuficiența medulară:** anemie severă, infecții severe repetate, manifestări hemoragice.
- legate de **aparitia focarelor de metaplazie** cu localizări variate: retroperitoneal, mezenteric, regiunea ileo-cecală.
- legate de **tulburări de hipermetabolism:** hiperuricemie, artrită gutoasă, litiază renală.

Tratament

MP este în continuare o boală incurabilă. Tratamentul MP este în general paliativ și trebuie adaptat fazei evolutive a bolii și grupei de risc prognostic.

Singurul tratament cu potențial curativ este allo **transplantul de celule stem hematopoietice** (ATCS). Este aplicabil doar în puține cazuri, având în vedere riscurile asociate procedurii (mortalitate și morbiditate ridicată) și vârsta în general înaintată a pacienților. Intră în discuție ca mijloc terapeutic în cazul pacienților tineri (<55ani), în grup de risc ridicat sau intermediar-2 sau în prezența leziunilor moleculare „de risc” (pozitivitate ASXL1 și/sau negativitate CALR), care au donator compatibil. Asigură o supraviețuire mediană la 5 ani de aproximativ 50%, cu o rată a recurenței bolii în jur de 30% la 5 ani.

1. Tratamentul anemiei

a. Stimularea eritropoiezei

- Eritropoetina – eficientă doar în stadiile incipiente de boală. Nu se administrează în caz de splenomegalie >5cm sub rebordul costal (risc de ruptură splenică prin exacerbarea splenomegaliei), nu au eficiență la pacienții dependenți de transfuzii sau valori ale eritropoietinei serice peste 125 U/l.
- Androgeni – fluoxymesteron 3x10mg, danazol 600 mg/zi – hepatotoxicitate, virilizare, risc de stimulare a unui cancer prostatic ocult.
- Corticoterapie – ex prednison 0,5 mg/kgc/zi po.
- Acid folic-1-5 mg/zi.

b. Transfuzii de masă eritrocitară (MER)

- Frecvența lor va fi dată de amploarea simptomelor date de anemie și nu de valorile hemoglobinei; pentru a evita încărcarea organismului cu fier, la pacienții politransfuzati se administrează și tratament chelator de fier (desferaxirox-Exjade)

2. Citoreductie

Hydroxicarbamida (hydroxiuree) - doze mici (500-100mg/zi) - atenuază proliferarea megacariocitară și acțiunea factorilor de favorizare a fibrozei medulare, poate reduce dimensiunile splinei, leucocitoza, trombocitoza, ameliorează simptomele datorate sindromului hipercatabolic. Eficiență mai ales în cazurile JAK2V617F pozitive.

3. Agenți imunomodulatori, inhibitori ai angiogenezei (+/-corticosteroidi):

Talidomida, lenalidomida (indicată în cazurile cu del5q), **pomalidomida** (la cazurile JAK2V617F pozitive, fără splenomegalie marcată). Influențează angiogeneza și acțiunea citokinelor proinflamatoare (IL6, factorul de necroză tumoral TNF), stimulează proliferarea și activitatea celulelor natural-killer, a limfocitelor T, producția de gamma interferon și IL2.

4. Molecule ATP mimetice, inhibitori JAK2

Ruxolitinib (Jakavi) – este un inhibitor neselectiv JAK1/JAK2, ce acționează atât pe formele mutante JAK2V617F cât și pe cele nemutante (eficient deci și în formele JAK2V617F negative). Nu determină abolirea sau reducerea semnificativă a clonei maligne medulare JAK2V717F, are efect minor asupra fibrozei medulare. Are însă acțiune inhibitorie asupra celulelor neoplazice din **splină** (cu reducerea splenomegaliei) și prin diminuarea citokinelor proinflamatorii, ameliorează **simptomele generale** (scăderea ponderală, febra, pruritul, transpirațiile). Este aprobat pentru tratamentul MP și a mielofibrozei post PV sau TE din 2011 în SUA și din 2012 în Europa; în România se utilizează din 2014.

Mulți alți inhibitori ai căii de semnalizare intracelulară JAK/STAT sau *downstream* față de aceasta sunt aflați în faza de studiu: inhibitori JAK2 (momelotinib, lestaurtinib, pacritinib, etc), inhibitori Hsp90 - heat-shock protein 90 (panobinostat), inhibitori PI3K/mTOR (everolimus), inhibitori ai kinazei PIM, inhibitori MEK, etc.

5. Splenectomia

Este indicată în cazurile cu splenomegalie gigantă, cu fenomene compresive, infarcte repetate, hipersplenism confirmat sau hipertensiune portală cu varice esofagiene; este necesară însă existența unei hematopoieze restante corespunzătoare. Morbiditatea peri și postoperatorie este ridicată (peste 25% din cazuri) și include infecții, tromboze ale venelor abdominale, sângerări; uneori apare hepatomegalia tumorală progresivă prin infiltrare de boală, trombocitoza marcată. Sunt păreri (nerecunoscute unanim) conform cărora splenectomia ar putea grăbi apariția fazei blastice (transformarea în leucemie acută).

6. Radioterapia

Focarele de hematopoieză extramedulară (peritoneu, pleură, limfonoduli, coloană vertebrală, piele, etc) pot fi iradiate cu doze mici (100-1000cGy în 5-10 ședințe). Splenomegalia gigantă, cu contraindicații pentru splenectomie, poate beneficia de radioterapie paliativă în doze mici (100cGy în 5-10 ședințe), cu riscul citopeniilor severe. Durerile osoase pot fi ameliorate prin iradierea 100-400cGy teritoriilor dureroase. Hipertensiunea pulmonară secundară MP se poate ameliora prin iradierea pulmonară cu doze mici, 100cGy.

7. Șuntul porto-sistemic transjugular intrahepatic (TIPS). Se recomandă în faze avansate de boală, în prezența ascitei refractare, a sângerărilor variceale recurente.

8. Combaterea hiperuricemiei: Allopurinol, hidratare

VII. LEUCEMIILE LIMFOIDE CRONICE

A. LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ

Caracterizare

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este o boală primară a țesutului limfatic, caracterizată prin proliferarea malignă și acumularea unei clone de **limfocite B**, morfologic aparent mature dar incompetente imunologic. Celulele proliferante au diferențierea blocată

între stadiile pre-B și B-matur; corespondentul normal al acestora este cu mare probabilitate un grup de limfocite B din zona mantalei, implicat în producerea autoanticorpilor naturali polireactivi.

În urma acestei proliferări se va produce o **creștere a masei limfocitare totale**, cu infiltrarea progresivă a țesuturilor și organelor, mărirea în volum a ganglionilor limfatici și a splinei, creșterea numărului limfocitar prin limfocitoză absolută. Totodată vor fi **deteriorate mecanismele imunologice de apărare** a organismului, ceea ce va duce la o rezistență scăzută în fața variatelor infecții și la apariția unor manifestări autoimune.

Etiopatogeneza

LLC este cea mai frecventă formă de leucemie, aproximativ 25% din toate leucemiile. În majoritatea cazurilor LLC apare după vârsta de 50 de ani (vârsta mediană 65-70 ani). Este mai frecventă la bărbați (rata de incidență bărbați: femei de 2:1) dar proporția tinde să se egalizeze la vârstele de peste 75 ani. LLC este de asemenea mai frecventă la rasa albă.

Marea majoritate a cazurilor de LLC rezultă din **proliferarea monoclonală a unui subset de limfocite B** și numai în 2-5% din cazuri pot fi interesate limfocitele T. Clona de limfocite proliferază autonom într-un ritm extrem de lent, celulele maligne au o durată de supraviețuire mult prelungită, multe din ele fiind blocate în faza Go; procesul de apoptoză (moarte celulară programată) este dereglat, celulele leucemice se acumulează în organism, crescând masa limfocitară totală. Celulele leucemice proliferază inițial la nivelul **măduvei**, de unde se descarcă în **sângele periferic** și vor **infiltra zonele de țesut limfoid** din diverse organe (**ganglioni, splină, ficat**, derm, tractul digestiv etc.). Înlocuind limfocitele B și T normale.

Etiologia LLC este în continuare necunoscută. Sunt studii care sugerează implicarea stimulilor antigenici cronici, ca și a unor cunoscuți mutageni (iradiere, agenți alchilanți, substanțe chimice industriale sau utilizate în agricultură, etc). Boala este mai frecventă în anumite familii, prezența în antecedentele heredo-colaterale a LLC sau alte boli limfoproliferative cronice crește riscul de a dezvolta LLC de 2-7 ori. O constatare surprinzătoare este și faptul că la 0,5-0,8% din persoanele sănătoase și 18% din rudele sănătoase ale pacienților cu LLC se detectează celule B CD5+ clonale, (limfocitoză monoclonală B-MBL), expansiunea lor fiind însă ținută sub control de mecanismele normale de apărare anticanceroasă a organismului; rata de evoluție a MBL spre LLC este de 1-2% pe an.

Celulele clonale proliferante în LLC exprimă pe suprafața markeri antigenici de linie limfocitară B (CD20, CD19, CD21, CD23) dar și un marker caracteristic mai degrabă limfocitelor T (CD5), prezent însă și la un subset de limfocite B, localizate în regiunea mantalei, implicate în procesele de autoimunitate. Limfocitele neoplazice din LLC exprimă nivele scăzute de Ig membranară și lanțuri ușoare de Ig (lambda sau kappa).

Anomaliile citogenetice pot fi detectate (cu metode de mare sensibilitate ca de exemplu hibridizarea cu fluorescență in situ-FISH) la majoritatea cazurilor (50-80%). Cele mai frecvente anomalii sunt deleția 13q (peste 50% din cazuri), trisomia 12q (15% din cazuri), deleție la nivelul 11q, deleție la nivelul 17p și deleție la nivelul 6q. Anomaliile genetice au și un important rol prognostic: supraviețuirea cea mai lungă se observă la cazurile cu del 13q și cea mai scurtă la cei cu 17q- și/sau 11q-.

Un important parametru genetic de prognostic este **statusul mutațional al genei lanțului greu VH al imunoglobulinelor**. Din punct de vedere clinic statusul mutațional al genelor lanțului greu de imunoglobulină (VH-gene) este extrem de relevant: cele non-mutante implică un prognostic și o evoluție nefavorabilă, boala progresând rapid în timp ce genele mutante constituie un marker de supraviețuire îndelungată.

Un alt factor genetic cu importanță prognostică este **ZAP-70**, o proteină citoplasmică, tirozin-kinază, enzimă care în mod normal este exprimată de limfocitele T. Studiile au demonstrat că ZAP-70 se găsește și în celulele B tumorale și lipsește din celulele B normale. ZAP-70 poate constitui un factor predictiv de mare acuratețe pentru mutațiile genei VH, prezența acestuia sugerând un prognostic nefavorabil.

Simptomatologie

Debutul bolii este insidios. Un important număr de cazuri evoluează mult timp asimptomatic și afecțiunea este depistată accidental. Cel mai adesea apar **simptome generale nespecifice** ca astenie, pierdere în greutate, inapetență, transpirații profuze îndeosebi nocturne, alterarea stării generale. În alte cazuri, investigațiile efectuate cu ocazia **infecțiilor intercurrente repetate** (bronșite, pneumonii, piodermite, herpes zoster, tuberculoza, erizipel) sunt revelatoare pentru existența LLC.

Examenul obiectiv aduce elemente importante pentru diagnostic:

- **Adenopatia generalizată și simetrică** este caracteristică. **Ganglionii măriți** au volum variabil (de la mărimea unui bob de fasole, la mărimea unui pumn), de consistență "de organ" (nu sunt duri), sunt mobili, neaderenți și nedureroși.
- Este prezentă și o **hipertrofie a pachetelor ganglionare interne** (în mediastinul superior sau mijlociu, în hilii pulmonari, în abdomen) care poate provoca sindroame de compresiune. În unele cazuri, această hipertrofie poate fi mai precoce decât adenopatia externă și ganglionii măriți sunt descoperiți cu ajutorul examenului radiologic sau al ecografiei abdominale. Uneori se produce și **hipertrofia amigdalelor**.
- **Splenomegalia**, cel mai adesea moderată (nu ajunge, de obicei, la dimensiunile din mieloza cronică), este prezentă la majoritatea cazurilor în momentul diagnosticării și are tendința la progresiune. În anumite cazuri splina atinge dimensiuni enorme și poate genera fenomene compresive sau infarcte splenice. **Ficatul** poate fi moderat mărit în 30-40% din cazuri.
- Uneori apar **leziuni leucemice (infiltrative) cutanate** sub formă de dermită pruriginoasă (placarde roșii, tuberozități, papule diseminate pe corp, eritrodermie exfoliativă).
- Se pot produce **infiltrații în organe interne**: tub digestiv, ficat, glande salivare și lacrimale (sindrom Mikulitz); acestea sunt răspunzătoare de manifestări variabile de la caz la caz.
- Mai pot fi constatate **paloarea asociată cu un icter moderat, purpura**, iar în unele cazuri sunt prezente **vasculite, tiroidite** sau alte manifestări de producerea cărora sunt răspunzătoare tulburările autoimune.
- În formele cu limfocite T leucocitoza (limfocitoza) și splenomegalia sunt foarte pronunțate, în timp ce adenopatiile sunt de dimensiuni mai reduse.

Examinări de laborator

1. Examenul sângelui periferic

Hiperleucocitoză cu limfocitoză absolută. În **frotiul periferic** se constată un aspect monoton al elementelor nucleate, 60-90% fiind reprezentate de limfocite, care nu prezintă deosebiri evidente față de normal. Sunt foarte frecvente așa-numitele "umbre celulare" Gumprecht, rezultate din zdrobirea limfocitelor cu ocazia întinderii frotiului și a colorării (semn de fragilitate limfocitară). Granulocitele și monocitele însumează câteva procente (numărul lor absolut poate fi normal la început, dar scade treptat pe măsura accentuării insuficienței medulare). La examenul **flow-citometric**, pe suprafața limfocitelor proliferante se pune în evidența pozitivitate pentru **CD5, CD23, CD19, CD20**, negativitate CD10, CD22, FMC7.

Anemia, cu caracter normocitar-normocrom, este frecventă, de grad moderat și cu tendință de agravare lentă. La producerea anemiei contribuie mai mulți factori: liza autoimună, hipersplenismul și scăderea capacității de producție medulară; deseori, prin apariția unui component hemolitic autoimun, anemia îmbracă un aspect mai sever. În aceste cazuri, pe lângă sindromul anemic se constată și sindromul hemolitic: icter, bilirubinemie neconjugată crescută, hipersideremie, reticulocitoză. Testul Coombs evidențiază anticorpii antieritrocitari.

Numărul trombocitelor este inițial normal, scăzând treptat în fazele avansate ale bolii. La producerea trombocitopeniei pot contribui aceiași factori ca și în cazul anemiei.

2. Studiul aspiratului medular și al biopsiei osteo-medulare.

Măduva osoasă are un aspect normo- sau hipercelular, iar infiltrația leucemică **depășește proporția de 30% din totalul celulelor medulare** (criteriu de diagnostic). În funcție de gradul acestei infiltrații, sunt dislocate celelalte serii celulare ale măduvei. Infiltrația leucemică este inițial interstițială, apoi nodulară, pentru ca în stadiile avansate să fie difuză. Mielograma permite aprecierea gradului de infiltrație leucemică și oferă totodată relații asupra hematopoiezei reziduale (aspecte importante în aplicarea tratamentului).

3. Modificările imunologice sunt prezente în majoritatea cazurilor:

- modificarea competenței imunologice a limfocitelor B explică **deficitul imunității umorale**. Proteinograma arată scăderea fracțiunilor gamaglobulinelor serice, iar imunoelectroforetic se constată o scădere a Ig normale (în special a IgM). Deficiența producerii de anticorpi (la care se asociază neutropenia) va avea ca urmare o predispoziție accentuată la infecții.
- există un **dezechilibru al populațiilor de limfocite T reglatoare**, cu scăderea pronunțată a limfocitelor T helper și creșterea limfocitelor T supresor, astfel încât raportul T_H/T_S se inversează (normal 1,5-2). Acest fapt explică hipogamaglobulinemia (prin acțiunea supresoare a limfocitelor T_S asupra limfocitelor B producătoare de anticorpi). Afectarea imunității celulare este dovedită și de **deprimarea transformării blastice** a limfocitelor cultivate la fitohemaglutinină.
- manifestări autoimune: anemie hemolitică, trombocitopenie autoimună. **Testul Coombs se pozitivează** în formele cu hemoliză autoimună; anticorpii antierytrocitari pot fi IgG sau IgM, cu fixare de complement, cel mai adesea activi la cald. Mai pot fi prezente **reticulocitoza, hiperbilirubinemia neconjugată, crioglobulinemie, diverși autoanticorpi** (factor reumatoid sau antinuclear).

4. Alte teste: în faze avansate de boală apar creșteri ale lactat dehidrogenazei serice, acidului uric, a beta-2-microglobulinei. **Examenul citogenetic** pentru evidențierea unor modificări cum ar fi **del (17p)**, precum și investigații pentru definirea **statusului mutant sau nemutant al bolii**, eventuala prezență a **CD38 sau ZAP-70**, au importanță prognostică și de orientare a tratamentului. Ele vor fi efectuate ori de câte ori există posibilitatea tehnică.

Diagnosticul pozitiv se poate sustine în prezența a cel puțin 3 elemente:

- limfocitoză absolută în sângele periferic, peste $5000/\text{mm}^3$, cu morfologie de tip matur, menținută minim 3 luni, cu excluderea limfocitozei reactive
- cel puțin 30% limfocite la nivel medular
- limfocite de tip monoclonal, exprimând pe suprafață nivele scăzute de Ig, pozitivitate pentru CD5, CD23, CD19, CD20

Examenul citogenetic pentru evidențierea unor modificări cum ar fi del (17p), precum și investigații pentru definirea statusului mutant sau nemutant al bolii, eventuala prezență a CD38 sau ZAP-70, vor fi efectuate atunci când există posibilitatea tehnică.

Clinic sunt prezente, în funcție de stadiul bolii, poliadenopatia și splenomegalia cu caracterele descrise la simptomatologie.

Stadializarea LLC

LLC evoluează în 5 stadii (după **sistemul elaborat de Rai**); atât evoluția cât și prognosticul și atitudinea terapeutică sunt în funcție de stadiul afecțiunii.

- stadiul 0 - limfocitoză în sânge și în măduva osoasă, cu absența adenopatiilor și hepatosplenomegaliei (supraviețuire peste 10 ani);
- stadiul 1 - limfocitoză și adenopatii (supraviețuire 8 ani);
- stadiul 2 - limfocitoză și spleno- sau hepatomegalie (supraviețuire 5-6 ani);
- stadiul 3 - limfocitoză și anemie (Hgb sub 11 g%);
- stadiul 4 - limfocitoză și trombocitopenie (sub $100.000/\text{mm}^3$);

În stadiile 3 și 4 supraviețuirea este de 1-2 ani. Caracterul autoimun al anemiei sau trombocitopeniei nu plasează boala în stadiul 3 sau 4, acestea putând fi prezente încă de la debutul bolii. Se consideră boala ca fiind în stadii avansate atunci când anemia și trombocitopenia sunt urmarea insuficienței medulare.

O altă stadializare a LLC (după **criteriile lui Binet**) recunoaște trei stadii:

- stadiul A - limfocitoză, afectarea a mai puțin de 3 arii ganglionare;
- stadiul B - afectarea a mai mult de 3 arii ganglionare + spleno- hepatomegalie;
- stadiul C - prezența anemiei și/sau trombocitopeniei (independent de numărul zonelor ganglionare afectate).

Stadializarea aprobată de OMS combină cele două stadializări: stadiul A (0 sau 1), stadiul B (2), stadiul C (3 sau 4).

Diagnostic diferențial

1. Limfocitozele secundare infecțiilor (reactive): mononucleoza infecțioasă, toxoplasmoza, infecția cu virusul citomegalic, etc. Adenopatiile și/sau a hepatosplenomegalia apar în context febril, la vârste tinere, leucocitoza este moderată și limfocitele nu au imunofenotipul caracteristic. Testele imunologice (atc IgM) specifice fiecărei infecții mai sus amintite vor fi pozitive.

2. Limfoamele maligne ne Hodgkiniene cu descărcare leucemică: examenul histopatologic, inclusiv cu analiza imunofenotipică, este decisiv (vezi tabel):

- LNH cu celule din zona de manta este cel mai greu de diferențiat de LLC. Imunofenotipic exprimă CD5, CD19, CD20, FMC7, Slg, CD22 și CD79b dar este negativ pentru CD 23 și CD 38.
- Limfomul splenic cu celule viloase- lipsesc adenopatiile iar splina este de dimensiuni foarte mari. Imunofenotipic este pozitiv pentru slg, CD19, CD20, CD22 și CD 79b, negativ pentru CD5.
- Limfomul folicular cu descărcare leucemică - lipsește CD5 și CD23 dar se pozitivează CD10 și CD 22.

3. Leucemia mielodă cronică: splenomegalia este mai pronunțată, lipsesc adenopatiile periferice, aspectul frotilui periferic este complet diferit (deviere la stânga, bazofilie), citogenetic cromozom Ph1 pozitiv, examen PCR detectare transcript bcr/abl.

4. Leucemia cu celule păroase (variantea cu leucocitoză și limfocitoză): predomină pancitopenia și splenomegalia; imunofenotipic CD11c și CD25 sunt pozitive, biopsia osteomedulară are modificari patognomonice.

Tabel nr XII. Imunofenotipul limfocitelor proliferante din LLC și unele LNH

Antigen	LLC -B	LNH cu celule din zona de manta	Limfom splenic cu celule viloase	Limfom folicular
slg	slab +	++	++	+
CD5	++	++	-	-
Cd19	++	++	++	++
CD20	+	++	++	++
CD23	++	-	-	-
CD22	slab sau negativ	++	++	++
CD79b	slab sau negativ	++	++	++
CD10	-	-	-	++
FMC7	-	+	+	+

Evoluție și complicații

Se poate vorbi despre **două tipare evolutive diferite în cadrul LLC.**

1. LLC caracterizată prin **status mutant** al genei pentru lanțul greu de Ig și cu **lipsa marker-ului ZAP70** - boala are o evoluție blândă îndelungată, iar supraviețuirea este uneori de 15-20 de ani de la diagnostic (**forme relativ benigne**, cu adenosplenomegalie de dimensiuni reduse, limfocitoză moderată și păstrarea funcției medulare).
2. LLC caracterizată prin **status nemutant** al genei pentru lanțul greu de IG și în care **este prezent ZAP70**; este o **formă agresivă**, cu o evoluție rapid progresivă, mai ales la vârste mai tinere și la femei; în acestea semnele generale sunt mai evidente, hipertrofia organelor limfatice mai importantă, leucocitoza și limfocitoza mai pronunțate.

Principalele **cauze de deces** sunt infecțiile, anemia hemolitică și cașexia. **LLC nu se transformă niciodată în LA**, așa cum se întâmplă în LGC (când apar LA terminale, acestea reprezintă grefa unei a doua forme de neoplazie).

O posibilitate specială de evoluție a LLC este apariția **sindromului Richter**; acesta este un limfom cu celule mari (imunoblastic) aparținând aceleiași clase de limfocite ca cele din LLC, dar în unele cazuri celulele limfomului aparțin altei clone celulare (este o a doua neoplazie). De remarcat că LLC este boala malignă în care apare cu incidența cea mai mare **o a doua neoplazie** (boală Hodgkin, limfoame non-Hodgkin, alte cancere).

Alte complicații ale LLC sunt reprezentate de: insuficiența medulară, fenomene compresive abdominale, cașexie, infecții iterative și **tulburări autoimune** ca urmare a depresiei imunologice.

În formele de **LLC cu limfocite T** evoluția este mai severă, supraviețuirea reprezintă 30% din cea a formelor similare de LLC cu limfocite B.

Factori prognostici în LLC

Pentru a putea prezice cât mai bine evoluția bolii și, în același timp, pentru a indica un tratament adaptat agresivității bolii se urmăresc factorii prognostici:

1. Factori prognostici clinici:

- *stadiul clinic* – supraviețuirea mediană se corelează invers cu stadiul;
- *modelul de invazie tumorală la nivel medular*: invazia de tip difuz are evoluție mai rapidă;
- *timpul de dublare a numărului de limfocite*: dublarea nr de limfocite <12 luni este considerat factor de prognostic negativ.

2. Factori prognostici moleculari și genetici:

- **Statusul mutant/nonmutant al genelor care codifică regiunea variabilă a lanțurilor grele de imunoglobuline**: Recombinarea segmentelor genice ce controlează regiunile moleculelor Ig ca și fenomenul fiziologic de hipermutație are loc la nivelul centrului germinal. La aproximativ 50% din cazurile de LLC limfocitele maligne prezintă mutație somatică a genelor ce controlează regiunea variabilă a moleculelor de Ig (IgV_H). **Cazurile cu absența mutației IgV_H (germline IgV_H) au o boală mai agresivă, cu un prognostic mai rezervat.**

- **Markeri imunologici detectați cu ajutorul flow-citometriei**: Indicatori ai unui prognostic mai rezervat sunt: expresia membranară a **CD38** (40-50% din cazuri) și a **ZAP70** (asociată cu absența mutației IgV_H).

- Examenul citogenetic:

- deleția de la nivelul brațului scurt al cromozolului 17 (**del 17p13**) este asociată cu pierderea funcției tumor-supresoare a genei p53. **Boala este agresivă**, cu progresie mai rapidă, remisii de scurtă durată, supraviețuirea este redusă, frecvent apare rezistență la tratamentul cu agenți alkilanți și analogi purinici;
- **trisomia 12** - aspect morfologic atipic și boală mai agresivă;
- deleția la nivelul **11q22-q23** (19% din cazuri) - mase ganglionare voluminoase, boala mai agresivă, supraviețuire redusă.
- **deleția 13q14** - supraexpresia protooncogenei bcl2; evoluție mai lentă a bolii;

3. Alți markeri de prognostic negativ: valori crescute ale beta₂-microglobulinei, LDH, valori crescute ale receptorilor serici solubili CD25, valori crescute ale CD23 eliberat în ser.

Tratament

Tratamentul LLC este individualizat, adaptat stadiului bolii . **În stadiile A (0 și 1) și B (2) și în formele benigne, cu evoluție lentă, nu este indicată** începerea imediat după stabilirea diagnosticului a unui tratament activ. Se recomandă supravegherea bolnavului prin controale periodice, urmărind starea clinică (greutatea corporală, volumul ganglionilor și al splinei), hematologică (hemograma completă), precum și statusul imunologic (cantitatea gama-globulinelor serice, posibila apariție a unor manifestări autoimune).

Se recomandă **inițierea tratamentului** în prezența elementelor ce indică progresia bolii:

- simptome generale: scădere ponderală >10% în ultimele 6 luni, astenie marcată, transpirații nocturne >1 lună, febră nelegată de infecții (febră de boală) > 2 săptămâni
- insuficiență medulară progresivă -anemie, trombocitopenie
- limfocitoză progresivă: creșterea nr de limfocite cu peste 50% în 2 luni sau dublarea nr de limfocite în mai puțin de 6 luni
- anemie și/sau trombocitopenie imună non-responsibile la corticoterapie
- splenomegalie progresivă sau simptomatică (compresivă)
- limfadenopatie masivă, simptomatică
- infecții bacteriene recurente, hipogamaglobulinemie simptomatică

Dacă este vorba despre **forme agresive** de LLC sau de boală aflată în **stadiul C (3 sau 4)** tratamentul trebuie aplicat de la început. El vizează reducerea masei limfocitare totale, fapt care va duce la degajarea măduvei osoase de elementele leucemice și repopularea ei cu celule normale, precum și dezinfiltrarea tisulară (cu reducerea adenopatiilor și spleno-hepatomegaliei).

A. Chimioterapie

1. **Analogi purinici** - din această grupă de substanțe se utilizează în principal **fludarabina**, mai puțin **cladribina** sau **pentostatina**, reprezintă astăzi tratamentul de primă linie în LLC. **Fludarabina** se administrează oral (po) sau intravenos (iv):

- **monoterapie** (po 40 mg/m² x 5 zile sau iv 25 mg/m² 5 zile, cicluri repetate la 28 zile, maxim 6 cicluri);

- **în combinații** - în principal **cu ciclofosfamida (scheme FC) și rituximab (scheme R-FC)** - rata răspunsurilor este superioară - Rituximab în ziua 1, 375mg/m² la primul ciclu și 500mg/m² la următoarele 5 cicluri, fludarabina po 24 mg/m² x 5 zile sau iv 25 mg/m² x 3 zile, ciclofosfamida 150mg/m² x 5 zile sau iv 250 mg/m² x 3 zile

Prin scăderea limfocitelor CD4+ și neutropenia asociată, terapia cu fludarabină predispune la **infecții cu germeni oportuniști** și la declanșarea unor citopenii autoimune. Pentru a preveni infecțiile oportuniste (cu virusuri herpetice, citomegalivirus, pneumocystis jiroveci, toxoplasma), pe perioada tratamentului + minim 2 luni după încheierea acestuia se administrează **terapie profilactică** cu sulfamethoxazol/trimetoprim (Biseptol) și antivirale (aciclovir, ganciclovir).

2. Agenți alchilanți

O lungă perioadă de timp, alchilanții au reprezentat principalul mijloc terapeutic al LLC. Astăzi ei sunt indicați în principal la cazurile la care administrarea fludarabinei este contraindicată (pacienți în vârstă, cazuri cu fenomene autoimune).

- **Chlorambucilul (Leukeran^R)** - monoterapie sau în asociere cu corticosteroid (dexametazona, prednison, metilprednisolon) sau rituximab. Se folosesc mai multe scheme, cu administrare zilnică (inițial 4-6 mg apoi reducere treptată, în funcție de scăderea numărului leucocitar) sau intermitentă (14 mg/zi timp de 10-14 zile lunar, 6-12 cicluri). Asocierea cu Rituximab îmbunătățește rata răspunsului și este o opțiune de tratament pentru pacienții vârstnici, peste 70 de ani, care nu ar putea tolera un tratament mai agresiv, cu rezultate similare. Remisie completă se obține doar la 3-7% din cazuri, dar se observă o diminuare a leucocitelor, adenopatiilor și splinei în 45-86% din cazuri.

- **Ciclofosfamida (Endoxan^R)** – monoterapie (continuu 50-100mg/zi, intermitent 200mg/m² x 5 zile sau 750mg/m² la 3 săptămâni) sau combinații similare celor utilizate pentru LNH (CHOP, COP, etc)

- **Bendamustin** - agent alchilant mai nou (aprobat în România din 2014) – 100 mg/m², 2 zile consecutiv, repetat la 28 zile. Are rată de răspuns superioară dar și toxicitate mai mare.

3. Anticorpi monoclonali

a. Anti CD20

- **Rituximab (Mabthera^R)** – anticorp monoclonal **himeric uman/șoarece**, produs prin inginerie genetică; administrare intravenoasă sau subcutanată

- **monoterapie** (rar) 375mg/m² săptămânal x 4

- **combinații** cu alte citotoxice:

- cel mai frecvent cu fludarabină și ciclofosfamidă (R-FC), chlorambucil (R-Chl)

- mai rar cu alemtuzumab, idelalisib, alte chimioterapice

- are eficiență ridicată în combaterea fenomenelor autoimune

- nu are efect în cazurile cu del17

- administrare **intravenoasă** - 375mg/m² primul ciclu, 500 mg/m² următoarele. La primul ciclu poate apărea sindrom de liză tumorală - dacă leucocitele circulante depășesc 50.000/mm³ se va fi administra cu prudență, doza fracționată în 2 zile. La administrarea **subcutanată** – 1400 mg doza totală/administrare.

- **Ofatumumab (Arzerra^R)** – anticorp monoclonal total **umanizat**

- în combinație cu chlorambucil, cazuri intolerante/refractare la combinațiile cu fludarabină

- **Obinutuzumab (Gazyva^R)** – anticorp monoclonal total **umanizat**, cu acțiune **citotoxică directă**; în combinație cu chlorambucil - rezultate terapeutice și tolerabilitate net superioare rituximab-ului

- **Anticorpi aflați în faza de studiu:** epratuzumab, lumiliximab

b. Anti CD52

- **Alemtuzumab (Campath^R)**, anticorp umanizat; indicat mai ales la cazurile cu **del17**, la care rituximabul nu este eficient; se administrează în monoterapie sau în combinații (ex R-FC+alemtuzumab). Eficiența maximă când boala este localizată **predominant medular**; cazurile cu adenopatii marcate, tumorale (bulky) răspund mai puțin la acest tratament. Are indicație și în schemele de consolidare după transplant sau chimioterapie high-dose (eradicarea bolii reziduale medulare). Se administrează **subcutanat**, timp de 18 săptămâni, de trei ori pe săptămână în doze crescânde, până la maxim 30 mg/doză). Principalul neajuns este imunosupresia indusă cu **risc mare de infecții oportuniste** (reactivare virus Citomegalic, Pneumocystis jiroveci).

4. Inhibitori kinazici

Mecanismul lor de acțiune este similar inhibitorilor de tirozinkinază utilizați în tratamentul leucemiei mieloide cronice.

- **Ibrutinib (I)** - aprobat în SUA și Europa din februarie 2014 – preparat oral 420 mg/zi ; bine tolerat, util la pacienții vârstnici

- **Idelalisib (I)** - aprobat în SUA din iulie 2014, în Europa din septembrie 2014 – combinații cu rituximab, pentru cazurile cu recădere/refractare.

5. Imunomodulatori imidazolici

- **Lenalidomida (Remlivid^R)** - singură sau în combinații, în principal cu rituximab. Este un preparat oral, relativ bine tolerat și de pacienții vârstnici. Este mult mai frecvent utilizat în tratamentul mielomului multiplu și a sindroamelor mielodisplazice.

B. Corticoterapia

În cazurile cu măduvă osoasă infiltrată, cu rezervă hematopoietică mică, tratamentul se începe cu **Prednison** (30-60 mg/zi, individualizat) la care se adaugă ulterior un citostatic.

Prednisonul este indicat, în mod deosebit, în formele însoțite de citopenii autoimune, de eritrodermie. Prednisonul scade volumul formațiunilor tumorale ganglionare și al splinei, provocând o revărsare în circulație a limfocitelor, unde acestea sunt mai ușor atacate de citostatice. Având efect imunosupresiv, administrarea prelungită a corticosteroizilor favorizează infecțiile, agravând imunosupresia. De aceea se vor utiliza pe perioade cât mai scurte; aplicarea lor izolată, mai ales în formele benigne, este inutilă și periculoasă.

C. Radioterapia - constituie în prezent un mijloc terapeutic de rezervă. **Iradiera splinei** este indicată rar, în unele forme cu splenomegalie compresivă sau rezistență la chimioterapie (regresiune nesatisfăcătoare după citostatice). Se poate aplica o tehnică de iradiere fracționată cu doze mici (săptămânal), ceea ce va duce la distrugerea limfocitelor splenice, al căror loc este luat de alte limfocite din circulație, ce vor fi la rândul lor distruse la o ședință ulterioară. Se obține, astfel, un efect global chiar dacă iradierea se aplică doar asupra unui singur teritoriu. **Iradiera unor mase ganglionare voluminoase**, îndeosebi abdominale, rezistente la tratament, poate duce la înlăturarea fenomenelor compresive și la scăderea dimensiunilor ganglionare.

D. Splenectomia

Este o modalitate terapeutică la care se recurge rar. Ea este indicată în cazurile rebele de hipersplenism, în formele evolutive cu splenomegalii gigante (care provoacă tulburări mecanice și hemodinamice) neresponsive la celelalte mijloace terapeutice.

E. Tratamentul complicațiilor autoimune (AHAI, trombocitopenia imună, etc).

- **Corticoterapie** – prednison (sau metilprednisolon) po 1mg/kgcorp 2-4 săptămâni apoi reducere treptată a dozelor

- **Imunoglobuline iv în doză mare** – 0,4mg/kg corp, administrate într-o singură doză sau fracționate în 2-4 zile

- Cazurile refractare pot răspunde la **imunosupresoare**: Ciclosporina 5-8 mg/kg/zi sau mycophenolat mofetil (utilizat mai ales pentru imunosupresie posttransplant).

F. Formele tumorale sau sindromul Richter

Se va recurge la scheme de polichimioterapie utilizate în tratamentul limfoamelor, adaptat subtipului histologic (cel mai frecvent LNH difuz cu celule mari B, tratat cu schema **R-CHOP**).

G. Transplantul medular

Rolul acestuia în tratamentul LLC nu este încă foarte clar conturat. El este utilizat în principal la pacienții mai tineri, cu status non-mutant al bolii și cu răspuns nefavorabil la tratamentul amintit. Se utilizează mai ales **allogransplantul** (standard sau non-mieloablative). Alemtuzumab-ul poate fi utilizat ca terapie de consolidare a remisiei post-transplant. Bolnavii fără boală minimă reziduală au o evoluție mai favorabilă.

H. Tratamentul adjuvant și paleativ

- Apariția **hiperuricemiei** reclamă administrarea de inhibitori ai xantinoxidazei (**Allopurinol**). Pentru a preveni **sindromul de liză tumorală** (cu nefropatia urică și hiperfosfatemie, ce pot evolua spre insuficiență renală acută), tuturor pacienților la care se administrează chimioterapie se va asocia și allopurinol, alcalinizarea urinei, hidratare.

- Infecțiile intercurente necesită un **tratament antibiotic, antimicotic, antiviral** energetic și țintit.

- Prezența **hipogamaglobulinemiei** impune tratament substitutiv cu **imunoglobuline** (10-20g iv la 20-21 zile). Indicat dacă apar infecții bacteriene severe, dese, recidivante.

- Administrarea de **vaccinuri** la pacienții cu LLC este controversată. **În nici un caz nu se vor utiliza vaccinuri cu germeni vii atenuați !!!**. Cel mai adesea se practică vaccinarea antigripală sau cea antipneumococică, la pacienți în grupe de risc. Este posibil

ca vaccinul să nu producă imunizarea așteptată (va fi ineficient) sau/și să producă reacții adverse (fenomene autoimune).

- Prezența unui număr foarte mare de leucocite ($> 300.000/\text{mm}^3$) poate determina apariția unui **sindrom de hipervâscozitate** care necesită leucocitaferază.

A. LEUCEMIA PROLIMFOCITARĂ CRONICĂ

Caracterizare

Leucemia prolimfocitară cronică (LPC) este o formă rară de leucemie limfatică în care proliferarea unui limfocit aflat într-un stadiu intermediar de maturare dă naștere unei limfoproliferări cu caracter mai agresiv. Boala este caracterizată printr-o hiperleucocitoză pronunțată, splenomegalie voluminoasă, adenopatii periferice puțin exprimate. Proliferarea prolimfocitară poate fi evenimentul inițial al bolii sau poate apărea prin transformarea clonei de limfocite B dintr-o LLC.

Prolimfocitele proliferante sunt de dimensiuni mai mari, conțin nucleoli proeminenți, cu citoplasma mai tânără decât limfocitul matur și markeri membranari ce dovedesc apariția acestor celule printr-o transformare din celule cu grad de maturare mai avansat. Cel mai adesea este vorba despre prolimfocite B (aproximativ 3/4 din cazuri).

Boala are o incidență mai redusă decât LLC, apare la o vârstă mai înaintată (în general decadele de vârstă 6-7), mai frecvent la bărbați. LPC cu celule T manifestă predilecție pentru vârste mai tinere.

Simptomatologie

Manifestările de debut includ pierderea ponderală, fatigabilitatea, disconfortul abdominal secundar splenomegaliei. Bolnavii prezintă o susceptibilitate crescută la infecții. Examenul obiectiv evidențiază **splenomegalie voluminoasă**, moderată hepatomegalie, **limfadenopatia fiind absentă sau având dimensiuni reduse**. În formele de leucemie prolimfocitară cronică cu celule T limfadenopatia este însă întotdeauna prezentă și în mod caracteristic sunt întâlnite **manifestări cutanate** (rash papular, erupții nepruriginoase) la nivelul spatelui, membrilor și feței.

Examinările de laborator evidențiază în cele mai multe cazuri un număr leucocitar peste $100.000/\text{mm}^3$. În 50% din cazuri sunt prezente anemia și trombocitopenia, ca urmare a insuficienței medulare.

Infiltrația măduvei osoase cu prolimfocite este pronunțată încă din primele faze ale bolii (prolimfocite $>55\%$) și are de regulă un caracter difuz.

În cazul LPC cu celule B (**LPC-B**), celulele proliferante exprimă markeri ai seriei limfocitare B (pozitivitate CD19, CD20), pozitivitate pentru FMC7, variabilă pentru CD5 (+/-) și negativitate pentru CD10.

Fenotipul clasic al celulelor proliferante din LPC cu celule T (**LPC-T**) este cel al celulelor mature post timice T, cu pozitivitate pentru pan-antigenele T (CD2, CD3, CD7) și negativitate pentru TdT și CD1a; 60% din cazuri au fenotip CD4+/CD8-, 25% din cazuri CD4+/CD8+ și 15% din cazuri CD4-/CD8-.

Anomaliile genetice cel mai frecvent decelate în LPC- B sunt t(11;14)(q13;q32)- la 20% din cazuri și trisomia 12 –la sub 10% din cazuri- În LPC-T au fost detectate aranjamente clonale ale genelor TCR corespunzător lanțurilor γ și δ , cel mai frecvent afectați fiind cromozomul 14 –inv14(q11;q32) la 80% din cazuri- și cromozomul 8.

Perturbările imunologice (indeosebi afectarea subseturilor de limfocite T_H și T_S) sunt răspunzătoare de apariția hipogamaglobulinemiei și explică susceptibilitatea crescută la infecții.

Evoluția

LPC este considerată o boală incurabilă, pentru marea majoritate a cazurilor. Evoluția bolii este mai rapidă decât a LLC, îmbracă de regulă aspectul unei forme agresive.

Prognosticul este rezervat, supraviețuirea fiind de 2-3 ani de la debutul bolii. LPC cu celule T are o evoluție mai agresivă, cu un răspuns mai slab la chimioterapie și o supraviețuire inferioară.

Tratament

Aspectul clinic și leucocitoza pronunțată impun de cele mai multe ori începerea tratamentului încă de la depistarea bolii. Cazurile asimptomatice, la care, similar LLC, se indică expectativa, sunt rare.

Printre mijloacele terapeutice utilizate se numără:

- chimioterapia citostatică de tipul **polichimioterapiei**, într-un mod similar tratamentului limfoamelor maligne ne Hodgkine cu grad crescut de malignitate, în principal schema CHOP (Ciclofosamidă + Farmorubicină + Vincristin + Prednison);
- **analogii purinici** (fludarabina, cladribina, pentostatinul), utilizați ca și monoterapie sau în asociere cu derivați antraciclinici, cu rezultate mai ales în LPC-B ;
- terapia cu **anticorpi monoclonali**, în principal anti-CD52 (alemtuzumab) permite obținerea unor rezultate promițătoare, mai ales în LPC-T. Pacienții care au răspuns la acest tratament pot fi candidați pentru transplantul de celule stem;
- **chimioterapia high-dose urmată de transplant de celule stem**, autolog sau allogen, reprezintă o opțiune cu potențial terapeutic ridicat, fiind însă aplicabilă doar cazurilor selectate;
- **iradierea splinei sau splenectomia** cu scop paliativ, în caz de splenomegalie masivă, compresivă. Splenectomia poate duce la dezvoltarea hepatomegaliei și a limfadenopatiilor și accentuează leucocitoza.

C. LEUCEMIA CU CELULE PĂROASE (Hairy cell leukemia)

Caracterizare

Leuceimia cu celule păroase ("hairy cell leukemia") (HCL) este o boală limfoproliferativă rară (2% din leucemii, 8% din limfoproliferările maligne), caracterizată prin evoluție cronică, splenomegalie, frecvent pancitopenie și prezența de celule mononucleare cu prelungiri citoplasmice în sânge, măduva osoasă și în alte organe. Sunt descrise 2 principale forme de boală: HCL clasică și o variantă a bolii (HCL-V), cu particularități clinice și de laborator. Boala este mai frecventă la bărbați (raport B:F de 5:1) și apare cel mai adesea în jurul vârstei de 45-50 de ani.

Etiopatogenie

Etiologia HCL nu este cunoscută. Infecția cu virusul uman limfotrop T (**HTLV-2**) se pare că ar avea un rol în patogeniza acestei hemopatii maligne.

Boala este caracterizată prin apariția în sângele periferic, măduva osoasă și splină a unor celule mononucleare cu **prelungiri citoplasmice (tricholeucocite, "hairy cell")**, cu caracteristici care le indică originea din **limfocitele B cu memorie**. Celulele "păroase" sunt mononucleare, au nucleu rotund sau ovalar, fără nucleoli, cu cromatină mată (mai redusă decât în limfocitul normal), cu citoplasmă puțină, cu margini dantelate și cu prelungiri fine ("hairs") care se interpenetrează. Citoplasma nu conține granulații, dar pot fi prezente vacuole, trădând existența capacității de fagocitoză și un metabolism celular crescut.

Splina reprezintă locul preferat pentru proliferarea acestor celule maligne, explicând existența unei pronunțate splenomegalii. În cursul bolii se produce o **infiltrare masivă a măduvei osoase** (care stă la baza producerii pancitopeniei) și a altor organe. **Ficatul** este întotdeauna interesat. Dintre ganglioni, cei mai afectați sunt cei abdominali, proliferarea celulară făcându-se într-un mod caracteristic, prin **afectarea zonelor interfoliculare ganglionare**. Afectarea numărului și funcțiilor granulocitelor și monocitelor

precum și tulburările imunologice explică **susceptibilitatea crescută a bolnivilor cu HCL la infecții.**

Anomaliile cromozomale detectate la cazurile cu HCL sunt numeroase și inconstante. Printre cele mai frecvent asociate HCL se numără deleția sau mutația oncogenei p53, trisomia 5, trisomia 12. A fost descrisă de asemenea prezența *neoangiogenezei*, supraexpresia unor *molecule de adeziune, citokine și factori de creștere* (ca de exemplu TNFalfa, interleukine 2, 4, 13), elemente cu implicare probabilă în patogeneza bolii, în stimularea proliferării tumorale și în inhibiția apoptozei.

Simptomatologie

Boala debutează cu fatigabilitate, astenie, transpirații nocturne. În antecedentele apropiate și la confirmarea diagnosticului sunt prezente în majoritatea cazurilor **manifestările infecțioase**. Examenul fizic evidențiază existența unei **splenomegalii**, mai mult sau mai puțin pronunțate, dar cu caracter progresiv și moderată sensibilitate. Se poate întâlni o **hepatomegalie** moderată, iar adenopatiile periferice de regulă lipsesc. Se constată **paloare muco-tegmentară** (în funcție de gradul anemiei).

Examinări de laborator

1. Examenul sângelui periferic pune în evidență **pancitopenia**. Aceasta este rezultatul sechestrației splenice și a insuficienței medulare secundare infiltrației leucemice. **Anemia** este prezentă în 80% din cazuri, cu caracter normocitar-normocrom. **Leucopenia prin neutropenie, monocitopenie și limfocitoză relativă** sunt întâlnite în toate cazurile. În sângele periferic pot fi observate celulele mononucleare anormale (în procent de 2-80%) ridicând suspiciunea de HCL. În formele leucopenice este nevoie de studiul concentratului leucocitar pentru evidențierea celulelor "hairy". **Examenul în contrast de fază** din concentratul leucocitar permite evidențierea celulelor maligne și precizarea diagnosticului. **Trombocitopenia** este moderată, fără ca sindromul hemoragic să fie pe prim plan.

2. Studiul măduvei osoase este foarte important, existența celulelor păroase în măduvă reprezentând un element de mare valoare diagnostică. Puncția sternală este adesea albă, fiind nevoie de **biopsie medulară**. Examenul histologic va arăta o măduvă osoasă hipercelulară, cu **proliferare difuză** de celule mononucleare, precum și o densificare importantă a rețelei de reticulină, cu constituirea **mielofibrozei**. Sunt prezente zone de mielopoieză restantă, constituite din focare eritroblastice sau megacariocitare; seria granulocitară este foarte slab reprezentată explicând granulocitopenia. În unele cazuri, măduva osoasă este hipocelulară, cu cantitate crescută de grăsime (confundabilă cu hipoplazia medulară).

3. Examenul citochimic pune în evidență o **reacție pozitivă pentru fosfataza acidă tartrat-rezistentă (TRAP)**, element important pentru diagnosticul bolii. Scorul FAL este crescut.

4. Imunofenotipul celulelor „hairy“ circulante, evidențiat cu ajutorul flow-citometriei, indică pozitivitate pentru markerii de linie celulară B (CD19, CD20, CD79a), ca și a antigenelor CD11c, CD25, CD103, HC2, FMC7.

Diagnostic

Criteriile de diagnostic ale HCL sunt:

- 1. Clinic:** splenomegalie + infecții (în antecedente, la debut);
- 2. Hematologic:** pancitopenie + prezența de celule mononucleare atipice ("hairy") în frotiul periferic, în concentratul leucocitar și la examenul microscopic în contrast de fază;
- 3. Histologic:** prezența celulelor atipice și a mielofibrozei în măduva osoasă; depistarea acestor celule în splină la examenul histopatologic efectuat cu ocazia splenectomiei.

Evoluție

Evoluția HCL este variabilă, cel mai adesea cronică, cu supraviețuiri peste cinci ani de zile în jumătate din cazuri și peste 10 ani într-o treime din cazuri. Bolnavii splenectomizați trăiesc mai mult decât cei nesplenectomizați. Evoluția este mai bună la persoanele în vârstă, la femei, la bolnavii cu splenomegalie moderată și cu descărcare leucemică absentă sau redusă.

Complicații

- **infecțiile** reprezintă cele mai frecvente complicații. Ele recunosc participarea de germeni Gram negativi și sunt principala cauză de deces. Este frecventă reactivarea focarelor bacilare tuberculoase sau contractarea TBC în cursul bolii. Infecțiile sunt produse ca urmare a

neutropeniei, monocitopeniei și a disfuncției limfocitelor T.

- **sindromul hemoragipar** prin trombocitopenie și disfuncție plachetară.

- **manifestări autoimune** (vasculite, artrite, citopenii).

- **ruptura splenică**.

Tratament

Pentru pacienții cu boala depistată în faze timpurii (<10% din cazuri), mai ales dacă sunt în vârstă, au splenomegalie redusă și citopenii ușoare se preferă **abținerea de la orice tratament**, atâta timp cât boala îmbracă un caracter stabil.

Tratamentul devine necesar în caz de citopenie pronunțată (hemoglobină<10g/dl, neutropenie<1000/mm³, trombocitopenie<100 000/mm³), splenomegalie simptomatică, tablou leucemic, infecții recurente, infiltrație tisulară extralimfatică, complicații autoimune, semne de progresie a bolii.

Tratamentul suportiv este foarte important în toate fazele bolii:

- *Tratamentul prompt și adecvat al infecțiilor*, având în vedere incidența crescută a acestora. Trebuie avută în vedere incidența crescută a infecțiilor cu micobacterii atipice.
- *Stimulatori nespecifici ai hematopoezei*: carbonat de litiu și factori de creștere granulocitari la pacienții cu neutropenie, anabolizante (oximetolon, metiltestosteron).
- *Substituție* cu masă eritocitară în caz de anemie severă.

Mijloace terapeutice

a) Analogii purinici (chlorodeoxyadenozina – Cladribina și deoxycifuridina – Pentostatinul) reprezintă astăzi opțiuni terapeutice capabile să determine remisiuni complete de lungă durată. În terapia de primă linie se preferă **cladribina**, datorită simplității și eficienței schemelor indicate (1 sau 2 cicluri sub formă de perfuzie continuă 7 zile - 0,1mg/kg/zi sau 0,14mg/kg/zi perfuzie de 2 ore sau subcutanat, 5 zile consecutive). Reacțiile adverse sunt rezonabile și **eficacitatea ridicată**: remisie completă prelungită de peste 80%, rată a răspunsului cu cel puțin remisie parțială aproape de 100%. În cazul în care nu se obține remisia completă, tratamentul se poate repeta peste 6 luni. Cazurile refractare la tratamentul cu cladribină sau cele la care a apărut recădere de boală beneficiază de tratament cu **pentostatin**, cu mari șanse de remisie prelungită: 4mg/m² la 1-2 săptămâni, până la răspunsul maxim + încă 2 cicluri – în general un total de 6-10 cicluri.

b) Alfa-interferonul: se indică la cazurile refractare la cladribină sau cu recădere de boală, poate fi aplicat înaintea tratamentului cu analogi purinici, la pacienții cu citopenii severe. Se administrează intermitent, subcutanat 3×10⁶ UI/m² zilnic până la obținerea răspunsului maxim, apoi în continuare de 3 ori pe săptămână pentru 6-24 luni sau pe o perioadă nedefinită de timp; se pot utiliza și preparatele pegylate. Până la 80% din cazuri pot obține o remisiune parțială a bolii dar remisia completă este rară (<10%). Normalizarea hemogramei apare în medie după 6 luni de tratament și se poate menține chiar 12-15 luni de la întreruperea tratamentului.

c). Splenectomia: este indicată doar în caz de splenomegalie importantă, simptomatică. Ea are și potențial de ameliorare a citopeniilor, duce la dispariția anemiei și

trombocitopeniei, mai puțin a neutropeniei la pacienții cu infiltrat medular mai puțin exprimat. Nu este o metodă terapeutică curativă, dar în unele cazuri (2-15%) poate determina o ameliorare importantă, pentru lungi perioade de timp (luni sau chiar ani), atât a stării generale cât și a citopeniilor.

c) Mijloace terapeutice experimentale, care încă nu reprezintă standardul terapeutic; pot reprezenta speranțe pentru cazurile refractare la alte tratamente sau pentru HCL-V, care are răspuns redus la analogi purinici și alfa-interferon. Pot fi amintite: alți analogi purinici (fludarabina, clofarabina, nelarabina, imunocilina-H), anticorpi monoclonali anti CD20 (rituximab), inhibitori de angiogeneză/immunomodulatori (thalidomida, lenalidomida), imunoconjugate – anticorpi antiCD22 cu exotoxină A de *Pseudomonas*.

Varianta HCL (HCL-V)

Este o boală foarte rară, caracterizată printr-un număr mare de celule păroase leucemice circulante ($40000-60\ 000/\text{mm}^3$), uneori cu morfologie apropiată celor din leucemia prolimfocitară cronică (nucleol vizibil), păstrând însă aspectul vilos. Splenomegalia este mai puțin exprimată iar măduva va fi mai ales hiper celulară, mielofibroza fiind mai modestă. Imunofenotipul celulelor proliferante este și el diferit de cel din HCL tipică (CD11c+, CD25-, HC2-, CD103-). Boala îmbracă de obicei o evoluție de tip indolent. Răspunsul la analogi purinici și alfa-interferon este redus, cu un răspuns mai bun la **chlorambucil (Leukeran)**.

VIII. LIMFOAMELE MALIGNNE

Limfoamele maligne sunt tumori primare ganglionare. În prezent sunt împărțite în limfoame hodgkiniene (limfomul Hodgkin) și limfoame nehodgkiniene.

A. LIMFOMUL HODGKIN

Caracterizare

Limfomul Hodgkin (LH) este o boală neoplazică a țesutului limfatic caracterizată histologic printr-o proliferare celulară neoplazică (celula proliferantă clonală aparține liniei celulare limfocitare B, cu originea din centrul germinal), la care se asociază o reacție inflamatorie granulomatoasă. Clinic boala se manifestă prin hipertrofia progresivă a organelor limfoide (ganglioni, splină), la care se pot asocia unele semne generale (febră, prurit, transpirații, pierdere în greutate). Prin aceste caractere, boala este încadrată în grupul limfoamelor maligne. Numele bolii provine de la cel care a descris-o pentru prima oară, dr Thomas Hodgkin, în 1832.

Epidemiologie

LH afectează ambele sexe, predominând la bărbați; incidența mai crescută la sexul masculin este mai evidentă la copii (85% din cazuri apar la băieți). Se întâlnește la toate vârstele, cu două vârfuri de **incidență**, în jurul vârstei de 20 de ani și în jurul vârstei de 50-60 de ani. La tineri (15-35 ani) apare mai frecvent subtipul histologic cu scleroză nodulară pe când la copii (1-4 ani) și persoanele mai în vârstă predomină subtipul cu celularitate mixtă. Incidența globală a LH este de aproximativ 2,8 cazuri/100.000 locuitori, mai frecventă la rasa caucaziană față de persoanele de culoare, mult mai rară la asiatici. În țările cu nivel economic mai scăzut predomină predomină formele histologice cu celularitate mixtă și depleție limfocitară, în țările dezvoltate este mai frecventă forma cu scleroză nodulară.

Etiopatogenie

Etiopatogeneza LH nu este pe deplin elucidată. Etiologia infecțioasă și predispoziția genetică sunt cele mai discutate.

1. În patogenia LH este incriminată în principal infecția cu **virusul Epstein Baar (EBV)**, LH fiind mai ai frecvent la pacienții cu mononucleoză infecțioasă în antecedente. Celulele tumorale sunt pozitive pentru EBV în peste 50% din cazuri, mai ales în forma histologică cu celularitate mixtă (60-70%) și mai rar în forma cu scleroză nodulară (15-30%). Pacienții infectați cu HIV au o incidență mai mare a LH, probabil și prin frecvența foarte ridicată a infecției EBV la această categorie.

2. **Predispoziția genetică** a bolii este susținută de prezența în familia unor pacienți a unor cazuri similare; se estimează că față de restul populației, rudele pacienților cu BH au un risc de a face boala aproximativ de 3-7 ori mai mare, riscul fiind și mai evident în cazul gemenilor monoziгоți.

Morfopatologie

Clasificarea OMS actuală a neoplaziilor limfoide recunoaște două tipuri de LH:

1. **LH clasic** care cuprinde 4 subtipuri histologice: predominantă limfocitară, scleroză nodulară, celularitate mixtă, depleție limfocitară; imnofenotipul este **CD15+/CD30+/CD20-**;

2. **LH nodular cu predominantă limfocitară**; celulele maligne au un imnofenotip diferit **CD15-/CD30-/CD20+**, are particularități clinice și terapeutice.

Aspectul histologic al LH „clasice” prezintă în leziunile de la nivelul limfoganglionilor un polimorfism particular. Se caracterizează printr-o intricare a proliferării maligne cu un țesut granulomatos inflamator, care înlocuiește structura normală a organului limfatic sau extralimfatic interesat. Celula tumorală propriu-zisă, patognomonică pentru diagnostic, este **celula Reed- Sternberg (RS)**, care se distinge prin mărimea sa. Are un diametru de 30-50 micrometri, cu citoplasmă abundentă, nucleu mare, unic sau multiplu, neregulat sau polilobat, cu cromatină laxă și nucleoli de talie mare, bazofili. Markerii imunohistochimici caracteristici celulelor ReedSternberg sunt CD30 și CD15. Alături de aceste celule tipice, există numeroase celule asemănătoare (**celule Hodgkin**), dar cu nucleu mai mic, regulat, cu nucleoli acidofili și care au o capacitate mare de multiplicare.

Tesutul granulomatos inflamator se compune din polimorfonucleare neutrofile, celule limfoide, eozinofile, histiocyte, plasmocite, fibroblaști, celule epiteloid. Între numărul de celule RS și cantitatea de limfocite există un raport de proporționalitate inversă. După predominanța leziunilor proliferative și a limfocitelor normale, se pot distinge **4 tipuri histologice** cu semnificație prognostică și implicații terapeutice. Acestea sunt:

1. **Celularitate mixtă** (15-30% din cazuri): există un polimorfism celular, infiltratul fiind de tip difuz. Celulele RS sunt relativ numeroase, iar mitozele sunt frecvent întâlnite. Este leziunea cea mai caracteristică și mai frecventă. Este subtipul histologic cel mai frecvent și la pacienții infectați cu HIV. Prognosticul este de multe ori rezervat, datorită stadiilor avansate, prinderii ganglionilor abdominali și a splinei, simptomelor generale (simptome B) deseori prezente.
2. **Scleroza nodulară** (60-80% din cazuri în țările dezvoltate): aspectul histologic este dominat de prezența benzilor de collagen care împart țesutul tumoral în noduli. Celula caracteristică este celula RS „de tip lacunar” (nucleu monolobat sau polilobat, cu nucleol mic, citoplasmă abundentă, pală). Este forma cu prognosticul cel mai bun, întâlnită mai frecvent la adolescenți și la femei tinere, afectează predominant mediastinul sau/și regiuni supradiaphragmatice.
3. **Depleția limfocitară** (< 1% din cazuri): infiltratul este difuz, cu înlocuirea completă a structurii ganglionare normale cu țesut tumoral alcătuit din celule RS și Hodgkin. Limfocitele normale sunt practic absente. Zonele de necroză sunt frecvente, iar rețeaua de reticulină foarte îngroșată. Este forma cu prognosticul cel mai nefavorabil; pacienții au deseori stadii avansate de boală, simptome generale, o vârstă mai înaintată; Genomul

EBV este prezent în majoritatea celulelor tumorale. Aspectul histologic se pretează la confuzia cu un subtip de limfom non-Hodgkin, LNH anaplazic cu celule mari.

4. **Predominanța limfocitară** (5% din cazuri), care se caracterizează printr-o proliferare limfocitară cu caracter nodular sau difuz, cu rare celule Hodgkin și RS. Este o formă cu prognostic bun, sensibilă la tratament.

Subtipul **nodular cu predominanță limfocitară** este un subtip histologic mai nou descris; cuprinde aproximativ 5% din cazuri. Spre deosebire de subtipurile LH „clasic” celulele RS sunt rare sau absente, celulele tumorale având un aspect diferit: celule limfohistiocitare, denumite și „celule popcorn” (numele provine din aspectul particular al nucleului), negative imunohistochimic pentru CD30 și CD15, însă cu pozitivitate pentru antigenele de linie B (CD19, CD20). Celulele inflamatorii sunt numeroase, în majoritate limfocite. Este un subtip histologic cu prognostic bun.

În cursul evoluției, variantele histologice cu prognostic mai favorabil pot trece în forme mai grave. Tipul cu predominanță limfocitară este cel mai labil, putându-se transforma în celularitate mixtă sau depleție limfocitară.

Tipul histologic este același în toate organele interesate. Afectarea splenică precede întotdeauna afectarea hepatică. În organele nelimfoide, leziunea îmbracă mai ales aspectul nodular.

Tablou clinic

Debutul bolii este de obicei insidios, cu **creșterea în volum a unui limfoganglion periferic**. Cea mai frecventă localizare primară (75%) este la nivelul ganglionilor laterocervicali (îndeosebi în stânga), supraclaviculari sau axilari (ariile supradiaphragmatice). Interesarea primară a ganglionilor inghinali este mult mai rară. Adenopatia este nedureroasă, are caracter simetric, devenind pe parcursul evoluției de consistență fermă. În cazuri rare, adenopatia poate deveni dureroasă după ingestia de alcool. Uneori se pot forma conglomerate mari, neaderente de piele sau de planurile subiacente. Pielea de deasupra lor nu prezintă semne de inflamație. Ganglionii afectați nu supurează și nu produc fistule.

În cursul evoluției bolii sunt cuprinse grupe ganglionare noi. Modul de **diseminare** este reprezentat de calea limfatică, calea hematogenă precum și prin contiguitate. Inițial progresiunea bolii se face **în mod ordonat**, de la o arie ganglionară la alta, pe cale limfatică. Ulterior boala se extinde, pe cale hematogenă și în afara sistemului limfatic. Afectarea splinei este urmată îndeaproape de diseminarea bolii în ficat și în alte viscere.

Adenopatia supraclaviculară stângă este asociată cu cea abdominală (metastazarea se face prin canalul toracic), iar afectarea ganglionilor inghinali este corelată cu cea a ganglionilor iliaci și lombo-aortici.

Boala poate debuta și în **grupurile limfoganglionare profunde**: mediastinale, hilare (de obicei cu caracter simetric) sau retroperitoneal. Acestea pot să nu aibă nici un răspuns clinic, fiind descoperiri accidentale; alteori provoacă **semne de compresie** în funcție de localizare. Astfel, întâlnim sindrom de compresie mediastinală, icter mecanic, compresie pe vena cavă, ocluzie intestinală, hidronefroază, sindrom lombo-sciatic, etc. Localizarea mai poate da dureri vagi, grețuri, variate tulburări de tranzit, iar în cazul infiltrării peritoneului, ascită.

Splenomegalia este constantă într-un stadiu mai avansat al bolii, deși splina este frecvent interesată de procesul morbid (fără splenomegalie evidentă). **Afectarea hepatică** este cea mai gravă localizare viscerală și este aproape totdeauna secundară interesării lienale. Se manifestă prin hepatomegalie fermă, durere, iar în faza avansată apare icterul (cu patogeneză mixtă).

Celelalte organe sunt interesate, de obicei, într-o fază mai avansată a bolii. În cazuri rare, afecțiunea poate debuta în mod izolat, într-un organ extraganglionar (stomac, os, etc.).

Afectarea **pulmonară** de obicei este secundară adenopatiei mediastinale și hilare, care prin contiguitate se propagă pe teritoriile pulmonare învecinate. Alteori se produc leziuni multiple, bilaterale în urma propagării limfo-hematogene. Pot fi însoțite de colecții pleurale

(uneori chiloase). Tractul **gastro-intestinal** poate fi, de asemenea, locul infiltrării granulomatoase, provocând malabsorbție, hemoragie digestivă, perforație, tulburări de tranzit, ocluzie etc. Modificări granulomatoase pot să apară și la nivelul pielii, iar când localizarea lor este în sistemul nervos central pot cauza semne de focar sau de manifestare a procesului expansiv intracranian.

Simptomele generale (scăderea ponderală >10% din greutatea corporală în ultimele 6 luni, transpirațiile profuze, febra neinfecțioasă)-denumite și „**simptome B**” pot reprezenta manifestări de debut ale LH. Cel mai adesea însă, însoțesc limfadenopatia sau apar la un interval de timp după aceasta. În cazuri tipice este întâlnită **febra Pel-Ebstein** cu caracter ondulant (cicluri febrile de 1-3 săptămâni alternând cu perioade afebrile) sau cu aspect neregulat, de tip continuu, altelei doar subfebrilități. În aproximativ o treime a cazurilor apare un **prurit cutanat** rebel la tratamentul simptomatic și care poate conduce la infecții secundare și hiperkeratoză.

Examinări paraclinice

VSH (marker nespecific al inflamației) este deseori accelerată, fiind și un element prognostic. Pot avea valori crescute și alți indicatori ai inflamației: proteina C reactivă, fibrinogenul, α_2 proteinele.

Lactat dehidrogenaza serică (LDH) poate fi crescută; valoarea ridicată a LDH se corelează cu un volum tumoral mai ridicat.

Hemograma prezintă următoarele modificări:

- **Anemie:** cel mai frecvent întâlnită este anemia este de tip inflamator (anemie cronică simplă, anemie asociată neoplaziei); în stadii avansate în producerea anemiei intervine și insuficiența medulară secundară invaziei medulare de boală. În mod cu totul excepțional poate apărea o componentă autoimună, cu test Coombs pozitiv.
- Numărul leucocitelor poate fi normal sau ușor crescut. În formula leucocitară se distinge *limfopenia* (mai ales scăderea limfocitelor T), *eosinofilia*, neutrofilia.
- Numărul trombocitelor poate fi crescut (trombocitoză reactivă, secundară inflamației) sau scăzut (prin invazia măduvei).

Fosfatasa alcalină serică este crescută în cazul afectării hepatice și/sau osoase de boală.

Măduva osoasă (studiul biopsiei osteo-medulare) nu prezintă modificări caracteristice. Se pot întâlni: eozinofilie, plasmocitoză, devierea spre stânga a seriei granulocitare. În cazul infiltrării de boală se vor întâlni și celule RS.

Nivelele serice ale unor **citokine** (IL6, IL10), a CD25 solubil (receptorul solubil al IL2) se corelează cu simptomele sistemice, încărcatura tumorală; aceste citokine sunt considerate și potențiale elemente prognostice.

Examinări imagistice: indispensabile și pentru aprecierea extensiei bolii (stadializarea), urmărirea eficienței terapiei, detectarea recăderilor de boală: radiografii și tomografie computerizată, tomografia cu emisie de pozitroni (PET), foarte rar rezonanța magnetică (MRI)

Diagnostic, evoluție, stadializare

Pentru diagnostic este indispensabilă biopsia ganglionară și prelucrarea în vederea precizării tipului histologic. Trebuie evitată biopsia în scop diagnostic din ganglionii inghinali, deoarece aceștia prezintă, frecvent, leziuni inflamatorii nespecifice. **Biopsia nu poate fi înlocuită cu punctia ganglionară.**

Evoluția LH recunoaște o răspândire a procesului (cu localizare inițială unică) în tot organismul. Se pot distinge 4 stadii de evoluție (**stadializare Ann Arbor**):

- **stadiul I:** boala se limitează la o singură regiune anatomică limfoganglionară sau la două regiuni adiacente, situate de aceeași parte a diafragmului;

- **stadiul II:** interesarea a două sau mai multe grupe ganglionare situate de aceeași parte a diafragmei sau afectarea localizată a unui organ extralimfatic + interesarea ganglionară de aceeași parte a diafragmei (IIE);
- **stadiul III:** interesarea mai multor grupe ganglionare situate pe ambele părți ale diafragmului, însoțită sau nu de afectarea splinei;
- **stadiul IV:** interesarea difuză sau diseminată a unuia sau mai multor organe sau țesuturi extralimfactice, cu sau fără limfadenopatie asociată. Leziunile ficatului și ale măduvei osoase confirmate biopsic definesc invariabil acest stadiu.

Toate stadiile sunt subîmpărțite în **substadii A** (dacă lipsesc semnele generale) și **substadii B** (cu prezența *febrei neinfecțioase* $>38^{\circ}$, a *pruritului*, *tanspirațiilor profuze* și a *pierderii ponderale* $> 10\%$ în ultimele 6 luni). Invazia tumorală a splinei este notată cu sufixul „S”. Afectarea prin contiguitate a unui organ extralimfatic nu este considerată stadiu IV ci se notează cu sufixul E (ex IA_E, IIB_E).

Stadializarea bolii și evaluarea preterapeutică trebuie să fie precizate prin următoarele:

- *examen clinic* atent al tuturor ariilor ganglionare, ficatului și splinei, precum și posibila prezență a simptomelor B (îndeosebi febră și scădere ponderală);
- *examinări de laborator:* hemogramă, frotiu periferic, VSH, fibrinogen, LDH, fosfatază alcalină serică, teste biochimice pentru funcțiile renală și hepatică, aci uric seric;
- *examinări radiologice:* radiografia toracică, completate cu tomografia computerizată a gâtului, toracelui, abdomenului și pelvisului; tomografia cu emisie de pozitroni (PET); radiografii și/sau tomografii/scintigrafii osoase în caz de dureri osoase;
- *biopsie osteo-medulară* din creasta iliacă posterioară.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al LH trebuie să ia în considerare următoarele:

1. **Limfoamele nehodgkiniene:** pentru diagnosticul acestora este decisiv examenul histopatologic, unele diferențe clinico-biologice existente nefiind caracteristice. Evoluează totuși cu o afectare mai frecventă a stării generale (subfebrilități, sindrom anemic) încă din stadiile incipiente ale bolii iar adenopatia afectează, în multe cazuri, mai multe zone ganglionare (poliadenopatie) deja în momentul diagnosticării.

2. **Leucemiile, în primul rând LLC,** se diferențiază pe baza aspectului măduvei osoase și al frotiului periferic.

3. În cazul **limfadenitelor acute regionale** se poate evidenția poarta de intrare; ganglionul este de obicei sensibil și este prezentă limfangita. Limfadenita reactivă dispare cu stingerea procesului piogen primar.

4. **Mononucleoza infecțioasă** evoluează cu limfadenopatie latero-cervicală, hepato-splenomegalie, febră, leucocitoză. Prezența celulelor mononucleare tipice în frotiul periferic, reacția serologică Paul-Bunnel-Hăngănuțiu, nivelul seric crescut al IgM specifice pentru EBV confirmă diagnosticul.

5. **Adenopatia tuberculoasă** are localizare preferențială latero-cervical și axilar. Limfoganglionii sunt sensibili, formează conglomerate, sunt aderenți de piele. Inițial consistența lor este fermă, dar în timp apare procesul de cazeificare și lichefiere; fără tratament fistulizează spre piele și lasă în urmă cicatrici stelate. Apare mai frecvent la tineri și bătrâni, dar poate apărea la orice vârstă. Poate fi însoțită de alte manifestări viscerale ale infecției tuberculoase sau poate fi singura localizare a acesteia.

6. **Limfadenopatia sifilitică,** poate fi regională, de obicei inghinal (în sifilisul primar) sau cu caracter generalizat (în stadiile secundare ale infecției). Diagnosticul se precizează cu ajutorul anamnezei, a altor semne de boală și a reacțiilor serologice pozitive.

7. **Sarcoidoza (boala Boeck-Besnier-Schaumann)** prezintă unele semne comune cu BH și anume: febra, limfadenopatie, hepato-splenomegalie, eozinofilie. Limfoganglionii sunt mici, mobili, fermi, se localizează preauricular, occipital, submandibular, laterocervical și epitrochlear. Limfadenopatia mediastino-hilară este totdeauna *bilaterală, simetrică și*

policiclică. Pot apare modificări chistice ale oaselor mici la nivelul mâinilor, afectarea parotidei și a glandei lacrimale, eritem nodos. Diagnosticul este confirmat prin examen histopatologic ganglionar, cu ajutorul testului Kveim sau al unor investigații mai moderne (dozarea angiotensinconvertazei serice, lavajul bronhoalveolar).

8. **Metastazele ganglionare** ale tumorilor maligne sunt de consistență dură, cartilaginoasă. De obicei sunt nedureroase, aderente de planurile subiacente. Cele mai frecvente tumori care dau metastaze în ganglionii latero-cervicali și submandibulari sunt cele faringiene, amigdalene, tiroidiene, pulmonare. Limfoglioni supraclaviculari pot fi metastatici din cancerul de sân, gastric, ovarian etc. Cancerul bronhopulmonar dă metastaze ganglionare predominant pe partea dreaptă a regiunii supraclaviculare. În regiunea axilară metastazează cancerul de sân și toate tumorile maligne intratoracice. În regiunile inghinale se produc metastaze din tumorile maligne ale membrului inferior (fibrosarcoame), ale sferei genitale precum și alte tumori maligne abdominale.

9. **Dacă LH debutează fără limfoglioni periferici** accesibili biopsiei, diagnosticul este dificil. Trebuie excluse bolile infecțioase, septicemia, alte tumori maligne, bolile de colagen etc. Mai rar, BH poate debuta splenic. În caz de **adenopatie intratoracală** se incriminează tuberculoza, precum și neoplasmul bronho-pulmonar. Uneori numai toracotomia sau laparotomia exploratorie pot preciza diagnosticul. De menționat că atât BH cât și limfoamele ne Hodgkiniene sunt localizate în mediastinul anterior sau mijlociu și niciodată în mediastinul posterior (în acest ultim caz trebuie suspiciat neurinomul).

Complicații

Cele mai frecvente complicații ale BH sunt:

- **infecțiile severe** (virale, bacteriene, fungice, asocierea cu tuberculoza pulmonară);
- **fenomenele compresive** (mediastinale, icter mecanic, ocluzie intestinală, edeme limfatice);
- **insuficiența respiratorie, hepatică, medulară;**
- **complicații ale terapiei** (ale chimio și radioterapiei): afectare cardiacă, pericardită cronică, tulburări de conducere (după radioterapia pe mediastin), fibroza pulmonară (după radioterapia toracică, bleomicină), infertilitate (agenții alkilanți), infecții cu germeni încapsulați, cu evoluție rapidă spre septicemie (pacienți splenectomiți), hipotiroidie (după iradierea la nivelul gâtului), apariția unei a doua neoplazii: după chimioterapie cu agenți alkilanți - limfoame ne Hodgkiniene, sindroame mielodisplazice, leucemie acută; după radioterapie - cancer pulmonar, cancer mamar, melanom malign, sarcom, cancer tiroidian, cancer de glande salivare, cancer pancreatic, etc.

Prognostic

Unele forme răspund bine la tratament, cu remisii îndelungate, altele sunt rezistente la orice tratament; LH este o neoplazie cu un ridicat potențial de vindecare. Cu cât diagnosticul și tratamentul survin într-un stadiu mai precoce, cu atât rezultatele tratamentului vor fi mai bune. Sunt descriși factori de prognostic, foarte importanți pentru alegerea conduitei terapeutice optime.

În **stadiile localizate (I și II)** factori de risc sunt:

- boala „bulky”, definită ca masa mediastinală mai mare de 1/3 din diametrul intratoracic (măsurat pe radiografia toracică, la nivelul vertebrei T5-T6) sau o masă tumorală cu oricare localizare, care are diametrul > 10 cm (la examenul CT);
- VSH ≥ 50 mm/h;
- mai mult de 3 regiuni ganglionare invadate;
- prezența simptomelor B;
- prezența determinărilor extralimfatice (prin contiguitate).

În **stadii avansate (III, IV)** sau în stadii localizate cu tumoră bulky sau simptome B (Scorul Prognostic Internațional - IPS):

- albuminemie < 4g/dl
- hemoglobină < 10,5g/dl

- sex masculin
- vârsta ≥ 45 ani
- nr de leucocite $>15\ 000/\text{mm}^3$
- nr de limfocite $< 600/\text{mm}^3$ sau $< 8\%$ din totalul leucocitelor.

În prezența a 0-1 factori de risc rata de succes a terapiei este estimată la 90%, ea scăzând sub 60% la 4 sau mai mulți factori de risc.

Tratament

Tratamentul LH este adaptat stadiului, grupei de risc. Ca și mijloace terapeutice se utilizează **polichimioterapia și radioterapia**. Deoarece potențialul de vindecare a bolii este ridicat, este nevoie de **alegerea modalităților terapeutice** în așa fel încât să se evite atât supratratarea (cu complicații pe termen lung asociate terapiei) cât și subtratarea (cu creșterea riscului de recădere a bolii, deseori sub forma unei boli mai rezistente la tratament).

Stadii localizate (IA, IIA), fără factori de risc:

- 4 cicluri de polichimioterapie ABVD (adriamicină sau epirubicină, bleomicină, vinblastin, dacarbazină) sau 8 săptămâni din schema Stanford V (schema complexă cuprinzând administrări săptămânale - vinblastin, doxorubicină, vincristin, bleomicină, mechlorethamina, etoposide, prednison) urmate de radioterapie (RXT) pe teritoriile inițial invadate de boală (*involved-fields*). Dacă RXT este contraindicată sau nu este posibilă, se administrează chimioterapie până la obținerea remisiei urmată de încă 2 cicluri suplimentare.

Stadii localizate, cu factori de risc (stadii IA, IIA cu boala bulky, alți factori de risc):

- 4-6 cicluri ABVD sau 12 săptămâni din schema Stanford V, apoi RXT *involved-fields*.

Stadii avansate (III, IV) și/sau localizate dar cu risc ridicat (IB, IIB):

- Protocol american (NCCN): 4 cicluri ABVD sau 12 săptămâni regim Stanford V urmate de evaluarea CT și PET a bolii reziduale. Dacă pacientul are boală reziduală se administrează încă 2 cicluri ABVD. Postchimioterapie se recomandă RXT *involved-fields*.
- Protocol european (ESMO): 8 cicluri ABVD sau BEACOPP (bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristin, procarbazină, prednison) – simplu sau escaladat (cu doze crescute). RXT se aplică pe tumora reziduală la examenul CT sau PET sau dacă dimensiunile tumorale au depășit la diagnostic 7,5 cm.

Subtip histologic nodular cu predominanță limfocitară

- Stadii localizate: excizie chirurgicală urmată de RXT *involved-fields* sau doar de observarea evoluției.
- Stadiile avansate: de regulă se asociază cu o transformare histologică, în limfom non-Hodgkin agresiv (cu celule mari B bogat în celule T sau difuz cu celule mari B)- se utilizează schema terapeutică R-CHOP (rituximab, ciclofosamidă, vincristin, prednison).

BH asociată cu infecție HIV:

- la tratamentul standard se asociază terapia antiretrovirală, de tip HAART (highly active antiretroviral therapy)

Cazurile de boală refractară (la care nu se obține remisia completă) sau care recad:

- se administrează scheme de chimioterapie cu doze mari (așa zise scheme „de salvare”) urmate de chimioterapie mieloablative *high-dose* și transplant medular (de regulă autotransplant de celule stem, mai rar allotransplant).

Cazurile la care s-a obținut remisia completă sunt urmărite la intervale regulate de timp, pentru a se putea detecta cât mai precoce recăderile de boală sau complicațiile terapiei. Frecvența vizitelor medicale este: la 3-4 luni în primii 1-2 ani apoi la 3-6 luni în următorii 3-5 ani. Având în vedere riscul crescut de cancer pulmonar sau mamar, pacienții la care s-a administrat RXT toracică vor fi urmăriți și peste 5 ani de la radioterapie, Toți pacienții splenectomizați vor fi vaccinați anual pentru pneumococ, haemofilus influenzae, meningococ. Vaccinarea antigripală este indicată pacienților cu fibroză interstițială pulmonară secundară tratamentului cu bleomicină.

B. LIMFOAMELE MALIGNNE NON-HODGKIN

Caracterizare

Limfoamele maligne nehodgkiniene (LMNH) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni neoplazice care rezultă din proliferarea elementelor celulare existente în structura organelor limfoide (ganglioni, splină, inel Waldeyer) sau în formațiuni limfoide din structura altor organe sau țesuturi (tub digestiv, piele etc.). Pot fi definite și ca neoplasme ale componentelor celulare ale sistemului imun, ale limfocitelor adulte și ale precursorilor acestora.

Heterogenitatea lor este reflectată și de marea varietate a manifestărilor lor clinice, histologice, imunofenotipice, genetice și moleculare precum și a prognosticului acestor afecțiuni maligne.

Etiopatogenie

LMNH reprezintă afecțiuni maligne a căror **incidență** este în creștere în ultimele decenii. Sunt mai frecvente la bărbați, incidența crescând odată cu vârsta, atingând maximum după 45-50 de ani.

În prezent se consideră că există anumiți **factori de risc** care pot favoriza apariția LMNH. Dintre aceștia cel mai important ar fi reprezentat de **aberațiile sistemului imun**: stările de imunodeficiență congenitală, tulburările autoimune primare sau asociate colagenozelor (LES, sindrom Sjögren, poliartrită reumatoidă), modificările secundare tratamentelor imunosupresive prelungite, imunodeficiența dobândită (SIDA).

În privința **agenților oncogeni posibili** se acordă o importanță deosebită **virusurilor**, îndeosebi **herpes-virusurilor**: HIV, Epstein-Barr, HTLV-I, HHV-8, virusului hepatitic C. În cazul **infecției cu HIV** apar LMNH localizate cu predilecție la nivelul sistemului nervos central sau cu un înalt grad de malignitate (tip Burkitt). Limfomul difuz cu celule mari B (DLBCL) reprezintă 70-80% din limfoamele care apar la pacienții infectați cu HIV. Limfomul primar al seroaselor ("primary effusion lymphoma") apare în mod specific la persoanele infectate cu HIV. Incidența LMNH (cu excepția limfomului Burkitt) la acești pacienți a scăzut după introducerea terapiei antiretrovirale, dar riscul de a dezvolta un limfom malign rămâne de peste 100 de ori mai mare decât la pacienții neinfecțați cu HIV.

Virusul Epstein-Barr ar determina o proliferare policlonală a limfocitelor B, afectând totodată limfocitele T citotoxice/supresoare; controlul asupra proliferării limfocitelor B este astfel inhibat și se permite selectarea unei clone maligne. Infecția cu EBV este strâns legată de dezvoltarea limfomului Burkitt african și a DLBCL la pacienții cu SIDA. **Virusul HTLV-I** ("Human T Leukemia/Lymphoma Virus") afectează selectiv limfocitele T helper inițiind proliferarea neoplazică și apariția de limfoame cu celule T.

În afară de virusuri, mai pot fi implicați și alți agenți infecțioși precum **Helicobacter pylori**, **chlamidiile**, sau **stimulări cronice antigenice** în diferite teritorii, mai ales la nivelul țesutului limfatic asociat mucoaselor (MALT). Alți factori oncogeni implicați sunt: **radiațiile**, **benzenul și diverse substanțe chimice** (solvenți organici, îndeosebi insecticidele organo-fosforice, coloranți de păr etc).

CLASIFICAREA LMNH

De-a lungul anilor, LMNH au cunoscut variate modele de clasificare. Progresele obținute în ultimele două decenii în domeniul imunologiei (utilizarea anticorpilor monoclonali cu fenotipizarea celulară, studii de genetică moleculară și imunohistocitochimice, descifrarea genomului uman și utilizarea de tehnici precum reacția în lanț a polimerazei (PCR) sau studiul genelor (semnătura genică) în cadrul analizei "microarray" au permis clarificarea unor **elemente fundamentale cu privire la structura și funcțiile sistemului limfoid**:

1. Populațiile limfoide normale sunt neuniforme, existând limfocite B și limfocite T, cu funcții specifice, și ca atare se poate vorbi despre **limfoame cu limfocite B** (85% din cazuri) și **limfoame cu limfocite T** (mai rare). Au fost descrise și **limfoame cu "limfocite prezentând granulații mari" sau cu celule NK** ("natural killer"), o a 3-a subpopulație de limfocite.

2. Populațiile limfoide recunosc o distribuție preferențială în arii relativ distincte din structura organelor limfoide: foliculii limfatici, în cazul limfocitelor B și zonele paracortice ganglionare și periarteriolare splenice, în cazul limfocitelor T. Această "segregare" nu este perfectă pentru zona B și pentru zona T, ci doar preferențială (impusă de cooperarea limfocitelor B, a limfocitelor T și a macrofagelor în cadrul răspunsului imun). Localizarea predominantă la nivelul foliculilor limfatici (celulele centrului germinativ) va caracteriza **limfoamele foliculare sau nodulare** (limfoame cu limfocite B). Dacă limfomul este cu limfocite T, se va constata (histologic) o proliferare limfocitară în zonele paracortice ganglionare, cu foliculii limfatici indemni și, în mod caracteristic, proliferarea venulelor postcapilare din structura ganglionului. **Limfoamele cu celule T** sunt entități relativ rare; ele pot fi cu limfocite T helper sau cu limfocite T supresoare.

3. Se recunosc proliferări de celule tinere, care se produc în organele limfatice centrale (măduvă osoasă, timus) și proliferări de celule adulte, competente, care au loc în organele limfatice periferice (ganglioni, splină, plăci Peyer etc.). Se poate vorbi astfel despre **limfoame "centrale"** și **limfoame "periferice"**. Este dovedit, în prezent, că limfocitele mici nu sunt elemente mature și terminale, ele suferind, după stimulare antigenică, un proces de transformare morfologică și funcțională pentru a da naștere unor celule efectoare în răspunsul imun. Există, ca atare și limfoame alcătuite din celule astfel "transformate".

4. **Utilizarea anticorpilor monoclonali**, cu evidențierea antigenelor de membrană, a permis precizarea populației limfocitare (B, T/NK) căreia îi aparțin celulele proliferative, precum și stadiul de diferențiere și maturare al acestora (**stabilirea filiației celulelor limfoide**).

Ontogeneza normală a limfocitelor B recunoaște 2 etape: **etapa pre-centru germinativ**, în care nu se produc mutații în regiunea V a genelor, și **etapa post-centru germinativ** în care asemenea mutații sunt prezente, ele fiind produse în centrul germinativ. Antigenele cele mai caracteristice limfocitului B (pan-B, markeri de diferențiere) sunt CD19 și CD20 și sunt prezente în toate etapele diferențierii celulare, cu excepția stadiului de limfocit B secretor (plasmocit). **Celulele pre-B imature** exprimă ca antigene de suprafață și complexul major de histocompatibilitate (MHC) clasa II (Ia), antigenul CD10 (CALLA - antigenul comun al leucemiei limfoblastice acute), precum și lanțuri grele μ de Ig intracitoplasmatică ($c\mu$). Pe măsura maturării ajung în sânge și organele limfoide și ca **celule mature, naive**, reprezintă aproximativ 60% din limfocitele B din sângele periferic. Ca precursori ale limfocitelor B din centrul germinativ, ele au fenotipurile CD5-, IgM+, IgD+, CD27- (45%) sau CD5+, IgM+, IgD+, CD27- (15%).

Limfocitele B activate suferă mutații în regiunea V genică și intră într-un proces de proliferare (trecând din faza G₀, în faza G₁, iar apoi în faza S a ciclului celular). Acest lucru se întâmplă ca urmare a apariției de noi antigene de suprafață (antigene activatoare) precum CD5, CD25 (receptorul pentru interleukina-2), CD71 (receptorul transferinei). Astfel, în foliculii secundari fenotipul va fi CD5-, IgM+, IgD+, CD27-, iar în zona mantalei și în foliculii primari vor fi prezente și limfocite CD5+. **Limfoctele B cu memorie** (40% din limfoctele B) apar în urma mutațiilor din centrul germinativ și vor fi recunoscute prin exprimarea

caracteristică a antigenului de suprafață CD27 (absent întotdeauna în etapa pre-centru germinativ), astfel încât fenotipul lor va fi IgM+ IgD+CD27+. **Limfocitele B în diferențiere** pierd secvențial antigenele activatoare ale limfocitelor B, ca și antigenele Ia, CD19, CD20. **Limfocitele B secretoare sau plasmocitele** exprimă noi antigene de suprafață (CD38, PAC-1), iar în citoplasmă lanțurile grele μ sunt înlocuite cu lanțuri γ și α , cu apariția clgG și clgA. Plasmocitele se localizează la nivelul intestinului (70-80% dintre ele, cu secreție îndeosebi de IgA), în măduva osoasă, splină și ganglionii limfatici.

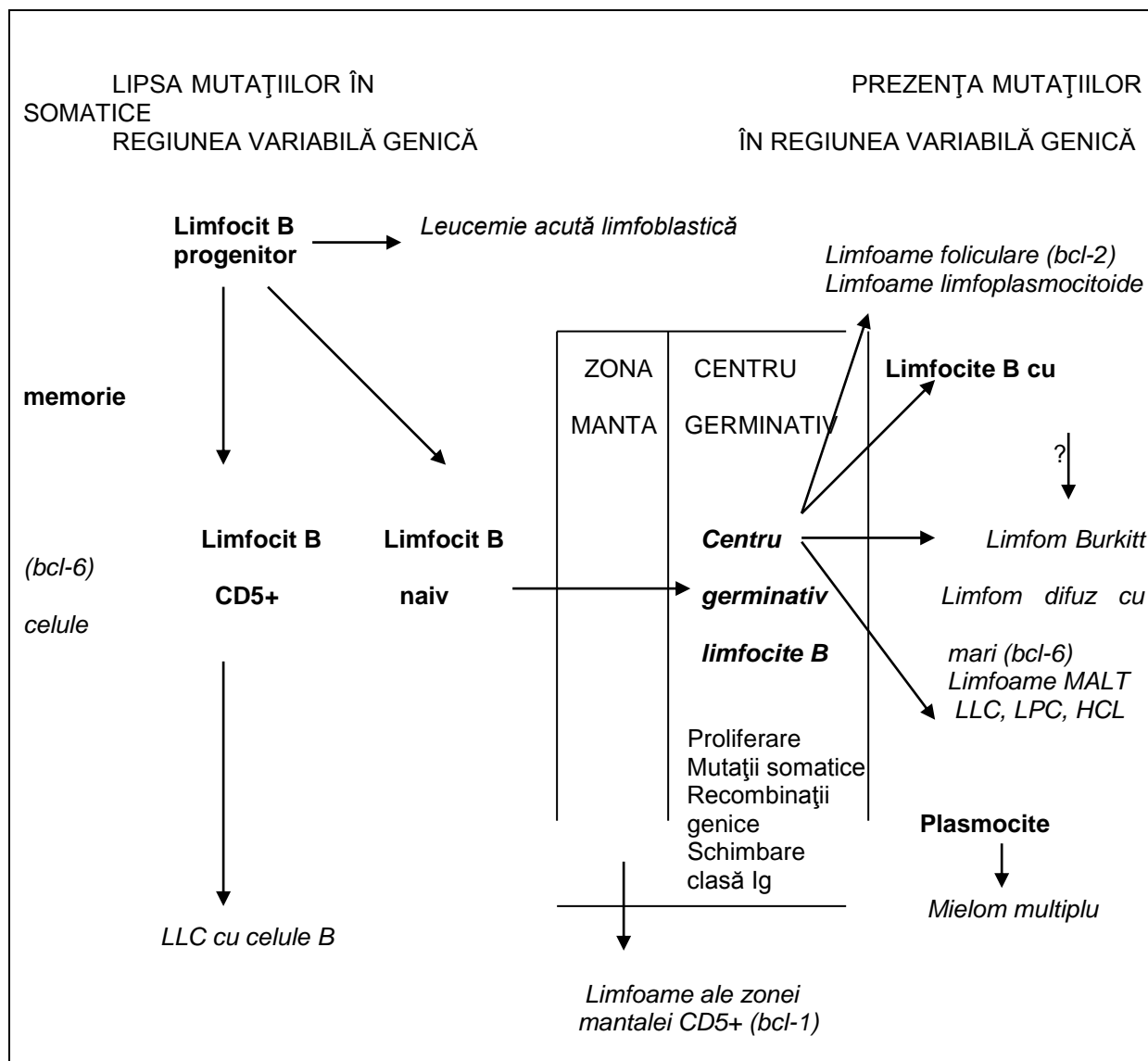


Fig. 9. Ontogenia limfocitului B și dezvoltarea LNH (modificat după Kuppers R. și colab.)
(LLC = leucemie limfocitară cronică; LPC = leucemie prolimfocitară cronică; HCL= hairy cell leukemia)

Imunofenotiparea permite aprecierea stadiului de diferențiere a **limfocitelor T**. Astfel, în stadiul de **protimocit**, fenotipul antigenic este CD34+, CD5-, CD38-, CD2+, CD7+. Ulterior, **timocitele imature din stadiul I** exprimă antigenele CD5 și CD7 și conțin CD3 intracitoplasmatic. **Timocitele imature în stadiul II** dobândesc markeri membranari de limfocite T mature precum CD3, CD5 și CD6. Dezvoltarea limfocitelor T funcționale se poate produce numai într-un micromediu timic corespunzător. **Limfocitele T mature** (care au părăsit timusul) exprimă fie antigene CD4 (celule T helper, 60-70% din celulele T periferice), fie CD8 (celule supresoare sau citotoxice, 30-40% din limfocitele T periferice). Raportul

CD4/CD8 este variabil (cel mai adesea 1,5–3). În continuare, aceste limfocite își definesc procesul de maturare prin exprimarea CD25 (receptorul pentru IL-2), CD38 și CD71 (receptorul pentru transferină). Markerii CD2 și CD7 sunt exprimați pe suprafața celulei în toate stadiile diferențierii limfocitului T.

Peste 90% din LNH derivă din limfocitele B. Heterogenitatea deosebită a acestor limfoame maligne își are explicația în faptul că din fiecare etapă a diferențierii morfologice limfocitare se poate constitui o clonă malignă cu apariția unui limfom. Majoritatea LNH își au **originea** în limfocitele B (de ex. limfocitele cu memorie) din **centrul germinativ sau post-centru germinativ**. Toate LNH cu limfocite B exprimă antigene activatoare ale acestor celule și receptori de adeziune, la limfocitele B în repaus nefiind întâlnit nici un fenotip neoplazic.

Limfoamele care apar prin proliferarea celulelor tinere, precursorare, în organele centrale vor îmbrăca caractere clinice și evolutive asemănătoare cu cele ale leucemiilor acute (LA sau limfoame limfoblastice cu celule B sau T) și vor prezenta un înalt grad de malignitate. Limfoamele apărute în organele limfactice periferice vor avea un grad de malignitate cu atât mai redus, cu cât celula este mai matură, mai diferențiată din punct de vedere imunofenotipic.

Clasificarea actuală (OMS) a limfoamelor maligne

Clasificarea OMS, având la bază criteriile morfologice, imunofenotipice și genetice, împarte limfoproliferările (atât B cât și T) în două grupe: 1. cu celule precursorare; 2. cu celule mature/periferice (a. predominant diseminate-forme leucemice; b. primare extranodale; c. predominant nodale).

Tabelul nr. XIII. Clasificarea OMS a limfoamelor cu celule B (după Uppenkamp M.)

Tipul limfomului	Caracteristici imunofenotipice	Anomalii citogenetice
I. Cu celule B precursorare Limfom/ leucemie cu precursori limfoblastici B	În funcție de gradul de diferențiere: TdT, HLA-DR, CD19, CD10, CD24, CD22, CD20, cCD79a, clgM	t(9;22) (q34; q11.2) BCR/ABL t (4;11) (q21;q23) AF4/MLL t(1;19) (q23; p13.3) PBX/E2A t(12; 21) (p13; q22) TEL/AML 1 hipodiploid; hiperdiploid > 50
II. Cu limfocite B mature LLC/small lymphocytic lymphoma	slg dim; CD5, CD19, CD20 slab; CD22 slab; CD79a; CD 23; CD11c slab	del 6(q21), del 11 (q22-23), del 13 (q14), del 17 (p13); trisomii 3,8,12; anomalii 14q32; t(11;14) (q 13: q32)
Leucemie prolimfocitară	slgM/IgD, CD19, CD20, CD22, CD79a/b, FMC7, CD5 în 1/3 din cazuri	del 11 (q23), del 13(q14)
Limfom limfoplasmocitic / macroglobulinemia Waldenstrom	clgM, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD38, CD43+/-	t (9;14) (p13; q32)
L. splenic al zonei marginale	slgM/D, CD20, CD79a	del 7(q21-32), trisomie +3
Leucemia cu celule păroase („hairy”)	slg+, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD11c, CD25, FMC7, CD103	fără anomalii specifice
Neoplasme plasmocitare	clgG/A/D/E/M, CD38, CD79a, CD56/58, CD138	aberații structurale/numerice: 1;11;14 în plus (3,5,7,9,11,15,19) pierderi (8,13,14,X)-13q14, del 7q, del17(p13);

		t(11;14) (q13; q32)
Limfom B extranodal de zonă marginală de tip MALT	slgM, restricție k/λ, CD20, CD79a, CD43+/-, CD11c+/-, CD21, CD35	trisomie 3 t (11;18) (q21; q21) API 2/MLT
Limfom B ganglionar al zonei marginale	Similar cu limfomul extranodal de zonă marginală	fără un model aparte
Limfom folicular - grad 1,2 - grad 3a și b	slg+, BCL2+, CD10, CD19, CD20, CD22, CD79a	t(14;18) (q32; q21) IgH/BCL 2 t (2-18) (q12; q21) IgL/BCL 2 +7,+18, del 16q (23-26), anomalii 17p13, 3q27
Limfom al zonei mantalei	slgM, CD5, CD23+/-, FMC7, CD43	t (11;14) (q13;q32)IgH/BCL1 del 17p, del13 (q14), trisomie +12
Limfom difuz cu celule mari B Variante: centroblastic; imunoblastic; bogat în celule T sau histiocite; anaplastic cu celule mari	CD19,CD20,CD22,CD79a, s/clg+, CD10+/-, BCL2+/-, Ki 67 CD30	t(14;14) (q32;q21) IgH/BCL2 anomalie 3q27BCL6
Limfom mediastinal (timic) cu celule mari B	CD19, CD20, CD30 slab, CD45	hiperdiploidie 9p
Limfom intravasculare cu celule mari B	CD19, CD20, CD22, CD79a, CD5+/-	fără un patern conturat
Limfom primar al cavităților seroase	CD45, CD30, CD38, CD138, CD5 aberant	fără un patern conturat
Limfom Burkitt (LB) Variante : LB cu diferențiere plasmocitoidă; LB/Burkitt-like atipic	slgM, restricție k/λ, CD19, CD20, CD10, BCL6+ EBV +/-	t(8;14) (q24;q32) IgH/MYC t(2;8)q11;q32) Igk/MYC t(8;22) (q32;11) Igλ /MYC
Granulomatoza limfomatoidă	EBV+, CD20, CD30+/-, CD79a+/-	fără anomalii identificate

t= translocăție; del = deleție; slg = Ig de suprafață ; clg =Ig citoplasmatică; IgH = gena pentru lanțul greu de Ig; IgL = gene pentru lanțul ușor de Ig; +/- = în unele cazuri pozitiv

Tabelul nr. IV. Clasificarea OMS a limfoamelor cu celule T (după Uppenkamp M.)

Tipul limfomului	Caracteristici imunofenotipice	Anomalii citogenetice
I. Cu celule T precursorare Limfom/leucemie cu precursori limfoblastici T	TdT, CD1a, CD2, CD3, CD4,CD8, CD13+/-, CD33+/-	t14 (q11.2) TCR α/β, t 7(q35) TCR β, t 7(p14-15)TCRγ cu 8q24.1, MYC, 1p32TAL-1, 11p15 RBTN1, 11p13 RBTN2, 10q24 HOX11, 1p34-35 LCK
II. Cu celule mature T/NK Leucemia prolimfocitară	CD2, CD3, CD7, CD4/CD8+/-	t14 (q11), t14 (q32) t(14;14) (q11;32) TCR α/β / TCL1; t(8;8) (p11-12: q12); trisomie 8q; del 12(p13); del 11 (q23) ATM; t(X; 14) (q 28; q11)

		TCR α/β /MTCP1
Leucemia cu limfocit T cu granulații mari	CD3, TCR α/β , CD4/8+/-, CD11b+/-, CD56+/-, CD57+/-	fără un model aparte
Leucemia cu celule NK agresive	CD2, CD3 ϵ , CD56	del 16 (q21q25)
Limfomul/leucemia cu celule T adulte (HTLV-1+)	CD2, CD3, CD5, CD4/8+/-, CD25	fără anomalii specifice
Limfomul extranodal cu celule NK/T, tipul nasal	CD2, CD56, cCD3 ϵ , CD7+/-, CD30+/-	del 16 (q21q25); i6 (p10)
Limfomul T de tip enteropatie	CD3, CD7, CD8+/-, CD103, CD30+/-	fără anomalii specifice
Limfomul T hepatosplenic	CD3, CD56+/-, TCR δ 1	i7q; trisomia 8
Limfomul T subcutanat asemănător paniculitei („paniculitis-like”)	CD3, CD8, CD56	fără anomalii specifice
Mycosis fungoides și s. Sézary	CD2, CD3, CD5, CD4+, CD7 \pm	fără anomalii citogenetice specifice
Limfomul blastic cu celule NK	CD56, CD4, CD43	fără anomalii specifice
Limfoproliferări primare cuanate cu celule T CD30 pozitive - limfomul primar cutanat anaplastic cu celule mari - papuloza limfomatoidă	CD2, CD3, CD4, CD5, CD30	fără anomalii specifice
Limfomul T angioimunoblastic	CD3, CD4, CD8	trisomia 3; trisomia 5; +X
Limfomul T periferic, nespecificat Varianta: cu celule limfoepiteloides Varianta: limfom de zonă T	CD3, CD4, CD30+/-	fără anomalii specifice trisomia 3
Limfomul anaplastic cu celule mari primar sistemic	CD30, ALK, EMA, CD3+/-, CD2, CD4, CD43+/-, CD25	t(2;5) (p23;q35) ALK/NPM t(1;2) (q25; p23) TPM3/ALK t(2;3) (p23;q35) ALK/TFG inv 2 (p23q35) ATIC/ALK t(2;17) (p23;q11) ALK/CLTC

t = translocție ; del = deleție; i = isochrom; inv = inversiune; TCR = gena pentru receptorul celulei T; +/- = în unele cazuri pozitiv

Există și o **schemă clinică a bolilor maligne ale sistemului limfoid** care, respectând cele două grupuri principale B și T de limfoame maligne, le împarte pe fiecare în trei categorii: limfoame indolente (cu risc scăzut), limfoame agresive (cu risc intermediar) și limfoame foarte agresive (cu risc ridicat).

Tabelul nr. XV. Schema clinică de sistematizare a neoplasmelor limfoide

Linia celulară B	Linia celulară T și NK
I. Limfoame indolente (cu risc scăzut) LLC / limfomul cu limfocite mici Limfomul limfoplasmocitar / imunocitomul / macroglobulinemia Waldenström Leucemia cu celule păroase Limfomul zonei marginale splenice Extralimfonodular (limfomul MALT cu Ly B) Limfonodular (monocitoid) Limfomul nodular al centrului folicular (cu celule	I. Limfoame indolente (cu risc scăzut) Leucemia cu limfocite cu granulații mari tip T și NK Mycosis fungoides/ sindromul Sezary Leucemia cu celule T a adultului, cronică și latentă (HTLV1)

mici) gradul I Limfomul nodular al centrului folicular (cu celule mici și mari) gradul II	
II. Limfoame agresive (cu risc intermediar) Leucemia prolimfocitară Plasmocitomul/mielomul multiplu Limfomul cu celule de manta Limfomul nodular al centrului folicular (cu celule mari) gradul III Limfomul difuz cu celule mari (incluzând limfoamele imunoblastice și cu celule mari) Limfomul primitiv mediastinal (timic) cu celule mari Limfomul similar Burkitt	II. Limfoame agresive (cu risc intermediar) Leucemia prolimfocitară Limfomul cu celule T periferic (entitate provizorie) Limfomul angioimunoblastic Limfomul angiocentric Limfomul cu celule T intestinal Limfomul anaplastic cu celule mari (T și nule)
III. Limfoame foarte agresive (cu risc ridicat) Limfomul și leucemia cu celule B precursorare, limfoblastice Limfomul Burkitt/leucemia acută cu celule B Leucemia cu plasmocite	III. Limfoame foarte agresive (cu risc ridicat) Limfomul și leucemia cu celule T precursorare limfoblastice Limfomul și leucemia cu celule T ale adultului

Limfoamele indolente sunt de cele mai multe ori recunoscute într-un stadiu avansat și se caracterizează prin evoluția progresivă, lentă, în cursul căreia se pot observa remisiuni spontane. Sensibilitatea la chimioterapie este moderată iar vindecarea definitivă este rară cu posibilitățile terapeutice actuale. *Limfoamele agresive* se caracterizează prin evoluția rapidă, o reacție moderată la terapie, deși din ce în ce mai mulți bolnavi prezintă remisiuni durabile și chiar aparente vindecări. *Limfoamele foarte agresive* evoluează mai rapid, amenințând de multe ori viața bolnavului, dar de multe ori și în aceste cazuri, terapia disponibilă poate produce ameliorări, existând și perspective de vindecare.

Morfopatologie

Procesul neoplazic interesează atât organele limfoide (ganglioni limfatici periferici și profunzi, splina, timusul, amigdalele, inelul Waldeyer), cât și formațiunile limfoide din pereții intestinali, piele, mucoase sau alte organe. Se constată o hipertrofie ganglionară, iar pe secțiuni este prezent fie aspectul slăninios al limfoganglionilor, fie noduli albicioși, de diverse mărimi, în splină și celelalte organe parenchimatose.

Aspectul **histologic** amintește mai degrabă de tumorile maligne, lipsind complet caracterul granulomatos inflamator caracteristic pentru BH. Structura ganglionară normală este ștearsă, fiind înlocuită de o proliferare monotonă de celule limfoide, al căror grad de diferențiere diferă de la un caz la altul. Sunt întâlnite proliferările "nodulare" și cele cu caracter difuz amintite mai sus. În limfoamele cu grad înalt de malignitate este vorba, cel mai adesea, de proliferarea de limfocite T. În limfomul limfoblastic aceste celule sunt similare celor din leucemia acută limfoblastică, iar în limfoamele cu celule mici nediferențiate proliferarea este foarte asemănătoare celei din limfomul Burkitt (nuclei rotunzi, nucleoli proeminenți, forme bizare), dând naștere la tumori voluminoase cu evoluție rapidă.

LMNH cu limfocite T au anumite caractere particulare: epidermotropism pronunțat, debut în zonele ganglionare T-dependente (paracorticale) cu proliferare secundară de venule postcapilare și infiltrate variabile de celule epiteloide și eozinofile (prin secreție de limfokine de către limfocitul T helper), celulele prezintă nucleu cu aspect "cerebriform".

Celulele atipice ganglionare pot fi **descărcate în sânge** (cel mai adesea cu caracter subleucemic) în diferite faze ale evoluției LMNH; uneori acest lucru se produce încă de la debutul bolii și poate atrage atenția asupra unui posibil diagnostic, care ulterior să fie

confirmat prin examen histopatologic ganglionar (celulele sunt de același aspect morfologic cu cele circulante). Același tip de celule poate fi întâlnit și în măduva osoasă, care este invadată secundar, neajungând însă niciodată la gradul de infiltrare existent în leucemii.

Pentru diagnosticul bolii biopsia ganglionară este indispensabilă, iar stadializarea este identică cu cea descrisă la boala Hodgkin.

Pentru o **stadializare** corectă a LMNH se vor efectua următoarele:

- *examen clinic* atent al tuturor ariilor ganglionare, ficatului și splinei, precum și posibila prezență a simptomelor B (îndeosebi febră, transpirații și scădere ponderală);

- *examinări de laborator*: hemogramă, frotiu periferic, VSH, fibrinogen, LDH, beta-2-microglobulina, fosfatază alcalină serică, teste biochimice pentru funcțiile renală și hepatică, acid uric seric, alfafetoproteina serică;

- *examinări radiologice*: radiografia toracică, completate cu tomografia computerizată a gâtului, toracelui, abdomenului și pelvisului; tomografia cu emisie de pozitroni (PET); radiografiile și/sau tomografiile/scintigrafii osoase în caz de dureri osoase;

- *biopsie osteo-medulară* din creasta iliacă posterioară.

- *puncție lombară pentru studiul LCR* (citologie) la pacienții cu risc de determinări în SNC (DLBCL, limfom Burkitt, limfoame în infecția cu HIV);

- *teste virale*: HIV, HTLV-1, virusuri hepatitice B și C;

- *în anumite situații*: determinări CD4 (HIV), imunofenotipice, citogenetice și moleculare, rearanjări de oncogene

- recurgerea la laparotomia *exploratorie, splenectomia sau abordarea chirurgicală* a unor adenopatii voluminoase abdominale (>10 cm diametrul) sunt rareori utilizate în vederea stadializării, deși ele pot contribui la îndepărtarea sau reducerea masei tumorale.

Diversitatea manifestărilor clinice de debut și faptul că în majoritatea cazurilor **LNH sunt diseminate încă din momentul diagnosticului**, fac ca simpla stadializare să aibă o valoare mai redusă pentru aprecierea conduitei terapeutice decât în LH și să necesite, cu pregnanță, luarea în considerare și a tipului histologic.

Tabloul clinic

Cele mai frecvente tipuri de LMNH întâlnite în practica medicală sunt reprezentate de **limfomul difuz cu celule mari B (DLBCL) și de limfoamele foliculare**. Manifestările clinice ale LMNH sunt, în general, nespecifice și sunt asemănătoare cu cele din BH, față de care prezintă însă unele deosebiri.

Debutul bolii este insidios. El se produce în limfoganglioni (**mono-oligo- sau poliadenopatie**) sau în splină și pe urmă se generalizează. Adenopatiile pot fi superficiale și/sau profunde (mediastinale sau subdiafragmatice). Starea generală, inițial nealterată, se agravează treptat, cu apariția simptomelor generale (scădere ponderală, febră, sudorații nocturne) sau a anemiei. În fazele finale, LMNH îmbracă aspectul unor suferințe grave, generalizate, adesea cu descărcare leucemică, cu prăbușirea stării generale și a apărării antiinfecțioase.

Față de BH există diferențe clinico-biologice care impun considerarea LMNH ca limfoproliferări distincte, cu evoluție, prognostic și aspecte terapeutice particulare.

1. Spre deosebire de LH, foarte des, **în momentul diagnosticului, LMNH sunt într-un stadiu generalizat (III-IV)**. Faptul se explică prin debutul multicentric al acestor tumori, ca urmare a prezenței în circulație a celulelor maligne proliferante încă de la debutul bolii (în BH debutul este într-o arie ganglionară și răspândirea bolii se face centrifug, de la un grup ganglionar la altul, pe când în LMNH extinderea la distanță este mai puțin ordonată).

2. **Semnele generale** (scăderea ponderală, transpirații, subfebrilități) ca și **sindromul anemic** sunt prezente la majoritatea bolnavilor, trădând existența unei boli generalizate și mai severe decât BH.

3. **Invadarea ganglionilor profunzi** (mezenterici, retroperitoneali) este mai frecventă (60% din cazuri în momentul diagnosticului) decât în BH. În aproximativ o treime a

cazurilor cu LMNH există **coafectare amigdaliană** (inel Waldeyer), aceasta reprezentând un risc crescut pentru determinări de boală la nivelul stomacului (și necesitând, ca atare, examinări gastroscopice repetate pe parcursul evoluției).

4. **Afectarea intratoracică (mediastinală, hilară, pulmonară)** este mai puțin frecventă decât în BH; se asociază adesea cu revărsate pleurale (prin infiltrări de contiguitate) în care sunt prezente celulele limfomatoase atipice.

5. LMNH prezintă multiple posibilități de **debut extraganglionar** (în 30-40% din cazurile).

6. **Interesarea măduvei osoase** de către celulele limfomatoase proliferante este mai frecventă decât în BH. Indiferent de starea clinică a bolnavului, infiltrarea medulară încadrează boala în stadiul IV. Totodată, aceasta reprezintă un risc potențial foarte mare pentru diseminarea leptomeningeală, iar în 40% din cazuri coexistă și afectarea hepatică (uneori cu hepatomegalie și/sau semne de insuficiență hepatică). Se consideră că infiltrarea măduvei osoase este prezentă când procentul de limfocite medulare depășește cifra 10.

7. **Descărcarea subleucemică sau leucemică**, cu leucocitoză prin limfocitoză absolută și prezența într-un număr mare a celulelor atipice, identice cu cele care proliferază în organele limfoide, este întâlnită într-un anumit procent al cazurilor de LMNH și niciodată la bolnavii cu BH. După cum s-a mai amintit, unele celule precursorare sunt depistate întâmplător în sângele periferic din primele faze de evoluție a LMNH, iar în formele cu descărcare foarte mare se confundă cu LA limfoblastică. În cazurile cu splenomegalie voluminoasă și hipersplenism poate apare **leucopenie**.

8. **Hemograma este mult mai frecvent modificată** în LMNH decât în BH. **Anemia** poate fi produsă prin insuficiența medulară, dar mult mai frecvent recunoaște o componentă hemolitică autoimună (test Coombs pozitiv, număr reticulocitar crescut) și care poate reprezenta chiar modalitatea de debut a unui LMNH. Orice anemie hemolitică autoimună aparent primară trebuie să ridice suspiciunea unui limfom malign. În localizările digestive ale LMNH, la conturarea anemiei, mai poate contribui și sângerarea ocultă. **Trombocitopenia**, atunci când este prezentă, recunoaște intervenția acelorași factori cauzali ca și anemia. Este necesară efectuarea unui test pentru posibila evidențiere a anticorpilor antitrombocitari (testul Karpatkin).

9. **Tulburările imunitare** sunt prezente în toate cazurile de LMNH și sunt explicate prin afectarea atât a imunității umorale, cât și a celei celulare. În urma **hipo-gama-globulinemiei** și a scăderii secreției normale de Ig, se produc complicații infecțioase severe. S-a constatat că scăderea gama-globulinelor se produce nu numai în limfoamele cu limfocite B ci și în cele cu limfocite T, îndeosebi în cele cu limfocite T supresoare. Într-o formă aparte de limfom T periferic ("**limfoproliferarea T - gama însoțită de neutropenie**"), proliferarea limfocitelor T_S, prin mediatori chimici, acționează asupra măduvei osoase inhibând-o, neutropenia secundară explicând gravele infecții recurente.

Tulburările imunitare explică și **aparitia de proteine anormale**, crioglobuline, creșteri monoclonale de Ig sau diverse tipuri de autoanticorpi (antieritrocitari, antiplachetari, factor lupic, factor reumatoid etc.). Clinic apare frecvent sindromul Raynaud sau purpura vasculară paraproteinemică

Aspectele clinice ale LMNH sunt în funcție de gradul de malignitate și de subtipul histopatologic.

1. **LNH cu grad redus de malignitate** apar, de regulă, la vârstă mai înaintată (55-60 de ani), fiind rare sub 40 de ani și predomină la bărbați. Aproape întotdeauna au fenotip B și se aseamănă clinic și evolutiv cu o leucemie limfatică cronic. Cel mai frecvent tip din această grupă este **limfomul folicular**. Evoluția adenopatiilor este lent progresivă; ganglionii sunt mobili (fără infiltrarea pielii supraadiacente) și nedureroși, iar atunci când sunt voluminoși pot cauza limfedem, obstrucție ureterală sau compresie epidurală. Evoluează frecvent cu determinări hepatice, splenice și ale măduvei osoase, fiind diagnosticate, de regulă, în stadii avansate de boală. Determinările extraganglionare pot fi prezente în plămân, pleură, piele, sân, tractul gastrointestinal și mai rar în SNC, testicul sau rinichi. Evoluează, în general, cu hemogramă normală. Leucocitoza (cu celule atipice în circulație), anemia hemolitică

autoimună sau citopenia (prin infiltrare medulară și /sau hipersplenism) sunt neobișnuite și apar într-un procent redus al cazurilor.

2. LNH cu grad intermediar sau crescut de malignitate se instalează în timp scurt prin apariția de adenopatii ce cresc repede în volum. Cel mai frecvent tip din acest grup de LNH este DLBCL, care poate avea originea în limfocite B din centrul germinal sau din celule activate post-centru germinal. Ganglionii sunt mobili, dar frecvent pot infiltra pielea supraadiacentă, iar uneori sunt ușor dureroși. Adenopatiile pot fi voluminoase („bulky”), cu invadarea mediastinului, retroperitoneului sau mezenterului și apariția de limfedem, obstrucție ureterală, sindrom de venă cavă superioară, tromboflebite și compresii medulare. Afectarea inelului Waldeyer este frecventă (adesea asociată cu determinări gastrice și/sau intestinale), determinările extranodale putând fi prezente și în piele, plămân, oase, SNC (inclusiv meninge), ovar, testicul, rinichi. Celulele limfomatoase apar frecvent în sângele periferic.

LNH cu celule T/NK se caracterizează printr-o evoluție mai agresivă, un răspuns mai puțin favorabil la polichimioterapie și printr-un prognostic mai sever decât LNH cu celule B. Determinările extranodale sunt mai frecvente (îndeosebi cele cutanate), ca și descărcările leucemice. Aceste limfoame reprezintă un grup heterogen care include, conform sistematizărilor recente, limfoame limfoblastice (produse prin proliferarea precursorilor T limfoblastici) și limfoame T periferice (produse prin proliferarea de limfocite T posttimice, diferențiate) cu proliferare inițială ganglionară sau extraganglionară (îndeosebi cutanată).

Există și o serie de aspecte clinice speciale ale LMNH:

1. LNH în stările de imunodeficiență Au ca și caracteristici comune preexistența unei perioade de perturbări imunologice și a unei stimulări cronice antigenice pe un teren de susceptibilitate genetică crescută. Sunt de malignitate crescută (difuze cu celule mari sau Burkitt-like), cu limfocite B (adesea cu genom al VEB) fiind diseminate extraganglionar încă de la diagnostic (cu predilecție deosebită pentru SNC și tractul gastro-intestinal). Evoluția este severă, iar prognosticul nefavorabil.

2. LNH la pacienții infectați cu HIV apar în 15-25% din cazuri, majoritatea în stadiile avansate ale bolii, riscul cel mai mare prezentându-l bolnavii cu mai puțin de 100 celule CD4⁺/mm³. Au debut sau determinări frecvente în SNC, adenopatii generalizate, leucopenie și repetate infecții oportuniste, cu o medie a supraviețuirii de 8-9 luni de zile.

3. LNH după transplant de organe: la 24-36 de luni după transplant, îndeosebi în cazurile cu doze mari de ciclosporină-A; 2-3% în cazul transplantului renal și de 5-6% în cazul transplantului cardiac. Au o evoluție agresivă, cu determinări în SNC, plămâni sau alte țesuturi și un prognostic nefavorabil.

4. În bolile autoimune: după o evoluție de 6-10 ani a acestora și au punct de plecare ganglionar, dar cu afectare adesea sistemică (ficat, splină, măduva osoasă, plămâni). Au supraviețuire de scurtă durată.

5. LNH la persoanele în vârstă: 20-40% dintre LNH apar la vârsta de peste 65 de ani. Au grad de malignitate intermediar sau crescut, sunt diagnosticate în stadii avansate de boală. Deficitele imune frecvente, rezerva medulară mai redusă, ca și patologia asociată (HTA, cardiopatie ischemică, diabet zaharat etc) sunt factori de prognostic nefavorabil.

Evoluție și prognostic

Evoluția naturală a LMNH se caracterizează prin afectarea progresivă a mai multor regiuni anatomice și visceralizarea bolii.

Prognosticul depinde de tipul histologic și celular și de precocitatea instituirii tratamentului. El este, în general, mai nefavorabil ca în LH. În formele bine diferențiate (cu malignitate scăzută) evoluția este lentă și supraviețuirea la 5 ani este atinsă în 60-80% din cazuri. În LMNH cu malignitate ridicată evoluția este mai agresivă și supraviețuirea mult mai mică (1-3 ani). Diseminarea în SNC comportă un prognostic grav (supraviețuire 2-3 luni). În micosisul fungoid evoluția este mai bună, ajungând la 5-10 ani (în funcție de extinderea leziunilor cutanate); apariția sindromului Sezary (descărcarea în sângele periferic a celulelor proliferante din micosisul fungoid) scade supraviețuirea la un an de zile. Limfoamele MALT,

Îndeosebi cele de la nivelul tubului digestiv, au o evoluție indolentă, iar îndepărtarea chirurgicală a leziunii poate duce chiar la vindecarea bolii.

În prezent, aprecierea prognostică a LNH (indiferent de gradul de malignitate) se face prin recurgerea la **Indexul prognostic Internațional (IPI)** care ia în considerare **5 factori** (fiecare notat cu 1 punct):

- vârsta (sub 60 de ani vs peste 60 de ani)
- stadiul bolii (I-II vs III-IV)
- valorile LDH (normale vs crescute)
- statusul de performanță (0-1 vs 2-4)
- numărul determinărilor extranodale (≤ 1 localizare vs > 1 localizare).

Sunt, identificați, astfel, după numărul de factori prezenți, **bolnavii cu risc diferit** în privința decesului sau a supraviețuirii (SV) la 5 ani: scăzut (0-1 factori; SV 73%), scăzut-intermediar (2 factori; SV 51%), crescut-intermediar (3 factori; SV 43%) sau crescut (4-5 factori; SV 26%).

Tratament

Aplicarea tratamentului LMNH trebuie să țină cont de tipul histologic și de stadiul evolutiv al bolii.

În cazurile localizate, radioterapia și exereza echirurgicală pot duce la o remisiune completă prelungită a bolii, la o adevărată "vindecare". Totuși, atitudinea terapeutică actuală recomandă utilizarea chimioterapiei citostatice încă din stadiile incipiente de boală, rolul radioterapiei fiind din ce în ce mai limitat. Majoritatea bolnavilor cu LMNH sunt diagnosticați însă **în stadiile III-IV** de boală. În aceste situații **chimioterapia** rămâne mijlocul cel mai eficient.

1. **Pentru grupele cu risc scăzut (malignitate redusă)** se utilizează **chlorambucil** sau **schema CVP** (5 zile) în felul următor: Ciclofosamidă 300 mg/zi per os în zilele 1-5; Vincristin 1,4 mg/m² i.v. în ziua 1, Prednison 40 mg/zi per os în zilele 1-5. Curele se aplică la 21-28 de zile. Dacă după trei cure CVP nu se constată o scădere cu cel puțin 50% a masei tumorale, se trece la cure mai agresive (ca în cazul limfoamelor cu grad crescut de malignitate). În cazurile în recădere, iar mai recent chiar ca terapie de primă linie în cazurile CD20 pozitive, poate fi utilizat un *anticorp monoclonal anti-CD20*, **Rituximab**, 375mg/m², în asociere cu regimul CVP. De asemenea, se mai poate recurge la **fludarabină (asociată cu Rituximab)** sau la **radioimunoterapia** utilizând *Tositumomab-I¹³¹* (Bexxar) sau *Ibritumomab-Y⁹⁰*. În **limfoame de zonă marginală** se recurge la terapia cu **clorambucil** sau **fludarabină**, dar în cazurile cu boală diseminată combinația **CHOP** (4-6 cicluri lunare) singură sau în asociere cu Rituximab permite cele mai bune rezultate. În limfoamele splenice de zonă marginală se va face splenectomie, iar limfoamele asociate cu infecția cu virus hepatitic C pot regresa după tratamentul eficient aplicat pentru infecția virală și tratament cu Interferon 3x3 MU/săptămână asociat cu chimioterapie. **Limfoamele MALT** răspund favorabil la monochimioterapie sau la regimul CVP, ele recunoscând și alte modalități terapeutice în funcție de localizare (chirurgical, eradicarea *Helicobacter pylori* etc). **De menționat că în prezent Rituximab-ul este utilizat în toate limfoamele cu CD20+.**

2. **În LMNH de malignitate crescută** schemele cele mai eficiente sunt cele care utilizează în plus preparate din grupul antraciclinelor (doxorubicină, adriamicină, farmorubicină, idarubicină, mitoxantronă la persoanele vârstnice). Sunt **curele CHOP asociate cu Rituximab**, care se aplică (5 zile) la intervale de 21 de zile, după următoarea posologie: CFA 750 mg/m² i.v. în ziua 1 (pentru înlăturarea efectelor secundare se poate aplica CFA 400 mg/m² i.v. în zilele 1-5), Farmorubicin 40 mg/m² i.v. ziua 1, Oncovin (= VCR) 1,4 mg/m² i.v. ziua 1, Prednison 100 mg/m²/zi per os zilele 1-5. Rata remisiunilor complete este peste 80% la cazurile care urmează 6-8 astfel de cicluri lunare. În **limfomul difuz cu celule mari CD20+**, ca și în **limfoamele foliculare cu celule mari (grad 3)**, **tratamentul**

standard este reprezentat de Rituximab (375mg/m²) **asociat regimului CHOP** (6-8 cure lunare), cu rezultate semnificativ mai bune decât prin utilizarea doar a polichimioterapiei.

În LNH foarte agresive tratamentul trebuie să se facă recurgând la polichimioterapie intensivă, inclusiv cu administrarea de citostatice **intratecal** (methotrexat sau citosin-arabinozidă) pentru profilaxia sau tratamentul posibilelor determinări în SNC. În **limfomul limfoblastic** atitudinea terapeutică este similară celei adoptate în cazul leucemiei acute limfoblastice.

3. Particularități:

a) - **În limfomul cu celule mici (izomorf LLC)** se urmărește o perioadă evoluția naturală a bolii. Dacă aceasta este blândă, neagresivă, se poate amâna un timp tratamentul sau se poate administra doar Leukeran (2-4 mg/zi), eventual asociat cu corticoterapie (Prednison 20-40 mg/zi). Persistența adenopatiilor va impune aplicarea de scheme CVP, **fludarabină asociată cu Rituximab**, iar în cazurile care nu răspund la fludarabină se poate administra **alemtuzumab (MabCampath)**, anticorp monoclonal anti CD52), sau **Cladribină**.

b) - **Pentru formele foarte agresive sau rezistente la tratamentele anterioare** pot fi încercate scheme mai agresive (**terapia de salvare**): **BACOP** (Bleomicină + Adriamicină + CFA + Oncovin + Prednison); **COMLA** (CFA + Oncovin + Methotrexat + Leucovorin + Arabinosil-citozină); **R-ICE** (rituximab + ifosfamid + carboplatin + etoposid); **ESHAP** (etoposid + metilprednisolon + cytarabin + cisplatin). Efectele secundare ale acestora sunt mai pronunțate putând merge până la instalarea aplaziei medulare.

c) - **Localizarea unică mediastinală** necesită (pentru confirmarea histologică) puncție biopsie dirijată sau toracotomie. Tratamentul recunoaște asocierea radioterapiei și polichimioterapiei.

În cazuri bine selecționate și rezistente la tratamentele anterioare, se poate recurge la **transplantul de măsovă osoasă**, cu rezultate încă incerte și mortalitate foarte ridicată.

În tratamentul DLBCL (cel mai frecvent tip de limfom), ghidurile actuale recomandă tratamentul în funcție de IPI după următoarea conduită:

- La pacienții tineri (**<60 de ani**) **cu IPI de low-risk și fără boală bulky**: R-CHOP 21 x 6 este tratamentul standard; consolidarea cu radioterapie pe zonele afectat nu a dovedit niciun beneficiu;

- la pacienții cu **IPI low-risk și cu boală bulky sau la cei cu IPI low-intermediate-risk**, tratamentul este R-CHOP 21 x 6 cu radioterapie pe zona cu betermenarea bulkz inițială, sau regimul intensificat R-ACVBP;

- la pacienții cu **IPI intermediate-high sau IPI high-risk**, cel mai adesea se recurge la 6-8 cicluri R-CHOP; în unele cazuri high-risk se poate recurge la regimuri intensificate R-ACVBP sau R-CHOEP, sau la chimioterapie în doză mare (HDC) cu transplant medular ca tratament de consolidare după imunochimioterapie.

- La pacienții **vârstnici (>60 de ani)**, tratamentul standard este 8 cicluri R-CHOP 21. La cei cu disfuncție cardiacă, antraciclina poate fi înlocuită cu mitoxantronă, etoposid sau doxorubicină liposomală.

- **Profilaxia SNC** (administrarea intratecală) cu doze mici de methotrexat trebuie făcută în următoarele indicații: cel puțin două determinări extraganglionare; afectare testiculară sau a sânului; formele limfoblastice; afectarea orofaringeală sau paraspinală; afectarea măduvei osoase; prezența infecției HIV; în caz de valori mult crescute ale LDH.

Urmărirea răspunsului terapeutic și monitorizarea bolnavilor cu DLBCL se face în modul următor:

- **examinările radiologice** patologice în momentul diagnosticării și începerii tratamentului trebuie repetate după 3-4 cicluri de tratament și la sfârșitul acestuia;
- dacă inițial a fost afectată măduva osoasă, o **biopsie osteo-medulară** se va repeta la sfârșitul tratamentului;
- **examinarea PET-CT** este recomandată pentru evaluarea postterapeutică; un examen CT este recomandat la 6, 12 și 24 de luni după terminarea tratamentului;

- *hemoleucograma* completă și determinarea *LDH* se vor repeta la 3, 6, 12 și 24 de luni după încheierea tratamentului.

B.1. LNH CU DEBUT EXTRAGANGLIONAR

Localizările primare extraganglionare (extranodale, deci în afara structurilor nodulului limfatic) pot fi deosebit de variate și numeroase, ele putând fi constatate în orice alt organ sau țesut unde există structuri limfatice sau unde se dezvoltă foliculi limfatici secundari.

Incidența acetui tip de limfoame este una în creștere, îndeosebi a LNH extraganglionare cu celule B și mai ales a **limfoamelor tip MALT**. Deși aproximativ 60% dintre toate limfoamele MALT apar la nivelul tractului gastro-intestinal (îndeosebi stomac), acest tip de limfoame poate debuta adesea în epiteliu nemucoase (glande salivare, tiroidă, conjunctive, sân) sau în mucoase care sunt bogate în țesut limfoid (plămâni); ocazional, limfoamele MALT pot lua naștere în țesuturi non-epiteliale (ex. țesuturile moi ale orbitei). Majoritatea LNH primare extraganglionare sunt limfoame agresive, de regulă cu limfocite mari B.

Factorii etiopatogenetici sunt similari cu cei descriși la LNH ganglionare.

Din punct de vedere **clinic** tabloul este deosebit de variat și heterogen. Simptomatologia cuprinde manifestări în strânsă relație cu localizarea primară a limfoproliferării (digestivă, cutanată, sfera ORL, glande endocrine etc), la care se asociază, inconstant (dar frecvent) manifestări generale („simptome B”) comune tuturor limfoamelor maligne (febră, transpirații, scădere ponderală, prurit cutanat).

Diagnosticul nu poate fi precizat decât pe baza examinării histologice a țesutului interesat de procesul limfoproliferativ, iar îndepărtarea într-o măsură cât mai mare a țesutului afectat va reduce sau chiar va îndepărta masa tumorală (valoare terapeutică). Examenul imunohistochimic ca completa examenul histopatologic, precizând tipul de limfocit (B,T sau NK) proliferant.

1. LNH cu debut digestiv (gastric sau intestinal) sunt printre cele mai frecvente LNH primare extraganglionare, cu o creștere progresivă în ultimele decenii. Dintre condițiile care predispun la apariția limfoamelor primare gastrice, cel mai incriminat a fost *H.pylori* și gastrita cronică asociată cu infecția cu acesta. LNH cu debut digestiv nu pot fi deosebite nici clinic și nici chiar endoscopic de un adenocarcinom cu același punct de plecare. Numai examenul histopatologic va tranșa diagnosticul de limfom și va permite aplicarea unui tratament chirurgical și imunochimioterapeutic cu reale șanse de supraviețuire.

a. La nivelul stomacului majoritatea LNH sunt de tip MALT, cu grad redus de malignitate, fiind limfoame de zonă marginală; pot fi însă întâlnite și limfoame difuze cu celule mari B (DLBCL), cu evoluție mai agresivă asemănătoare cu cea a LNH cu debut ganglionar. Endoscopic se poate evidenția o masă tumorală sau leziuni polipoide, cu sau fără ulceratii, ulcer gastric (macroscopic aparent benign), leziuni nodulare, pliuri gastrice îngroșate, decolorarea mucoasei, leziuni întâlnite cel mai adesea la nivelul corpului și antrului gastric. Evoluția LNH primare gastrice de tip MALT este una indolentă, un tratament aplicat într-un stadiu precoce putând duce ulterior la vindecare într-un important număr de cazuri.

Tratamentul constă în eradicarea infecției cu *H. pylori* (tripla sau cvadrupla terapie) și aplicarea de imunochimioterapie cu Rituximab + CHOP (6-8 cicluri la 21 de zile). Opțiunea chirurgicală (gastrectomie parțială sau totală) este în prezent abandonată.

b. La nivelul intestinului subțire pot să apară limfoame cu celule B sau cu celule T cele mai multe având un grad crescut de malignitate. În regiunea ileo-cecală sunt însă mai frecvente limfoamele cu grad redus de malignitate (MALT, foliculare). Cele mai frecvente **LNH cu celule B** sunt:

- **limfomul MALT de tip occidental**, localizat la nivelul ileonului și regiunii ileo-cecale și în care boala celiacă, boala Chron și rectocolita ulcero-hemoragică sunt incriminate cu factori de risc. Diagnosticul diferențial trebuie să ia în considerare adenocarcinomul intestinal, boala Chron și TBC ileo-cecală. Tratamentul constă în rezecția porțiunii de intestin și imunochimioterapie (R-CHOP).

- **limfomul de tip mediteranean sau oriental**, de tip MALT localizat la jejun și duoden, cunoscut sub denumirea de *boala imunoproliferantivă a intestinului subțire sau boala lanțurilor grele alfa*, în care un set de limfocite și plasmocite din mucoasa intestinală produce IgA.

Dintre **limfoamele intestinale cu celule T** trebuie menționat **limfomul T asociat enteropatiei**. Acesta apare îndeosebi la bolnavi cu boala celiacă (după o evoluție de peste 5-10 ani) și are grad crescut de malignitate. Evoluția este în general nefavorabilă, iar tratamentul constă în combinații R-CHOP.

c. La nivelul colonului și rectului este descrisă o incidență mai crescută a LNH primare la bolnavi cu RCUH sau infectați cu HIV.

2. LNH cu debut în sfera ORL sunt printre cele mai frecvente LNH primare extraganglionare. Țesutul MALT, deosebit de bogat la acest nivel ca urmare a frecvenței crescute a inflamațiilor cronice, reprezintă punctul de plecare pentru aceste limfoproliferații. Pot lua naștere prin proliferarea limfocitelor B, dar un număr important al acestor LNH apar prin proliferarea de celule T sau a unor celule NK (mai ales în cazul limfoamelor sino-nazale). Aceste „*limfoame ale capului și gâtului*” cuprind LNH apărute la nivelul inelului Waldeyer, nasului și sinusurilor paranasale, laringelui și faringelui. La nivelul inelului Waldeyer, în special în localizarea amigdaliană, este vorba de limfoame MALT, dar mai ales de limfoame cu malignitate crescută. Simptomatologia este specifică regiunii anatomice, îndeosebi mărirea în volum a amigdalei sau adenopatie loco-regională. Limfoamele cu debut sinusal sunt foarte rare, au mai ales fenotip de limfocit T și frecvent există o asociere între infecția cu VEB și limfoamele primare sinusale. Un limfom primar sino-nazal este „**limfomul nazal cu celule T/NK**” sau „centrofacial”, în strânsă relație cu infecția VEB, cu evoluție severă, cu distrucția structurilor anatomice nazale, sinusale sau centrofaciale, cu creștere angio-invasivă, cu necroză și leziuni osoase. Radioterapia locală și polichimioterapia citostatică reprezintă mijloacele terapeutice în LNH cu debut în sfera ORL.

3. LNH primare cutanate sunt produse cel mai frecvent (90-95% din cazuri) de proliferarea celulelor T (cel mai adesea cu subsetul de limfocit T helper). Epidermotropismul pronunțat al acestor forme explică variatele manifestări cutanate, dintre care cele mai tipice sunt întâlnite în **micosisul fungoid** (conturat și tratat în prezent ca entitate aparte, ca un limfom primar cutanat cu limfocite T helper); după debutul cutanat urmează invadarea limfoganglionilor și organelor interne. În unele cazuri, diagnosticul de LNH se pune după o perioadă de 1-2 ani în care nu erau prezente decât manifestări de tip vasculitic. Dintre LNH primare cutanate cu celule B pot fi amintite: **limfomul cu LyB de zonă marginală**, **limfomul cu celule ale centrului folicular** și **limfomul primar cutanat al piciorului (cu limfocite B mari)**.

4. LNH cu debut splenic evoluează cu splenomegalie, fără evidențierea adenopatiilor periferice sau interne, cu subfebrilități prelungite fără o cauză evidentă. Cel mai adesea este vorba de **limfoame cu celule B de zonă marginală (tip MALT)**, de malignitate joasă sau intermediară. În limfomul primar splenic cu LyB de zonă marginală este prezentă limfocitoza în sângele periferic, cu afectarea focală a măduvei osoase, iar diagnosticul poate fi precizat (în absența ex. histopatologic splenic) prin evidențierea acestor celule cu fenotip specific din biopsia de măduvă osoasă. Uneori, limfocitele proliferante pot prezenta prelungiri viloase (punând problema de diagnostic diferențial cu leucemia cu celule păroase „hairy”). În patogeniza unor limfoame primare splenice sunt implicate virusurile hepatitice B și C, îndeosebi la pacienții cu infecții cronice hepatice cu HBV și HCV. Tratamentul constă fie în splenectomie urmată de chimioterapie, fie (în ultimii ani) doar în chimioterapie cu Fludarabină timp de 5 zile, în 4-6 cicluri lunare. În cazul virării înspre limfom de malignitate crescută se recurge la polichimioterapie (CVP sau CHOP) asociată cu Rituximab.

5. LNH cu debut în SNC apar frecvent la bolnavi cu stări de imunodeficiență (în principal cauzată de infecția cu HIV), dar pot să apară și la bolnavi fără imunodeficiență. În producerea LNH primare ale SNC virusul VEB are un rol cauzal evident, acesta fiind prezent în 100% dintre bolnavii infectați cu HIV. Aceste limfoame sunt cel mai adesea de malignitate crescută, de regulă prin proliferare de LyB. Sunt conturate 4 entități anatomo-clinice de limfoame primare ale SNC, manifestările clinice fiind variate și în relație cu localizarea.

LNH primare ale SNC cuprind: limfomul primar cerebral; **limfomul primar leptomeningeal; limfomul primar ocular; limfomul primar intramedular.**

Pentru diagnostic se recurge la tomografie computerizată (cu substanță de contrast) și rezonanța magnetică nucleară (examinarea ideală), la studiul citologic al LCR și la examenul histologic prin biopsei stereotactică.

Tratamentul constă în iradiere craniană totală asociată cu polichimioterapie citostatică (metotrexat) și citozinarabinozidă în doze mari. În cazurile HIV pozitive se administrează și tratament antiretroviral. Prognosticul este nefavorabil, cu supraviețuiri de scurtă durată.

5. Alte localizări al LNH primare extraganglionare. Debutul extraganglionar al unui LNH poate avea loc în orice organ sau țesut; plămâni, testicul, sistem osos, tiroidă, glande salivare, glande mamare, rinichi, pancreas, cavitate bucală (mai ales în infecția cu HIV), mușchi și țesuturi moi etc.

B.2. MICOZISUL FUNGOID

Micosisul fungoid este întâlnit mai ales la persoanele în vârstă, fiind mai frecvent la bărbați decât la femei (2:1). Deși etiologia bolii nu este cunoscută, sunt incriminați ca **factori de risc**: expunerea la substanțe chimice, stimularea antigenică cronică, infecții fungice și virale ale pielii, hipersensibilitatea la expunerea la soare, aglomerarea neoplazică familială (îndeosebi limfoame și leucemii). În unele cazuri, a fost confirmată infestarea cu virusul HTLV-I. Celulele care proliferază sunt **limfocite T cu epidermotropism foarte pronunțat aparținând subsetului de limfocite T helper** și care circulă în mod preferențial la nivelul pielii (în prezent epidermul este considerat a face parte din sistemul imun: celulele Langerhans din epiderm fac "prezentarea" antigenului, iar keratinocitele secretă un număr de citokine imunoreglatoare).

Manifestări clinice

Bolnavii cu micosis fungoid se prezintă cu antecedente de dermatită cronică sau "eczemă", cu evoluție trenantă, progresivă și cel mai adesea însoțită de prurit supărător.

Din punct de vedere clinic, boala evoluează în trei etape:

1. Localizările cutanate. Inițial micosisul fungoid se manifestă doar prin determinările cutanate. Acestea sunt sub formă de pete, placarde și tumori. **Petele cutanate eritematoase** pot avea 2-6 cm diametrul și apar cel mai adesea pe o anumită zonă a corpului, îndeosebi pe trunchi (abdomenul inferior, fese, coapse). Uneori au caracter atrofic, pielea este foarte subțire, prezintă aspecte pigmentare sau teleangiectazii, apar mai frecvent pe membre, torace și pot avea peste 10 cm în diametru. Aceste leziuni sunt însoțite de un prurit moderat și adenopatiile sunt absente.

Infiltratele cutanate sub formă de placarde de 2-4 cm diametrul, alteori mai extinse, sunt de culoare roșiatică sau brună, pot apare pe orice zonă a corpului și sunt însoțite, într-un grad mai accentuat, de prurit. Uneori pot fi sub forma unor **papule**. În cazurile cu placarde infiltrative extinse pot fi depistate adenopatii.

Progresia bolii va duce la un stadiu tumoral al acesteia, în care apar **noduli fermi**, roșiatici, de 1-3 cm, îndeosebi la nivelul scalpului și al feței. În acest stadiu mai pot apare **zone infiltrate cu caracter ulcerat**.

2. Afectarea sistemică. În timp, se conturează o tendință la confluare a leziunilor cutanate descrise, cu diseminare în ganglionii regionali, iar ulterior în diverse organe (plămâni, splină, ficat, rinichi). Clinic apare o **eritrodermie generalizată** (aspectul de "om roșu") și ulceratii în plăci.

3. Sindromul Sézary. Într-o formă înaintată se produce **eritrodermie generalizată cu invadarea leucemică**. Pruritul este extrem de intens, eritrodermia îmbracă aspect descuamativ, palmele și plantele sunt eritematoase, uscate, hiperkeratozice și cu fisuri dureroase. Sindromul Sézary poate apare în urma evoluției lente a micosisului fungoid, sau (mai rar) se poate dezvolta de novo.

Examinări paraclinice

Examinarea esențială pentru clarificarea diagnosticului este **biopsia cutanată** care va evidenția trei elemente:

1. infiltratul limfocitar epidermic;
2. microabsesele Pautrier în epiderm (zone de epidermoliză);
3. aspectul caracteristic al limfocitelor infiltrante (cu nucleu incizat, de aspect cerebriform, caracteristic limfocitului T helper).

Leziunile sunt mai evidente la nivelul placardelor sau al nodulilor. Un anumit grad de fibroză este prezent în dermul papilar contribuind (alături de infiltratul limfocitar) la producerea hiperkeratozei.

Diagnostic

Diagnosticul nu poate fi pus decât prin biopsia cutanată. El este sugerat de leziunile cutanate eritematoase, pruriginoase și de descuamarea foarte intensă.

În privința adenopatiilor existente, trebuie făcută diferențierea între aspectul reactiv (limfadenopatia dermatopatică) și invadarea limfoma-toasă ganglionară (doar acest ultim aspect trădând o fază avansată a bolii).

Stadializarea bolii se face similar cu cea a tumorilor solide (sistemul TNM). **Pentru afirmarea diagnosticului de sindrom Sézary este necesară prezența în sângele periferic a unui procent de cel puțin 15**, de celule cu aspect morfologic identic celui descris în leziunile cutanate.

Evoluție și prognostic

Evoluția micosisului fungoid este lentă, în funcție de extinderea leziunilor cutanate și de afectarea ganglionară, dar cu variații de la caz la caz. În formele cu afectarea unui teritoriu cutanat restrâns se poate ajunge la o supraviețuire de 5-10 ani, în cele cu eritrodermie generalizată de 1-3 ani, pe când în cazul sindromului Sézary aceasta este în jur de un an de zile.

Tratament

Tratamentul micosisului fungoid este în funcție de stadiul bolii și cuprinde un tratament local (topic) și un tratament general:

1. Când boala este localizată doar la piele și pe zone restrânse (ca plăci tumorale) se recurge, în general, la un tratament local:

- a) - **iradierea superficială cu un flux de electroni;**
- b) – fotoforeză extracorporeală prin aplicarea **tehnicii PUVA**, utilizând Psoralen pe cale orală, iar după repartizarea acestuia în piele iradierea cu Ultraviolete tip A; modificarea sterică astfel produsă va determina dobândirea de către Psoralen a unor proprietăți citostatice, cu inhibarea proliferării celulare. Tratamentul se aplică de 2-3 ori pe săptămână, timp de câteva luni. După tratamentele de lungă durată crește riscul dezvoltării de cancere cutanate.
- c) - **badionarea tegumentelor cu azot-iperită (Mekhloretamină) sau Carmustin (BCNU)**, pe întreaga suprafață a corpului, timp de câteva luni până la un an. Pot fi aplicate și sub formă de unguent.
- d) - **aplicarea locală de corticoizi în pomezi** (cu derivați de fluor) sau aplicarea locală de **Bexaroten** gel.
- e) - în cazurile rezistente la procesele amintite se poate recurge la administrarea de **Methotrexat** în doze mici (10-40 mg) odată pe săptămână, oral sau intramuscular.
- f) - **interferon-alfa** subcutanat 3x3 MU/săptămână, 3-6 luni.

2. Când leziunile cutanate sunt confluențe sau boala este generalizată (inclusiv în sindromul Sezary) se aplică polichimioterapie utilizând cure CHOP (Ciclofosamidă + Farmorubicin + Vincristin + Prednison), asociată tratamentului local. Se

poate asocia **Alemtuzumab** la polichimioterapie sau se poate recurge la **Denileukin diftotox** (toxina difterică recombinantă și interleukină-2).

IX. GAMAPATIILE MONOCLONALE

Date generale

Gamapatiile monoclonale reprezintă un grup de afecțiuni caracterizate prin **proliferarea necontrolată a unei singure clone celulare ce sintetizează o singură clasă de Ig** detectabilă în ser și/sau urină.

Răspunsul imun primar și secundar reprezintă un mecanism complex ce include un ansamblu de structuri celulare, alcătuit din macrofage, elemente limfoide de tip B și variatele subtipuri de limfocite T (helper, supresor) și care, în urma unei cooperări permanente intercelulare, va avea ca punct final **producerea de anticorpi specifici (sinteză de Ig) de către plasmocitele efectoare**.

Molecula de Ig este formată prin asamblarea de lanțuri grele ($H="heavy"$) și lanțuri ușoare ($L="light"$), fiecare celulă plasmocitară producând un singur tip de lanț greu (alfa, gama, miu, delta sau epsilon) și un singur tip de lanț ușor (kapa sau lambda). Comanda genetică pentru sinteza acestor lanțuri se află pe gene speciale de pe cromosomi diferiți (un cromosom pentru lanțurile grele, un cromosom pentru lanțul kapa și altul pentru lanțul lambda); sinteza lor se realizează într-o celulă în mod separat (pe poliribosomi diferiți), după care urmează asamblarea celor două tipuri de lanțuri și eliminarea lor ca Ig în afara celulei (prin exocitoză). Existând mai multe clase de limfocite (plasmocite) vor rezulta Ig diferite (sintetizate în mod specific pentru un anumit antigen) aparținând celor 5 clase (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE) și conținând atât lanțuri lambda cât și lanțuri kapa. Imunoelectoretic se va constata o **gama-globulinemie de tip policlonal**.

În cadrul unui răspuns imun normal, procesul de excitație imună, cu fenomene de proliferare celulară și sinteză de Ig se stinge spontan după îndepărtarea cauzei. În unele situații, fie reactive, fie maligne, o clonă celulară secretorie de Ig poate scăpa de sub controlul homeostaziei imune și să sufere o transformare malignă, cu proliferare necontrolată și să ducă la **instalarea unei gamapatii monoclonale**. În plasmă va apare **creșterea izolată** a unei Ig formată dintr-un singur lanț H și un singur tip de lanț L (kapa sau lambda), ca o substanță omogenă formată din molecule identice.

Principalele afecțiuni cuprinse în sfera gamapatiilor monoclonale sunt: mielomul multiplu (MM), macroglobulinemia sau boala Waldenstrom (BW), gamapatia monoclonală de semnificație nedeterminată (GMSN), boala lanțurilor grele, amiloidoza primară.

A. MIELOMUL MULTIPLU

Caracterizare

Mielomul multiplu (MM) este o boală malignă caracterizată printr-o **proliferare monoclonală de plasmocite, de obicei în măduva osoasă**, mai rar extramedular. În urma acesteia apar leziuni distructive osoase, insuficiență medulară, producția unei paraproteine omogene cu hiper- și disproteinemie marcate.

Etiopatogenie

MM apare cel mai adesea între 50-70 de ani, bărbații fiind mai frecvent afectați decât femeile. În etiologia bolii au fost incriminați factori virali, fizici și chimici care acționează pe un teren genetic predispozant. De asemenea, este luat în considerare rolul unor stimulări antigenice prelungite din cursul infecțiilor cronice, al expunerii repetate la diverse alergene sau din colagenoze, în transformarea unei reacții imune prelungite într-o proliferare malignă.

În forma comună, MM este un plasmocitom intraosos multidiseminat în măduva osoasă hematogenă din întregul sistem osos. Plasmocitele cu caracter malign denumite "**celule mielomatoase**" sunt celule tinere, cu diametrul de 15-30 micrometri, rotunde sau ovale, cu nucleu excentric cu structură fină. Pot fi evidențiați unul sau mai mulți nucleoli, anormali, hipertrofiați. Citoplasma este intens bazofilă (albastră) sau roșie-violacee (aspect de "celulă în flacăra") și poate conține vacuole cu material hialin (corpi Russell), uneori numeroase, cu aspect de mură (celulă Mott); în citoplasmă pot fi prezente și cristale azurofile, iar Ig conținută este identică (imunochimic) în toate celulele mielomatoase.

MM recunoaște ca prim pas în patogeneza sa apariția de mutații somatice într-un limfocit B post-centru germinal sau într-un plasmocit. Cea mai frecventă anomalie cromosomală afectează locusul pentru lanțul greu de Ig de pe cromosomul 14, dar există și anomalii ale cromosomului 13 (asociate cu un prognostic mai nefavorabil al bolii).

Din punct de vedere fiziopatologic, proliferarea intramedulară a plasmocitelor cu caracter malign are consecințe locale și consecințe la distanță, care explică manifestările clinice ale bolii.

1. Consecințe locale ale proliferării:

a) Plasmocitele tumorale eliberează o substanță solubilă identică cu **factorul de activare a osteoclastelor** ducând la o hiperactivare a acestora și la **apariția osteolizei**. La apariția osteolizei contribuie și interacțiunea plasmocitelor cu celulele stromale ale măduvei osoase, precum și inhibarea activității osteoblastelor. Un rol important revine IL-6, IL-1, TNF α și ligandului RANK care stimulează proliferarea mielomatoasă, activarea și proliferarea osteoclastelor. Clinic sunt înregistrate dureri osoase, fracturi spontane patologice, iar radiologic se constată osteoporoză și leziuni osteolitice.

b) Catabolismul celular crescut duce la eliberarea calciului din oase, **apariția hipercalcemiei** fiind răspunzătoare de instalarea unui tablou clinic grav: obnubilare, constipație, tulburări de ritm cardiac, sindrom Fanconi renal.

c) Expansiunea tumorală în măduva osoasă este răspunzătoare de instalarea **insuficienței medulare** prin înlocuirea treptată a măduvei osoase hematogene normale; scăderea numărului de eritrocite, leucocite și plăcuțe sanguine explică instalarea sindromului anemic, creșterea susceptibilității la infecții, apariția sindromului hemoragiar. Deprimarea hematopoiezei apare însă tardiv în evoluția MM, la producerea citopeniei concurând și alte cauze (amintite în continuare).

2. Consecințe la distanță ale proliferării mielomatoase:

a) Se secretă în mod necontrolat **o Ig cu caracter monoclonal** care explică existența **hiperproteinemiei totale** și a **hiper-gama-globulinemiei**, cu constatarea **componentului M** (de la "monoclonal" sau "mielomatos") prin migrarea electroforetică uniformă a Ig cu structură identică. În funcție de perturbările pe care procesul neoplazic le induce în sinteza și/sau excreția Ig, plasmocitele mielomatoase pot elabora molecule întregi de Ig, molecule de Ig asociate cu un exces de lanțuri ușoare libere, numai lanțuri ușoare sau nu produc (sau nu secretă) deloc molecule de paraproteină.

b) Modificări plasmatic:

- accelerarea VSE (peste 100 mm/h);
- învelirea cu paraproteină a elementelor figurate sanguine: mascarea încărcăturii electrostatice eritrocitare va duce la tendința eritrocitelor de a se dispune în rulouri; diminuarea capacității de migrare și fagocitoză a granulocitelor crescând susceptibilitatea la infecții; scăderea agregabilității plachetare va accentua tendința la hemoragii;

- interferarea paraproteinemiei cu alte proteine plasmatic, îndeosebi cu factorii plasmatici ai coagulării va fi un alt factor incriminat în tulburările de hemostază și favorizarea sindromului hemoragiar.

c) În anumite situații Ig monoclonale pot polimeriza și forma agregate moleculare intravasculare, cu **modificarea vâscozității sângelui** și apariția de tulburări ale proprietăților reologice (de scurgere) ale sângelui, circulația făcându-se mai anevoios. Se instalează **sindromul de hipervâscozitate** cu tulburări neurologice tranzitorii (secundare fenomene-lor hipoxice): perioade de amauroză, tulburări de echilibru, de memorie sau vorbire, cefalee,

scăderea capacității de concentrare intelectuală putându-se ajunge, în unele cazuri, până la coma paraproteinemică.

d) În formele de MM cu eliminare în cantitate crescută de lanțuri ușoare în urină (proteinuria Bence-Jones) poate apare **insuficiența renală sau amiloidoza**. Precipitarea acestor proteine în tubii renali duce la atrofia epitelilor tubulare și constituirea insuficienței renale. Modificarea conformației structurale normale a lanțurilor ușoare va determina o rezistență la proteoliză a acestora, cu depunerea lor în rinichi și în alte organe sub forma amiloidului, ducând la tulburări incompatibile cu viața. Ansamblul acestor leziuni alcătuiesc aspectul de "rinichi mielomatos".

e) **Afectarea răspunsului imun și a capacității de apărare** se produce ca urmare a reducerii progresive a Ig normale (policlonale) cu limitarea anticorpogenezei și prin influențarea pe cale umorală a funcționalității limfocitelor B.

Tablou clinic

Simptomatologia clinică a MM este consecința infiltrării medulare cu plasmocite mielomatoase, a secreției de factori activatori ai osteoclastelor și de citokine, a valorilor crescute de imunoglobuline sau lanțuri ușoare circulante și a scăderii imunității. MM evoluează o perioadă variabilă de timp fără manifestări clinice zgomotoase.

Modalitățile de debut sunt:

a) - cel mai adesea apar dureri osoase sau fracturi spontane ca urmare a afectării osoase; o mare parte dintre bolnavi sunt tratați pentru "manifestări reumatismale" în servicii de fizioterapie.

b) - uneori febra, scăderea ponderală, durerile de tip nevralgic sau nevritic, parapareza sau sindromul de hipervâscozitate sunt acuze de debut pentru care bolnavii sunt trimiși în servicii de neurologie.

c) - la un număr de cazuri boala poate fi depistată, întâmplător, încă din faza subclinică prin descoperirea unei VSE accelerate, prin efectuarea unei electroforeze de rutină sau prin evidențierea unei proteinurii neexplicabile sau a unei insuficiențe renale neînsoțite de HTA.

Manifestările clinice sunt reflectarea consecințelor locale și la distanță ale proliferării plasmocitare cu caracter malign. Simptomele cele mai importante ale bolii sunt durerea și modificările osoase, sindroamele neurologice și insuficiența renală.

1. **Durerea osoasă** este prezentă în 60-70% din cazuri. Are un caracter surd, cu exacerbări și remisiuni spontane, este accentuată de mișcare și uneori îmbracă un caracter reumatoid. Pot fi prezente tumefacții sau deformări osoase, iar uneori fracturi spontane (la traumatisme minime: mișcări bruște ale corpului, tuse, strănut). Determinările sunt multiple, în oasele cu măduvă roșie (coaste, clavicule, craniu, vertebre, centura pelviană și scapulară), ceea ce explică localizarea mai frecventă a durerii la nivelul coloanei vertebrale sau la bazin, devenind ulterior generalizată la toate oasele interesate. În cazuri mai rare pot apare **tumori solitare plasmocitare** (cu evoluție ulterioară înspre un plasmocitom difuz). Au fost descrise și **plasmocitoame extramedulare** cu cele mai variate sedii (căi respiratorii superioare, bronhii și plămân, ganglioni și splină, piele, țesut subcutanat, tract gastro-intestinal, tiroidă, testicul). În MM examenul fizic poate evidenția durerea osoasă în punct fix, semne de ramoliție osoasă sau deformări scheletale (îndeosebi ale peretelui toracic). Splina, ficatul și ganglionii nu sunt, de obicei, mărite.

2. **Manifestările neurologice** sunt produse de prăbușirea vertebrelor lezate (cu apariția de sciatalgii, pareze sau paraplegii), de infiltrațiile "amiloidice" a rădăcinilor nervilor periferici (radiculite, nevralgii intercostale) sau de infiltrațiile nervilor cranieni (modificări de vedere, diplopie). Compresia cordoanelor medulare reprezintă o urgență medicală. În multe cazuri, pe prim plan se situează somnolența, obnubilarea, dezorientarea temporo-spațială, ca expresie a sindromului de hipervâscozitate (prezent în 20% din cazuri).

3. **Manifestările renale** se traduc clinic prin colici nefretice și litiază renală, însoțite sau nu de insuficiență renală (25% din cazuri). La producerea insuficienței renale în MM concură mai mulți factori: proteinuria Bence-Jones, hipervâscozitatea (5% din cazuri),

hiperuricemia, hipercalcemia, infecția urinară, amiloidoza, deshidratarea și utilizarea de substanțe de contrast (contraindicate!).

4. **Manifestările generale** (astenia, subfebrilitățile, alterarea stării de nutriție) nu sunt specifice bolii; ele sunt prezente, cu accentuare progresivă, în cursul evoluției MM. Pot fi întâlnite infiltrații difuze, cu îngroșarea dermului, noduli cutanați, redoare interfalangiană sau sindrom de tunel carpian (prin depunere de amiloid), paloare tegumentară (anemie), diverse manifestări hemoragice (echimoze, peteșii cutanate, mai ales periorbitale, epistaxis, gingivagii).

Examinări paraclinice

1. **Perturbarea metabolismului proteic** se evidențiază printr-o **VSE foarte ridicată** care trebuie să atragă atenția asupra diagnosticului de MM. Proteinograma serică arată **hiperproteinemie** (8-13 g%) cu scăderea albuminelor și **hipergamaglobulinemie**. În zona globulinică se evidențiază **gradientul M**, iar imunoelectroforeza arată **creșterea monoclonală a unei fracțiuni imunoglobulinice** (cel mai frecvent IgG, mai rar IgA, foarte rar IgD sau IgE).

În peste jumătate din cazuri apare **proteinuria Bence-Jones (PBJ)**, formată dintr-un singur tip de lanț kapa sau lambda identic cu acela al proteinei mielomatoase din ser; greutatea moleculară mică a acestora favorizează eliminarea lor prin urină. PBJ precipită la 50°C și se dizolvă din nou la temperaturi mai scăzute sau mai înalte. În afara acestui test la cald, PBJ mai poate fi evidențiată (și dozată) prin imunoelectroforeză din urină. În urină mai poate fi evidențiată și o cantitate de albumină, în urma nefropatiei mielomatoase.

În **mielomul micromolecular** există numai modificările urinare, în sânge constatându-se hipoproteinemie, hipoglobulinemie și VSE normală.

În **mielomul nesecretor** toate testele sanguine și urinare sunt negative, și numai imunofluorescența poate demonstra prezența proteinei monoclonale în celulele plasmocitare din măduva osoasă.

2. În **hemograma periferică** sunt prezente de la început sau pe parcursul evoluției bolii: anemia, granulocitopenia, trombocitopenia. Disproteinemia explică vâscozitatea sanguină crescută și tendința hematiilor de a se dispune în "fișicuri de bani".

3. **Examenul măduvei osoase** este de cea mai mare importanță pentru diagnosticul MM. La efectuarea puncției osoase, adesea se constată o friabilitate deosebită a țesutului osos. Medulograma indică **proliferarea plasmocitelor cu caracter atipic, tumoral (peste 30% din celulele medulare)**, dispuse difuz sau în cuiburi printre celelalte elemente celulare. În timp se constată grade variabile de dislocare a seriilor celulare normale prin înmulțirea de celule atipice.

4. **Examinările radiologice osoase** evidențiază **focare osteolitice** de diferite mărimi, rotunde sau ovalare, uneori cu tendință la confluație; au margini bine delimitate, fără semne de condensare în jur. Leziunile osoase apar în urma distrucțiilor osoase fiind evidențiate pe calota craniană (aspect "ciuruit"), coaste, vertebre, bazin, femur etc. Intensitatea lor este proporțională cu cantitatea celulelor tumorale prezente în organism. În unele cazuri apare doar **osteoporoză difuză**. Pot fi prezente modificări de formă ale vertebrelor (tasări, fracturi, prăbușiri) sau ale coastelor (în formă de fus, fracturi patologice).

5. **Alte examinări:** hiperuricemie sau hiperuricemie, hipercalcemie (prezentă în 20% din cazuri), alterări ale testelor de coagulare, azotemie, creșterea creatininei serice, prezența de cilindri voluminoși în sedimentul urinar. Valorile beta-2-microglobulinei (β_2 -MG) sunt crescute (peste 3 mg/l) și sunt un indicator de evolutivitate a bolii.

6. **Examinări citogenetice** (obținute prin analiza convențională a cariotipului sau prin analiza FISH): cele mai frecvente sunt monosomiile (8,13,14,16,22), del(13), t(4;14) și del(17p) cu pierderea genei supresoare p53 care se asociază cu un prognostic nefavorabil.

De asemenea, analiza **profilului expresiei genice (GEP)** poate să definească o semnătură genică de „high-risk” și să ofere indicii pentru cazurile de MM care vor avea o supraviețuire mai redusă, precum și o supraviețuire fără progresie de boală mai scurtă.

Diagnostic

Diagnosticul MM se pune pe criteriile majore și pe criteriile minore, de o importanță deosebită fiind constatarea plasmocitelor mielomatoase în măduva osoasă sau în plasmocitoamele tisulare.

Criterii de dg al MM

MAJORE	MINORE
I. Plasmocitoză în biopsia tisulară	a. Plasmocitoză pe frotiurile de măduvă osoasă (10-30%)
II. Plasmocitoză pe frotiul de măduvă osoasă > 30%	b. Prezența de Ig monoclonale IgG<3,5g%, IgA<2 g%
III. Prezența de Ig monoclonală: IgG>3,5g% IgA> 2g%	c. Leziuni litice osoase d. Scăderea Ig normale: IgM<50 mg% IgA<100 mg% IgG<600 mg%
Excreție de lanțuri ușoare >1g/zi la electroforeza urinii în absența amiloidozei.	

Confirmarea dg: oricare din combinațiile:

1. I + b; I + c; I + d.
2. II + b; II + c; II + d.
3. III.
4. a + b + c; a + b + d.

În funcție de anumite elemente paraclinice se poate aprecia și **volumul masei tumorale (mare, intermediară sau mică) în cadrul sistemului de stadializare Durie-Salmon:**

Clasificarea stadială a MM

Stadiul	Criteriile	Masa de celule tumorale
I	Toate criteriile de mai jos: 1. Hb>10,5 g/dl 2. Calcemie <11 mg/dl* 3. Leziuni osoase absente sau leziune unică 4. Producție mică de component M: IgG≤5g/dl; IgA≤3 g/dl; PBJ≤4 g/24 ore 5. Beta-2-microglobulina serică sub 4 mg/L (În aceste situații, de regulă, infiltrarea M.O.<20%; IgM>50 mg% sau IgA>100 mg% sau IgG >750 mg%)	0,6 X 10 ¹² celule/m ² (masă tumorală mică)
II.	Valori între I și III	0,6 - 1,2 X10 ¹² celule/m ²
III.	Unul sau mai multe din următoarele: 1. Hb < 8,5 g/dl 2. Calcemie > 11,5 mg/dl* 3. Leziuni osoase multiple 4. Producție ridicată de component M: IgG>7 g/dl; IgA>5 g/dl; PBJ>12 g/24 ore 5. Beta-2-microglobulina serică peste 5,5 mg/L	1,2 X10 ¹² celule/m ² (masă tumorală mare)

Substadii: A - creatininemie sub 2 mg/dl
B - creatininemie peste 2 mg/dl

β_2 -MG serică este factorul cu valoarea prognostică cea mai mare (reflectă încărcătura/masa tumorală) și este utilizată împreună cu proteina-C reactivă serică (PCR) (care reflectă valoarea IL-6 serice) ca un marker de agresiune tumorală, în stabilirea riscului de boală (în cadrul **sistemului de stadializare Bataille**):

- risc scăzut: β_2 -MG < 6 mg/L **și** PCR < 6 mg/L
- risc intermediar: β_2 -MG **sau** PCR > 6 mg/L
- risc crescut: β_2 -MG > 6 mg/L **și** PCR > 6 mg/L

Un nou **Sistem Internațional de Stadializare (ISS)** ia în considerare valoarea combinată a modificărilor beta-2-microglobulinei și a albuminei serice:

- stadiul I: β_2 -MG < 3,5 mg/L **și** albumina serică > 35 g/L. (*SV medie: 62 luni*)
- stadiul II: β_2 -MG < 3,5 mg/L **și** albumina serică < 35 g/L **sau**
 β_2 -MG 3,5 mg/L - <5.5 mg/L. (*SV medie: 44 luni*)
- stadiul III: β_2 -MG > 5,5 mg/L. (*SV medie: 29 luni*)

După stadiul evolutiv se poate vorbi despre: **mieloame manifeste** (cele mai frecvente), **mieloame indolente** (asimptomatice, rare), **mieloame localizate** (plasmocitom solitar) și, extrem de rar, **leucemie cu plasmocite** de novo sau ca stadii terminale ale diferitelor tipuri de MM (leucocitoză pronunțată, stare generală gravă, leziuni osoase minime, component "M" seric prezent).

Diagnostic diferențial

1. **Afecțiuni evoluând cu leziuni osoase:** osteoporoza senilă, metastazele osoase carcinomatoase (prostată, tiroidă). În aceste situații lipsesc plasmocitoza medulară și modificările proteice (componentul M) în sânge și urină: metastazele carcinomatoase au, de obicei, focare de osteoliză înconjurate de condensare osoasă.

2. **Afecțiuni însoțite de disproteinemie:**

- **boala Waldenstrom** (IgM monoclonală, proliferare limfoplasmocitară în măduva osoasă și organele limfoide);
- **gamapatia monoclonală de semnificație nedeterminată** (plasmocitoză medulară discretă, lipsa leziunilor osoase și a PBJ, titrul componentului M rămâne constant perioade lungi de timp);
- **mielomul smoldering și plasmocitomul solitar al osului și cel extramedular;**
- **amiloidoza sistemică;**
- **infecții cronice (TBC, osteomielită), hepatopatii cronice, colagenoze** (gamapatia este policlonală, plasmocitoza medulară sub 10% și nu are caracter mielomatos); **alte afecțiuni (LLC, LMNH)** însoțite ocazional de component M.

Evoluție

MM are o lungă perioadă de evoluție subclinică. Din momentul diagnosticului evoluția este progresivă, cu variații de la caz la caz (de la câteva luni, la 10-15 ani). Ea este caracterizată prin perioade de recrudescență și remisiuni. În timp se accentuează durerile osoase și anemia, apar fracturi, paralizii compressive, iar în faza finală se instalează cașexia și insuficiența renală. **Supraviețuirea medie** este în raport de stadiile din Sistemul Internațional de stadializare. O serie de sisteme internaționale de stratificare a riscului MM și cu referire la adoptarea unei atitudini terapeutice adaptate riscului, identifică o serie factori

citogenetici cu rol prognostic: deleția cromozomului 13 și translocația cromozomilor 4 și 14 se asociază cu un prognostic nefavorabil; translocația t(11;14) se asociază cu o supraviețuire mai bună.

Elemente de prognostic nefavorabil la diagnostic:

- vârsta > 65 de ani; status de performanță 3-4;
- valorile crescute ale paraproteinelor (IgG>70g/L; IgA>50g/L; PBJ>12g/24 ore);
- albumina serică sub 30g/L;
- Hgb < 10g/dl; hipercalcemia; creatininemia > 2mg/dl;
- leziuni litice osoase avansate; >33% plasmocite în măduva osoasă;
- valori crescute ale β_2 -MG (> 6mg/L), ale PCR (> 6mg/L), ale LDH, ale IL-6;
- morfologia plasmablastică; prezența de plasmocite circulante în sângele periferic;
- modificări citogenetice și profil de expresie genică (PEG) cu semnătură moleculară de *high-risk*.

Se apreciază, în prezent, că **prezența t(4;14), a del(17p) și valorile β_2 -MG > 4 mg/L sunt factori independenți de predicție pentru supraviețuirea bolnavilor cu MM.**

Complicații

Cele mai frecvente complicații sunt cele renale, neurologice, hemoragice și infecțioase amintite la simptomatologia clinică.

Tratamentul MM

Tratamentul vizează reducerea încărcării tumorale, prelungirea supraviețuirii și asigurarea unei calități a vieții (QoL) cât mai bune. MM nu este o afecțiune curabilă cu regimurile convenționale de tratament. Un număr mic de bolnavi pot fi vindecați prin recurgerea la transplantul allogen de celule stem (ASCT). În ultimii ani au fost introduși noi agenți care au schimbat opțiunile terapeutice în MM, iar în prezent se poate recurge, așa cum s-a amintit mai sus, la o terapie adaptată riscului bolii (prin luarea în considerare a unor noi factori prognostici).

Aspecte generale ale terapiei inițiale

- **Controlul durerii:** paracetamol pentru durerea ușoară-moderată, dihidrocodeină pentru durerea moderată și opioizi pentru durerea severă. Trebuie evitate AINS. Se mai poate recurge la radioterapie locală, purtarea unui corset pentru susținerea coloanei vertebrale sau la administrarea de amitriptilină sau gabapentin pentru durerea neuropatică.

- În cazurile cu **afectare renală:** hidratare (3 litri/zi), tratamentul precoce al hipercalcemiei, infecțiilor și hiperuricemiei (Allopurinol), uneori recurgere la plasmafereză și administrarea de regimuri bazate pe dexametazon.

- Tratamentul **hipercalcemiei:** hidratare adecvată, diuretice de ansă (Furosemid), administrare de bifosonați (pamidronat sau acid zoledronic), corticoterapie i.v. și chimioterapie.

- Pentru **leziunile osoase:** radioterapie locală pentru durerea localizată, fixarea fracturilor, vertebroplastie sau kyphoplastie; profilaxie a la long cu bifosonați.

- **Infecțiile** se vor trata cu antibioterapie cu spectru larg i.v. (cu evitarea aminoglicozidelor); în primele două luni de tratament specific se va da Biseptol profilactic.

- **Anemia** simptomatică se va trata cu transfuzii sanguine, cu atenție în cazurile cu valori mari ale paraproteinelor (pentru evitarea hipervâscozității); la valori ale Hbg sub 10g/dl după chimioterapie se poate administra eritropoietină alfa (Eprex^R) sau beta (Neorecormon^R) cu administrare subcutanată săptămânală sau **darbepoietin** (Aranesp^R) cu administrare la trei săptămâni, cu creșterea valorilor Hgb cu 1-2 g/6-8 săptămâni (în lipsa acestui răspuns se oprește administrarea).

- **Hipervâscozitatea** se tratează prin plasmafereză (3 litri) urmată de chimioterapie.

- În cazurile cu **compresii spinale** (diagnosticate prin RMI sau CT) se va administra dexametazon (8-16 mg/zi), radioterapie locală (în primele 24 de ore) sau tratament chirurgical decompresiv.

Tratamentul specific

De la diagnosticul bolii trebuie stabilit (pe baza vârstei, comorbidităților și evaluarea riscului bolii) dacă pacientul este sau nu candidat pentru chimioterapie în doză crescută (HDT) și transplant autolog sau allogen (ASCT); vârsta avansată și afectarea renală nu sunt contraindicații absolute pentru transplant. Pentru pacienții potențiali candidați la transplant se va alege un regim chimioterapic cu toxicitate redusă pe celulele stem. Alkilații rămân componentul principal pentru pacienții ineligibili pentru transplant.

A. *Tratamentul de primă linie la pacienții care nu sunt candidați pentru transplant*

Modalitățile de tratament al MM sunt reprezentate de: chimioterapia convențională; corticosteroizi în doză crescută; terapii moderne incluzând thalidomida sau analogii ei (lenalidomida), precum și inhibitori de proteosomi – bortezomib (Velcade). Tratamentul poate fi amânat la pacienții asimptomatici cu mielom indolent.

1. Chimioterapia convențională. La pacienții mai vârstnici sau la cei tineri la care nu se are în vedere transplantul se va administra chimioterapie pe cale orală, medicamentul de elecție fiind **Alkeranul** (Melphalan), ca agent alkylant; se administrează, de regulă, în cadrul unei scheme: **melphalan 0,25 mg/Kg PO + prednison 2 mg/Kg PO timp de 4 zile**, în cicluri la 6 săptămâni, timp de 12 astfel de cicluri.

Frecvent se recurge la **polichimioterapie** administrată sub forma unor cicluri de 4-5 zile la 21 de zile (4-8 cicluri), în diverse combinații:

- VMCP (vincristin + melphalan + ciclofosamidă + prednison);
- VAD (vincristin + adriamicin + dexametazonă), uneori ca terapie inițială, mai ales la pacienții cu funcție renală afectată sau ca pregătire pentru ASCT. La pacienții care au obținut un răspuns stabil la tratamentul inițial (fază de platou) se poate opri tratamentul.

2. Chimioterapia convențională este în prezent din ce în ce mai mult înlocuită sau asociată cu **agenți terapeutici noi, moderni**, cu răspuns terapeutic mult superior.

- **Thalidomida**, un agent imunomodulator cu acțiuni multiple pe celulele de MM și micromediul medular: efect antiangiogenic, inhibitor al creșterii și diferențierii plasmocitelor, alterarea producției de citokine, alterarea expresiei moleculelor de adeziune și, stimularea limfocitelor T. Thalidomida poate fi înlocuită cu un analog al acesteia, **lenalidomida (Revlimid^R)**. Recent a mai fost introdus un alt analog de thalidomidă și anume **pomalidomida**. Bolnavii tratați cu agenți imunomodulatori necesită profilaxie anticoagulantă.

- **Inhibitori de proteosomi: Bortezomib** (Velcade^R), iar recent **Carfilzomib** (Kyprolis^R). Necesită profilaxie cu Acyclovir pentru Herpes zoster.

- **doxorubicină liposomală pegylată** (Caelix^R) este o formă de doxorubicină cu o acțiune prelungită (ca urmare a procesului de pegylare) care poate fi combinată cu noile medicații amintite (îndeosebi cu bortezomib).

Combinațiile care pot fi utilizate, în cazul accesului la aceste medicații, sunt:

- Bortezomib (Velcade^R) + Melphalan + Prednison/Dexametazon (VMP)
- Melphalan + Prednison + Thalidomidă (MPT)
- Ciclofosamidă + Thalidomidă + Dexametazon (CTDa)
- Melphalan + Prednison + Lenalidomidă (Revlimid^R) (MPR)
- Bortezomib + Dexametazon
- Thalidomidă + Dexametazon
- Lenalidomidă + doze mici de Dexametazon

- Vincristin + Doxorubicin + Dexametazon
- Doxorubicin liposomal pegylată (Caelix^R) + Vincristin + Dexametazon (DVD)
- Dexametazon

Tabel nr.XVI. Scheme utilizate în tratamentul bolnavilor cu MM ineligibili pentru ASCT

Regim terapeutic	Doze	Zile administrare	Ciclu terapeutic
Bortezomib Melphalan Prednison	1-1,3 mg/m ² s.c. 9 mg/m ² po 60 mg/m ²	1,4,8,11 1-4 1-4	La 21 zile
Melphalan Prednison Thalidomid	0,25 mg/Kg po 2 mg/Kg po 200 mg po	1-4	La 6 săptămâni
Lenalidomid Dexametazon	25 mg po 40 mg po	1-21 1-4; 9-12; 17-20.	La 28 zile
Bortezomib Dexametazon	1,3 mg/m ² iv 20 mg po	1,4,8,11 1-2, 4-5, 8-9, 11-12	La 21 zile
Lenalidomid Melphalan Dexametazon	10 mg po 0.18 mg/Kg po 40 mg po	1-21 1-4 Săptămânal	La 28 zile
Doxorubicină liposomală Vincristin Dexametazon	40 mg/m ² iv 1,4 mg/m ² iv 40 mg po	1 1 1-4	La 28 zile

3. Tratament de menținere. Odată ce s-a obținut o remisie a bolii, aceasta poate fi prelungită prin administrarea de lenalidomidă (10 mg/zi) sau thalidomidă (50 mg/zi), zilele 1-21 ale unui ciclu de 28 de zile. Recent, pentru terapia de menținere se recurge la combinații ce conțin bortezomib. **Interferonul alfa**, administrat subcutanat 3 MU/zi de 3 ori pe săptămână, timp de 6-12 luni, poate fi administrat ca terapie de întreținere a bolii, fie singur, fie în asociere cu cicluri spațiate de chimioterapie.

B. Tratamentul de primă linie la pacienții care sunt candidați pentru transplant

1. Terapia de inducție va face apel la combinații administrate 3-4 cicluri la 21-28 de zile, de tipul:

- Bortezomib + Ciclofosfamidă + Dexametazon
- Bortezomib + Dexametazon
- Bortezomib + Doxorubicin + Dexametazon
- Bortezomib + Lenalidomidă + Dexametazon
- Bortezomib + Thalidomidă + Dexametazon
- Lenalidomidă + Dexametazon
- Doxorubicin liposomal pegylată (Caelix^R) + Vincristin + Dexametazon (DVD)

Tabel nr.XVII. Scheme utilizate în tratamentul bolnavilor cu MM eligibili pentru ASCT

Regim terapeutic	Doze	Zile administrare	Ciclu terapeutic
Bortezomib Ciclofosamidă Dexametazon	1,3 mg/m ² iv 300 mg/m ² po 40 mg/zi	1,4,8,11 1,8,15,22 1-4, 9-12, 17-20	La 28 zile
Bortezomib Doxorubicină Dexametazon	1,3 mg/m ² iv 9 mg/ m ² iv 40 mg po	1,4,8,11 1-4 1-4, 8-11, 15-18	La 21 zile
Bortezomib Talidomid Dexametazon	1,3 mg/m ² iv 50 mg/zi po 40 mg po	1,4,8,11 1-21 1-4; 9-12; 17-20.	La 28 zile
Bortezomib Lenalidomid Dexametazon	1,3 mg/m ² iv 25 mg/zi po 20 mg po	1,4,8,11 1-14 1-2, 4-5, 8-9, 11-12	La 21 zile
Lenalidomid Dexametazon	25 mg/zi po 40 mg po	1-21 1,8,15,22	La 28 zile
Doxorubicină liposomală Vincristin Dexametazon	40 mg/m ² iv 1,4 mg/m ² iv 40 mg po	1 1 1-4	La 28 zile

2. După obținerea remisiunii de boală, se va recurge la **afereză pentru recoltarea de celule stem**. În acest sens se utilizează doze mari de ciclofosamidă și factori de creștere. Pentru transplantul autolog de celule stem se folosește un regim de condiționare bazat pe doze mari de melphalan (140-200 mg/m²).

3. În **recăderile după transplant** se poate recurge la un al doilea transplant autolog dacă recăderea s-a produs la mai mult de 12 luni; în cazul în care recăderea a apărut la un interval mai scurt, se vor administra agenți neutilizați în combinațiile aplicate inițial. Recăderea și după al doilea transplant autolog este indicație pentru recurgerea la transplant allogen (ca terapie de salvare).

Aspecte speciale ale tratamentului MM

1. **Terapia de salvare** este utilizată la pacienții care au recăzut sau prezintă boală progresivă primară după transplant, precum și la cei ineligibili pentru transplant, dar cu boală progresivă sau care au recăzut după terapia inițială de inducție. Dacă inițial a fost obținută o remisiune susținută a bolii cu un anumit regim, se va relua tratamentul cu acea combinație. Terapia de salvare include combinațiile amintite mai sus, dar care nu au fost utilizate inițial. Lenalidomida și thalidomida pot fi utilizați ca agenți singuri. Pomalidomida (4 mg po, zilele 1-21) poate fi administrată în cicluri repetate la 28 de zile, singură sau în asociere cu dexametazon, mai ales la pacienții care au primit două tipuri de combinații anterior.

2. În cazurile cu **afectare renală** este preferată combinația bortezomib + dexametazon. Trebuie evitate medicamentele cu toxicitate renală, îndeosebi AINS și substanțele de contrast.

3. În caz de creatininemie peste 2 mg%, hipercalcemie (peste 11 mg%), uricozurie, infecții severe și anemie pronunțată **tratamentul citostatic trebuie amânat** până la corectarea acestora. În aceste situații se aplică un **tratament adjuvant** constând din: administrarea de sânge, echilibrarea balanței hidro-electrolitice, combaterea hiperuricemiei cu **Allopurinol** (Milurit), hidratare susținută, administrare de **bifosfonați (pamidronat sau acid zoledronic)**, per os sau în perfuzie, pentru stimularea refacerii osoase, calmarea durerii și îmbunătățirea calității vieții.

4. Pentru refacerea măduvei osoase după chimioterapia aplicată, îndeosebi a anemiei, se poate recurge la preparate de **eritropoietină** alfa (Eprex^R) sau beta (Neorecormon^R) cu administrare subcutanată săptămânală sau la **darbepoietin** (Aranesp^R) cu administrare la trei săptămâni.

5. În anumite situații (**hipervâscozitate** accentuată) se poate recurge la **plasmaferază** pentru reducerea nivelului de lanțuri ușoare.

6. **Profilaxia antivirală pentru Herpes zoster** este recomandată la pacienții care primesc bortezomib (doze mici de Acyclovir). De asemenea, se indică profilaxie antivirală, antiparazitară (*Pneumocystis jirovecii*) și antifungică în cazul utilizării de regimuri cu doze mari de corticosteroizi.

7. Se recomandă **profilaxie anticoagulantă** la bolnavii tratați cu thalidomidă sau lenalidomidă, datorită constatării unei incidențe crescute a trombozelor venoase.

8. **Plasmocitomul tisular** poate fi tratat **chirurgical** (cu excepția celui localizat cefalic sau la gât) sau prin **radioterapie locală**. Radioterapia are, de asemenea, rol în tratamentul leziunilor focale simptomatice (calmarea durerii). În cazul **prăbușirilor vertebrale** se poate recurge la **vertebroplastie sau kyphoplastie**.

Urmărirea evoluției pacienților include analiza hemoleucogramei, electroforeza sau/și determinarea de lanțuri ușoare din ser și urină, determinarea creatininei, calcemiei și β_2 -MG la fiecare 3-6 luni. În cazurile cu dureri osoase se vor efectua radiografia sau rezonanță magnetică a scheletului pentru detectarea de posibile noi leziuni osoase.

B. MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM

Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) este o afecțiune care rezultă în urma proliferării maligne a unor celule cu caracter limfoplasmocitoid, limfocite B cu memorie secretoare de IgM (macroglobulină) cu caracter monoclonal. MW reprezintă corespondentul leucemic al limfomului limfoplasmocitoid. Este o boală relativ rară (incidență < 0,5/100 000/an), cu ușoară predispoziție pentru sexul masculin (raport 2:1), mai frecventă în jurul vârstei de 60-65 ani.

Etiopatogenie

Etiologia MW este necunoscută. În etiopatogenia ei sunt incriminați **factori genetici, factori toxici (azbestul) și factori virali (HTLV-I)**. Celula care proliferază este situată pe o treaptă înaintată de diferențiere și asociază caractere ale limfocitului mic și ale plasmocitului. Această **celulă limfoplasmocitară** poate fi întâlnită în circulație, ceea ce explică **aspectele subleucemice** sau leucemice, adesea constatate în BW, precum și **expansiunea procesului neoplazic în splină, ganglioni limfatici, ficat și în alte viscere sau țesuturi**. Pot astfel apărea, în evoluția bolii, fenomene de insuficiență medulară (cu anemie, tendință la infecții, fenomene hemoragipare), hepatosplenomegalie, adenopatii, semne de afectare a altor organe. **Acumularea IgM în plasmă** modifică vâscozitatea și scurgerea sângelui, învește elementele figurate și factorii de coagulare, cu consecințe similare celor descrise la mielomul multiplu (MM). De asemenea, apar **complexe IgM + IgG** care se pot comporta ca și crioglobuline sau ca factor reumatoid, provocând fenomene de tip Raynaud și de poliartrită reumatoidă, sau se pot depune în pereții vaselor mici din piele și glomerulii renali.

Și în MW apar **disfuncții ale sistemului imunitar** răspunzătoare de creșterea incidenței infecțiilor sau de apariția citopeniilor autoimune. Amiloidoza este mai rară decât în MM și se poate însoți de sindrom nefrotic.

Tablou clinic

Debutul bolii este insidios, cu astenie, scădere ponderală, paloare, anorexie. În evoluția bolii apar fenomene hemoragipare (epistaxis, gingivoragii, purpură). Adesea este prezentă intoleranța la frig, tulburări de vedere, manifestări neurologice (radiculite, nevralgii) și poliartralgiile mimând poliartrita reumatoidă. Polineuropatia are caracter progresiv și este cauzată de depunerea de IgM în tecile mielinice sau de leziuni în "vasa nervorum". Precipitarea intravasculară de crioglobulină se va manifesta clinic prin acrocianoză, fenomene Raynaud, urticarie "a frigore", purpură, artralgiile sau chiar accidente vasculare cerebrale. Când vâscozitatea serului depășește 4 CP apar manifestări clinice ale sindromului de hipervâscozitate similare cu cele din MM și care pot merge până la coma "paraproteinemică".

Examenul obiectiv evidențiază adenopatiile, uneori generalizate, hepatosplenomegalia (moderată) și modificările cutanate cauzate de precipitarea crioglobulinei.

Aproximativ 25% din cazuri pot evolua cu un tablou clinic atenuat sau pot fi asimptomatice (smoldering MM).

Examinări paraclinice

1. **Examenul sângelui periferic** detectează, în cele mai multe cazuri, anemia moderată, cu eritrocite dispuse în ruloari. Numărul leucocitelor este normal, adesea însă este prezentă o leucocitoză cu caracter subleucemic. Trombocitopenia, relativ frecventă, este urmarea insuficienței medulare și a distrugerii autoimune. În cazurile cu anemie hemolitică testul Coombs este pozitiv.

2. **Examenul măduvei osoase** pune în evidență o măduvă hiper celulară, cu predominanța celulelor limfoplasmocitare ce au incluzii intracitoplasmice PAS pozitive (formate din Ig), un procent ușor crescut de plasmocite. Examinarea biopsiei osteo-medulare relevă un infiltrat tumoral predominant de tip intertrabecular.

3. **Disproteïnemia** explică accelerarea VSH, creșterea titrului proteinelor plasmatică, cu hipergamaglobulinemie de tip monoclonal prin creșterea IgM (îndeosebi cu lanțuri ușoare kappa), scăderea titrurilor IgG și IgA, test Sia pozitiv, uneori caracterul de crioglobulină al IgM. Proteinuria Bence-Jones este mai rară decât în MM.

4. **Examenul imunofenotipic** al celulelor leucemice circulante și a celor medulare permite diagnosticul pozitiv și cel diferențial (de alte limfoproliferări B): pozitivitate pentru markerii pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79), IgM membranare, negativitate pentru CD10, CD23, CD103, CD138, pozitivitate slabă, rară pentru CD5.

5. **Examinări imagistice:** se recomandă tomografia computerizată a toracelui, abdomenului și pelvisului, în scopul cuantificării determinărilor ganglionare, a splenomegaliei, evidențierea altor localizări extramedulare de boală. Rezonanța magnetică poate fi utilizată pentru evaluarea extensiei determinărilor osteo-medulare.

6. **Examenul fundului de ochi:** modificări datorate hipervâscozității (vase tortuoase, cu aspect de „cărnciori”, edem papilar, microhemoragii), mai ales dacă valorile IgM depășesc 3000 mg/dl.

7. **Examenul citogenetic:** la circa jumătate dintre pacienți se poate observa deleția 6q fără a fi însă clarificat încă impactul diagnostic și/sau prognostic al acestei anomalii. Studiul citogenetic nu este indicat de rutină.

8. Valorile scăzute ale **albuminiei** (sub 3,5-4g/dl) și cele crescute ale **beta2microglobulinei** (peste 3-3,5mg/l) sunt considerate elemente de prognostic negativ.

7. **Funcțiile hepatice și renale** sunt deseori alterate, prin infiltrat de boală sau depunere de amiloid.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv al MM se bazează pe 4 grupe de criterii:

1. **Suspiciunea clinică:** vârsta peste 50 de ani, hipertrofia organelor limfoide, prezența sindromului anemic, hemoragic și a celui de hipervâscozitate serică (tulburări neurologice).

2. **Exame de orientare:** VSH mult accelerată, rulouri eritrocitare, hiperproteinemie cu hipergamaglobulinemie, test Sia pozitiv, hipervâscozitate serică (peste 2 CP).
3. **Exame de prezumpție:** proliferare limfoplasmocitară (peste 20-25%) în măduva osoasă.
4. **Elemente de confirmare:** creșterea titrului IgM peste 1.000 mg%, cu scăderea titrului IgG și IgA, caracterul monoclonal al IgM, imonofenotipul celulelor leucemice.

Diagnosticul diferențial se face cu

- alte boli în care poate să apară IgM cu caracter monoclonal cum ar fi LLC și LNH
- afecțiuni evoluând cu creșteri anormale de IgM, cel mai adesea policlonale: cancere viscerale (plămân, piele, prostată), boli de colagen, infecții cronice (toxoplasmoza), ciroza hepatică

Evoluția

Este variabilă, cel mai adesea progresivă, cu supraviețuiri de la 2-3 ani la peste 10 ani de zile. Decesul se produce în urma **complicațiilor**: infecții (îndeosebi pulmonare), hemoragii, complicații neurologice legate de sindromul de hipervâscozitate (cu comă paraproteinemică), mai rar insuficiență renală.

Tratament

În formele cu evoluție lentă (aparent staționare) bolnavul se urmărește cu atenție (clinic și laborator), tratamentul fiind amânat. Pacienții asimptomatici, cu valori ale beta-2-microglobulinei sub 3g/dl și Hgb > 12g/dl pot avea o evoluție indolentă a bolii, nefiind nevoie de terapie mult timp, chiar dacă valorile IgM monoclonale sunt crescute (de exemplu peste 3000mg/dl).

Terapia specifică devine necesară în formele mai agresive de boală, în caz de simptome marcate (febra recurentă, transpirații profuze, scădere ponderală semnificativă), anemie simptomatică, organomegalii (limfadenopatie, splenomegalie) progresive, citopenii evidente secundare infiltrării medulare - hemoglobină < 10g/dl, trombocite < 100 000/mm³, sindrom de hipervâscozitate, neuropatie periferică simptomatică, crioglobulinemie simptomatică, insuficiență renală.

Mijloace terapeutice:

A. Tratamentul suportiv: tratamentul infecțiilor, roborante, tratamentul hiperuricemiei, tratamentul insuficienței renale. În prezența sindromului de hipervâscozitate, transfuziile de masă eritocitară se vor administra cu prudență, existând pericolul creșterii la valori critice ale vâscozității sanguine.

B. Plasmafereza reduce simptomele asociate sindromului de hipervâscozitate, manifestările datorate polineuropatiei.

C. Tratamentul anemiei: se va adresa mecanismului generator predominant. Anemia hipocromă, microcitară prin tulburarea metabolismului fierului (utilizare neeficientă) nu răspunde la preparate orale, fiind necesare preparate cu administrare intravenoasă.

D. Chimioterapia citostatică:

Citostatice utilizate în terapia MW, ca și monoterapie sau în diferite combinații, sunt:

a. Agenți alkilanți: chlorambucil (ex 6-10mg/zi, 7-14 zile, cicluri repetate la 28 zile), **ciclofosfamida, melphalan** (Alkeran), singuri sau în asociere cu cortizonice (prednison, metilprednisolon sau dexametazonă). Schemele sunt similare celor din MM sau LNH cu malignitate redusă; tratamentul se oprește după obținerea remisiunii (restabilirea clinică și hematologică, dispariția organomegaliei, reducerea componentului monoclonal) și se reia la recădere.

b. Analogi purinici- în principal **fludarabina** (scheme identice cu cele din LLC), mai rar **cladribina** (scheme identice cu cele din HCL); ratele de răspuns și calitatea remisiilor sunt superioare chlorambucilului, însă și complicațiile secundare imunosupresiei sunt mai

frecvente. Pentru creșterea eficienței se utilizează asocierea fludarabină+ciclofosamidă (FC) sau rituximab+fludarabină+ciclofosamidă (R-FC).

c. Anticorpi monoclonali:

- **anti CD20 (rituximab, ofatumumab)** – utili în principal la pacienții cu citopenii severe, neuropatii simptomatice; se pot administra în monoterapie sau în asociere cu analogi purinici sau/și alkilanți. Ofatumumab este un anticorp monoclonal total umanizat, ce se poate utiliza și la pacienții cu intoleranță la rituximab. La începutul tratamentului se descrie, la ambele preparate, fenomenul de „tumor flare”, creșterea valorilor IgM monoclonale și accentuarea hipervâscozității.
- **anti CD52 (alemtuzumab)** - mai puțin utilizați datorită incidenței ridicate a infecțiilor oportuniste severe (reactivare citomegalovirus, aspergiloza, infecții micobacteriene, etc).

d. Cazurile refractare sau cu recădere de boală

- **Inhibitor de proteasom (bortezomib)** – în scheme similare celor utilizate în MM. Risc crescut de agravare a polineuropatiei.
- **Agenți imunomodulatori (talidomida, lenalidomida)** – singuri sau în combinații.
- **Inhibitor al căii mTOR** (utilizat în principal în tratamentul carcinomului renal) – **everolimus**.

e. Chimioterapia high-dose urmată de transplant de celule stem hematopoietice (auto- sau allotransplant): este singurul mijloc terapeutic cu potențial curativ. Datorită morbidității și mortalității asociate procedurii, este însă indicată doar cazurilor selecționate, la tineri.

C. GAMAPATIA MONOCLONALĂ DE SEMNIFICAȚIE NEDETERMINATĂ

Gamapatia monoclonală de semnificație nedeterminată (GMSN) este o **condiție premalignă asimptomatică** caracterizată printr-o proliferare monoclonală, limitată de plasmocite în măduva osoasă și absența afectării de organe țintă. Este cea mai comună discrazie plasmocitară, cu o prevalență de 3% în populația generală peste vârsta de 50 de ani. Prevalența crește cu vârsta ajungând la 5% peste 75 de ani. Adesea este descoperită întâmplător, în timpul determinării proteinelor serice sau a proteinuriei.

GMSN este **caracterizată** prin prezența unei proteinemii monoclonale IgG < 3,5 g/dl sau a unei proteinemii monoclonale IgA < 2 g/dl, prin plasmocitoză medulară < 10%, lipsa leziunilor osteolitice și lipsa manifestărilor clinice de mielom multiplu sau altă afecțiune plasmocitară.

GMSN este **asimptomatică** (prezența durerilor osoase sau a anemiei îndreaptă diagnosticul înspre un mielom multiplu sau altă afecțiune plasmocitară). Ea poate să apară în variate condiții, îndeosebi inflamații cronice sau stimulări cronice antigenice. Frecvent este asociată cu **infecția cu virusul HIV, în hepatita cronică virală C, în artrita reumatoidă** și poate să dispară odată cu tratamentul sau rezolvarea acestor afecțiuni.

Mijloacele de diagnostic sunt similare cu cele din MM. Evoluția este cronică, cu un **risc de 1% pe an al progresiei** înspre o boală plasmocitară malignă (MM) ca urmare a instabilității genomice ce caracterizează GMSN.

GMSN nu are indicație de tratament. Se impune o **urmărire la intervale de 3-6 luni** timp de doi ani prin efectuarea de electroforeze ale proteinelor serice și urinare, urmărirea hemogramei și creatininemiei. Ulterior, monitorizarea va fi efectuată anual, iar în cazul evoluției spre un MM atitudinea diagnostică și terapeutică va fi identică cu cea descrisă la MM.

X. SINDROAMELE HEMORAGIPARE

Sindroamele hemoragice sau hemoragipare (sau diatezele hemoragice) sunt stări patologice caracterizate printr-o tendință exagerată, anormală, de producere a unor hemoragii cu caracter generalizat.

Prin **tendința exagerată, anormală**, se înțelege faptul că hemoragiile apar la traumatisme de intensitate mai mică decât în mod normal sau chiar spontan, fără nici un traumatism.

Hemoragiile au un **caracter generalizat**, adică pot să apară în orice parte a organismului, spre deosebire de hemoragiile cu cauză strict locală, ca de exemplu: într-un ulcer gastric sau duodenal, o leziune tuberculoasă pulmonară, o litiază renală, o afecțiune inflamatorie sau dishor-monală uterină. Tendința la hemoragie este generalizată; totuși există anumite zone de predilecție: mucoasa nasală sau gingivală, mucoasa uterină, tegumen-tele membrelor inferioare (din cauza presiunii hidrostatice mai mari etc).

Sindroamele hemoragice reprezintă un grup de afecțiuni, dobândite sau ereditare, care apar în urma tulburărilor mecanismelor hemostazei și/sau fibrinolizei. De aceea, pentru o mai ușoară înțelegere, se impune cunoașterea principalelor aspecte de fiziologie a hemostazei și fibrinolizei.

A. HEMOSTAZA ȘI FIBRINOLIZA (ASPECTE FIZIOLOGICE)

Hemostaza fiziologică este definită ca un ansamblu de mecanisme cu rol de apărare a organismului: în urma lezării unui vas de sânge ea asigură oprirea hemoragiei și permite repararea rapidă a leziunilor endoteliale. Ea implică un ansamblu complex de procese mecanice, chimice, fizico-chimice și biologice, la care participă, într-o ordine cronologică bine definită, factori tisulari, vasculari, celulari și umorali. Hemostaza determină formarea unor cheaguri de sânge insolubile la nivelul breșelor vasculare, protejându-le până la cicatrizarea lor. In vivo, hemostaza este eficientă în principal în hemoragiile vaselor mici.

Răspunsul vascular imediat la traumatism este **vasoconstricția**. În scurt timp hemoragia va fi oprită temporar, cu formarea unui „dop” provizoriu, **trombusul plachetar**. Acesta este însă friabil și poate fi dislocat de către sângele circulant. Concomitent se activează proteinele de **coagulare** care, după o serie de reacții, vor duce la formarea **cheagului de fibrină**. Acesta este stabil și are o bună eficiență hemostatică. Pentru ca cheagul să rămână limitat doar la nivelul leziunii vasculare, simultan se activează mecanisme de control, neutralizante (**inhibitori ai coagulării**).

Activarea factorilor fibrinolitici, cu scopul de a produce solubilizarea lentă și liza cheagului de fibrină (**fibrinoliza**) și regenerarea endoteliului vascular, vor contribui la repermeabilizarea vasculară și implicit reluarea circulației. Acțiunea unor **mecanisme simultane de control** permit menținerea sistemului fibrinolitic doar în teritoriul cheagului hemostatic.

Hemostaza și fibrinoliza reprezintă deci două aspecte aparent opuse și dissociate ale unei funcții sanguine unice, denumite **echilibru fluido-coagulant** (homeostazia hemostazei). Între sistemul coagulării și fibrinolizei, ca și între acestea și alte mecanisme de apărare (cum ar fi inflamația și imunitatea), există numeroase interconexiuni și interrelații.

HEMOSTAZA

Factorii hemostazei sunt reprezentați de vasele sanguine, plăcuțele sanguine (trombocitele) și constituienții plasmatici ("factori" sau proteine specifice ale plasmei). Cu participarea **concomitentă** a acestora, hemostaza se desfășoară în **trei etape**: vasculo-plachetară, coagularea și etapa trombodinică (sinereza și retracția cheagului).

1. Rolul peretelui în hemostază

Pe lângă **vasoconstricția postlezională** (reflexă, neurogenă), peretele vascular intervine în hemostază atât prin celulele endoteliale cât și prin straturile subendoteliale

(colagen, microfibrile, membrană bazală, celule musculare netede). Există, totodată, interrelații precise între structurile peretelui vascular pe de o parte și plăcuțele sanguine și factorii plasmatici ai coagulării pe de altă parte. Unele dintre elementele peretelui vascular au un **rol antitrombotic** (protecția oferită de endoteliu prin efectul de tip silicon și prin sinteza de heparină, de activator al fibrinolizei și eliberare de prostaciclina PG_2 , prin sinteza de trombomodulină, proteină S și factor LACI - "lipoprotein-associated coagulation inhibitor" = inhibitorul coagulării asociat lipoproteinelor), în timp ce altele au un **rol hemostatic și reparator** (aderarea plăcuțelor sanguine la structurile subendoteliale, proliferarea celulelor musculare netede sub influența factorului mitogen plachetar, producerea factorului von Willebrand de către celulele endoteliale lezate și a inhibitorilor activatorului tisular al plasminogenului).

2. Participarea trombocitului în hemostază

În urma vasoconstricției, plăcuțele sanguine **marginează** și **aderă** la straturile subendoteliale de colagen (prin intermediul factorului von Willebrand și a glicoproteinelor GP I și GP IIb/IIIa de pe membrana plachetară), formând un **tapet plachetar** colmator al breșei vasculare.

În interiorul citoplasmei plachetare vor avea loc transformări metabolice foarte complexe, care vor duce la formarea de prostaglandine și tromboxan; acestea, alături de ADP, vor declanșa **agregarea plachetară reversibilă**. Aceste substanțe devin disponibile prin **reacția de eliberare ("release")**, în cadrul căreia se mai eliberează: **calciul ionic** (rol în contracția actomiozinei trombocitare), **factorul 4 plachetar** (antiheparină, cu rol de neutralizare a heparinemiei fiziologice), **beta-tromboglobulina** (cu rol de neutralizare a efectului antiagregant plachetar al prostaciclinei sintetizate de endoteliul sănătos din jurul injuriei), **serotonina** (cu rol de înlocuire a vasoconstricției reflexe inițiale printr-o vasoconstricție chimică). Se formează **trombul plachetar lax** care va fi transformat în **tromb plachetar ferm** în urma **agregării ireversibile** (prin participarea și a altor factori plachetari, dar și a unor factori plasmatici pe calea extrinsecă a coagulării).

Trombocitul participă deci în hemostază pe de o parte prin funcția sa hemostatică trombodinică (adezine, agregare, metamorfoză vâscoasă) și prin funcția sa tromboplastică, asigurată prin constituenții biochimici plachetari (factorul 3 și ceilalți factori proprii sau transportați de trombocit) implicați în coagularea sanguină. De menționat că, factorii plachetari intervin în permanență, în momente precise ale procesului de coagulare, completând acțiunea factorilor plasmatici ai acestuia.

3. Coagularea

Coagularea este doar o etapă a hemostazei, având ca rezultat formarea de fibrină și ducând la realizarea unei hemostaze de durată și de calitate. Coagularea constă într-un **lanț de reacții în cascadă, autoactivat**, în care intervin numeroși factori plasmatici, trombocitari și tisulari, pentru formarea trombului de fibrină.

Factorii plasmatici ai coagulării sunt: fibrinogenul (F.I), protrombina (F.II), tromboplastina (F.III), calciul (F.IV), proaccelerina (F.V), proconvertina (F.VII), globulina antihemofilică A (F.VIII), globulina antihemofilică B (F.IX, Christmas), factorul Stuart-Prower (F.X), factorul Rosenthal (F.XI), factorul de contact (F. XII, Hageman), factorul stabilizator al fibrinei (F. XIII, FSF). În prezent mai sunt recunoscuți ca și factori plasmatici ai coagulării: prekalicreina (F. Fletcher) și kininogenul cu greutate moleculară mare (F. Fitzgerald, HMWK).

Coagularea se desfășoară în **mai multe etape**: tromboplastinoformarea, trombinoformarea și fibrinoformarea.

a) **Tromboplastinoformarea**, având ca rezultat producerea unei tromboplastine active, se desfășoară pe două căi: intrinsecă (endogenă) și extrinsecă (exogenă). **Pe calea intrinsecă**, activarea se produce pornindu-se de la F. XII, în prezența kininogenului (HMWK) și a kalicreinei, cascada coagulării continuând cu activarea factorilor XI, IX, VIII și X; F. X activat (Xa) se absoarbe pe F. V în prezență de calciu (Ca^{++}) și fosfolipid plachetar, realizând activatorul protrombinei sau tromboplastina activă.

Tabelul nr. XVIII. Factorii procoagulanti: nomenclatura standard și sinonime

Factor	Sinonime	Rolul în coagulare	Loc de producție	Dependența de vit K
I	Fibrinogen	Substrat, precursor al fibrinei	Ficat	-
II	Protrombină	Proenzimă, precursor al trombinei	Ficat	+
III	Tromboplastină, factor tisular (FT), trombokinază	Cofactor lipoproteic	Majoritatea celulelor, îndeosebi în endoteliile vasculare	-
IV	Ca ⁺⁺	Cofactor	Ubicuitar	-
V	Proaccelerina	Cofactor, rol în activarea protrombinei	Ficat, endoteli	-
VII	Proconvertina	Proenzimă, rol în inițierea căii extrinseci	Ficat	+
VIII	Factor antihemofilic A	Cofactor, rol în activarea FX	Ficat, endoteli	-
vW	Factor von Willebrand	Transportor și stabilizator al FVIII, rol în adeziunea trombocitară	Endoteli	-
IX	Factor antihemofilic B, factor Christmas	Proenzimă, rol în activarea FX, activată de FVIIa și FXIa	Ficat	+
X	Factor Stuart-Prower	Proenzimă, activează protrombina	Ficat	+
XI	Factor Rosenthal, antecedent plasmatic al tromboplastinei	Proenzimă, rol în activarea FIX, activat de FXIIa	Ficat	-
XII	Factor Hageman	Proenzimă, inițiază coagularea pe cale intrinsecă	Ficat	-
XIII	Factor stabilizator al fibrinei	Proenzimă transamidazică, rol în legarea covalentă a monomerilor de fibrină și în creșterea rezistenței față de fibrinoliză	Ficat, megacariocite	-
PK	Prekalicreină, factor Fletcher	Proenzimă, rol în activarea intrinsecă, de contact a FXII	Ficat	-
KGM M	Kininogen cu masă moleculară mare, factor Fitzgerald	Cofactor, rol în activarea intrinsecă, de contact, favorizează activarea FXII și a kalicreinei	Ficat	-

Pe calea extrinsecă, tromboplastina se formează în urma activării F. VII de către o lipoproteină tisulară. F. VIIa va acționa, în continuare, pe o cale comună cu tromboplastinoformarea endogenă: activând F. X, iar acesta adsorbindu-se pe F. V și dând naștere **tromboplastinei active (protrombinaza)**.

b) **Trombinoformarea**, având ca punct de plecare protrombina, trece printr-o etapă intermediară de **pretrombină**, din care, în urma eliberării unei proteine lipsite de activitate în procesul de coagulare, se formează **trombina**.

c) **Fibrinoformarea** se desfășoară sub acțiunea proteolitică a trombinei, ducând la formarea de **monomeri de fibrină**; prin polimerizarea acestora rezultă **fibrina solubilă**, care, sub acțiunea F. XIII și a Ca⁺⁺ se solidifică și realizează trombul de **fibrină insolubilă**.

4. În urma formării cheagului are loc procesul de **sinereză** și cel de **retracție a cheagului** (sub influența retractozimului produs de trombocite), cu formarea unui cheag dens și ferm, corespunzător necesităților trombotice ale hemostazei (**etapa trombotică**).

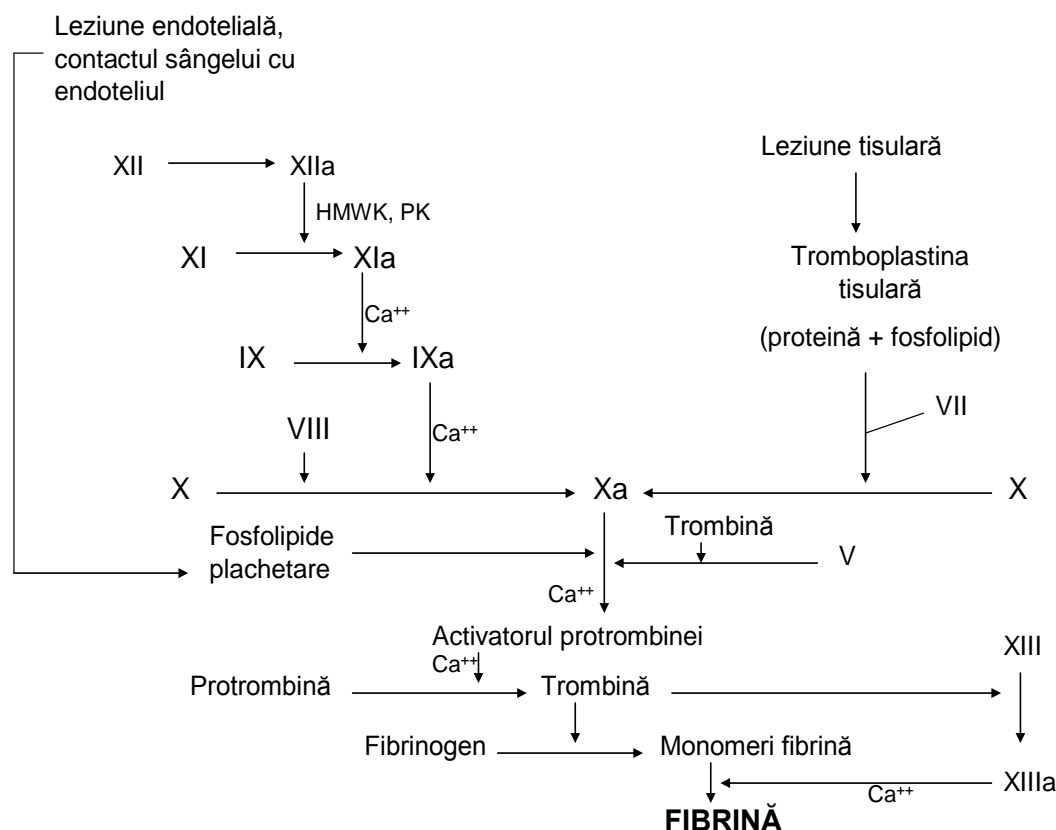


Fig nr.10. Cascada coagulării

Mecanisme inhibitorii specifice împiedică extinderea cheagurilor la distanță de teritoriul injuriei vasculare, asigurând menținerea fluidității sângelui în zonele indemne ale patului circulator.

În **reglarea hemostazei** intervin mecanisme complexe: fluxul sanguin, clearance-ul SRE pentru factorii activați de coagulare și un control biochimic (sistemul antitrombinei III - AT III, sistemul proteină C - proteină S-trombomodulină, mecanismul LACI).

În ultimii ani se accentuează pe rolul predominant al căii extrinseci (sau calea factorului tisular) elaborându-se **o nouă schemă a coagulării** (figura nr. 10).

Factorul tisular (TF) eliberat din celulele endoteliale formează cu FVII un complex TF/FVIIa/lipid care poate activa numai FX, dar și FIX. Se va ajunge la producerea trombinei cu formarea de fibrină. Trombina poate, de asemenea, activa FXI ajungându-se la o activare adițională a FIX. Reglatorul activării cascadei coagulării prin acest mecanism este inhibitorul căii factorului tisular (TFPI). Acesta inhibă complexul FVIIa/TF/FXa limitând astfel producerea de FXa de către FVIIa/TF, Fxa nemaiputând fi produs decât prin activarea FXI sau FIX. Noul concept scoate în evidență rolul FXI în hemostază.

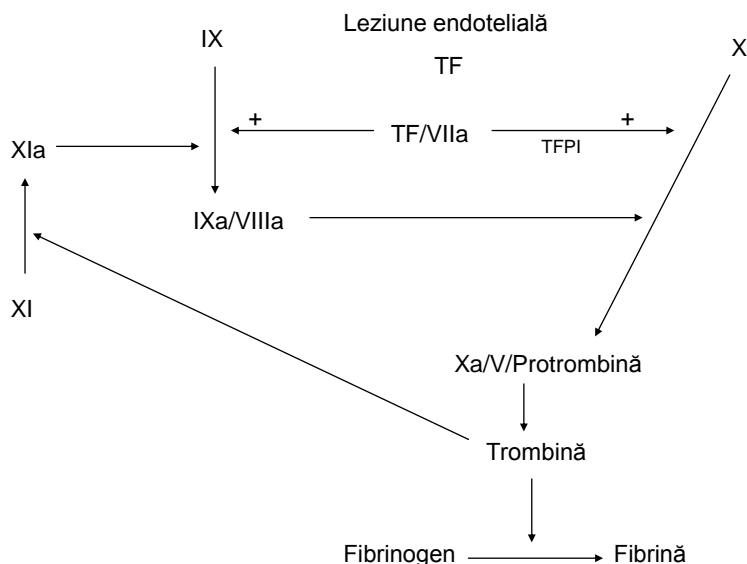


Figura nr. 11. Schema revizuită a coagulării

FIBRINOLIZA

Sistemul fibrinolitic este aparent mai puțin complicat decât cel al hemostazei, deși există o similitudine structurală în sensul prezenței unui mecanism declanșator, a existenței a două căi de activare a fibrinolizei (directe sau extrinseci și indirecte sau intrinseci) și a unui sistem de limitare a acestora. Sistemul fibrinolitic este alcătuit din două grupe de substanțe):

1. - lizokinaze sau activatori care pot avea sediul în endoteliile vasculare (activator indirect) sau în celulele tuturor țesuturilor și în endoteliul vascular (activatori indirecti).

2. - proactivatorul plasmatic și plasminogenul, substanțe aflate în plasmă, în stare inactivă, ca precursori sau proenzime.

Din acțiunea primului grup asupra celui de-al doilea, prin așa-numita activare (directă sau indirectă), ia naștere din plasminogen o puternică enzimă proteolitică, **plasmina**, care va avea efect de digerare a fibrinei în peptide, produși solubili cu moleculă mică (**PDF = produși de degradare a fibrinei**), incapabili a mai forma o rețea coerentă, dar care au în schimb proprietăți anticoagulante.

În cazul **activării directe** (sistemul extrinsec) activatorii tisulari acționează nemijlocit asupra plasminogenului și îl activează în plasmină. Principalii activatori ai sistemului extrinsec sunt activatorul tisular al plasminogenului (t-PA) și urokinaza (UK; produsă de celulele renale și de către epitelile glandulare).

Activarea indirectă (sistemul intrinsec) cunoaște, într-o primă etapă, acțiunea lizokinazelor asupra proactivatorului plasmatic (cu formarea unui activator labil), iar într-o a doua etapă activatorul labil activează plasminogenul în plasmină. Activarea indirectă este realizată de sistemul de contact al coagulării (kininogenul, kalicreina și F. XII).

Există și o altă cale de activare a sistemului fibrinolitic, **prin agenți farmacologici (streptokinaza și alte kinaze bacteriene)**.

Punerea în mișcare a sistemului fibrinolitic se face (indiferent că este vorba despre cadrul fiziologic sau patologic) în momentul eliberării kinazelor din țesuturi, eliberare care are loc în anumite situații și este datorită unei game foarte variate de **declanșatori fibrinolitici**. Aceștia pot fi:

a) - **declanșatori chimici**: medicamente (derivați adrenalitici, hipoten-sive, hormoni foliculari și androgeni), toxice, alimente;

b) - **declanșatori fizici**: orice stres mai mult sau mai puțin violent; sepsisul, prin distrugere tisulară și prin efectul toxinelor; sarcina; toxinele microbiene și virale; curentul

electric; căldura; alcoolul în cantități mari; efortul fizic, fie cel foarte violent și de durată scurtă (haltere, box, lupte libere), fie cel de durată lungă, dar mai puțin violent (curse cicliste, tăietori de lemne).

Mecanismul trombolizei. Declanșatorul fiziologic al fibrinolizei îl reprezintă însuși cheagul sanguin, care excită proprioceptorii endoteliali din capilare. În condiții fiziologice, acest sistem fibrinolitic acționează însă, doar unde și când este nevoie, asigurând îndepărtarea depozitelor de fibrină, fără a duce la o degradare proteolitică a proteinelor plasmatică și tisulare. În cheagul format se găsesc atât factori ai coagulării cât și proactivatori și plasminogen. În urma stimulării de către cheag a proprioceptorilor endotelio-capilari, din acesta pătrund în cheag lizokinaze care vor transforma proactivatorii în activatori și, prin acțiunea acestora asupra plasminogenului, ia naștere plasmina. Acțiunea acesteia începe în mijlocul cheagului format, are un sens centrifug ducând la permeabilizarea progresivă a lumenului capilar și explicând "mușenia" clinică și de laborator a fibrinolizei fiziologice.

În afara rețelei de fibrină, în faza lichidă a plasmei, plasmina este rapid inactivată de către antiproteazele din circulație și, sub forma unor complexe plasmină-antiplasmină, va fi eliminată prin rinichi.

Sistemul fibrinolitic este reglat și controlat de o manieră asemănătoare coagulării, factorilor activatori opunându-li-se mecanisme de inhibiție realizate prin antiactivatori (PAI - inhibitorul activatorului plasminogenului; inhibitorul C1-esterazei; antiurokinaza) și antiplasmine (alfa-2-antiplasmina, alfa-2-macroglobulina, alfa-1-antitripsina, AT III).

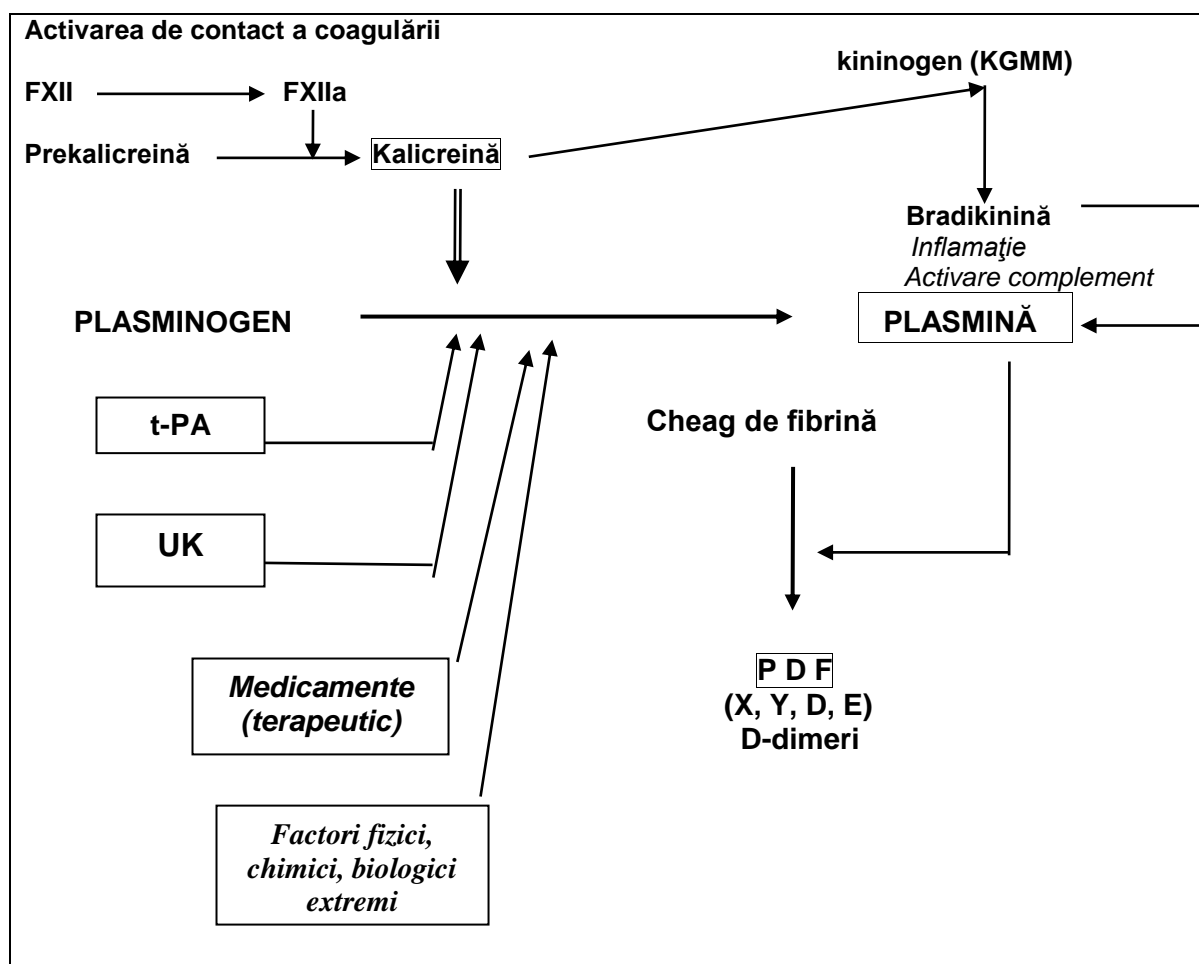


Fig nr. 12. Căi de activare a sistemului enzimatic fibrinolitic

Între sistemul coagulării și cel al fibrinolizei există asemănări funcționale și interrelații complexe. **Fibrina** reprezintă factorul comun al coagulării și fibrinolizei. Se poate vorbi despre o **activare simultană, prin intermediul factorilor de contact, a coagulării, fibrinolizei, sistemului kininoformator (și acesta cu o cale intrinsecă și o cale extrinsecă de activare) și sistemului complementului (cu o cale clasică și o cale alternativă de activare)**. Factorul XII acționează în stadiul incipient al fiecăruia din cele 4 sisteme activând profactorii premergători respectivi. Kalicreina catalizează transformarea plasminogenului în plasmină (și deci activarea fibrinolizei), iar plasmina poate duce la activarea F XII. Kalicreina, plasmina și trombina pot determina activarea, la diverse nivele, a cascadei enzimatice a complementului. Acțiunea factorilor activatori ai coagulării, ca și ai fibrinolizei, este în echilibru cu acțiunea unor factori și mecanisme anticoagulante și antifibrinolitice. Aceste interrelații complexe între sistemele proteazice amintite, realizate prin mecanisme de feed-back, au ca scop final și asigurarea homeostaziei hemostazei.

B. INVESTIGAREA HEMOSTAZEI ȘI FIBRINOLIZEI

Programul de investigare a hemostazei și fibrinolizei se realizează prin baterii de teste, în două etape: de orientare (teste de triaj) și de analiză (teste specifice în cadrul investigației țintite).

a) **Investigația de triaj**, incluzând toate mecanismele hemostazei și fibrinolizei, cuprinde următoarele teste:

1. Timp de sângerare (TS) (N: 2-4 minute);
2. Testul garoului (Rumpell-Leed);
3. Numărul trombocitelor (N: 150.000.-300.000./mmc);
4. Timpul Howell (TH; N: 70-140 secunde);
5. Timpul Quick (TQ; N: 13-15 secunde) sau activitatea de protrombină (AP; N: 80-100%);
6. Timpul tromboplastinei parțiale (PTT; N: 60-110 secunde) sau PTT activat (PTTa; N: 35-45 secunde);
7. Determinarea fibrinogenemiei (N: 200-400 mg%);
8. Timpul de liză al cheagului euglobulinic (TLCE; N: 180 ± 30 min la bărbați și 150 ± 30 min la femei);
9. Timpul activării reziduale a serului (TARS; N: 50-70 secunde);
10. Retracția cheagului (N: 20-40%).

b) **Investigația țintită** include un număr relativ mare de teste investigatorii, cu caracter semianalitic sau analitic:

- determinarea factorilor și funcțiilor plachetare;
- timpul protrombinei serice;
- timpul de trombină (TT; N: 15-20 secunde);
- timpul de reptilază (TR; N: 15-20 secunde);
- determinarea lipsei unor factori;
- fibrinoliza spontană (N: 5-10%);
- testul pentru monomeri de fibrină (TMF);
- determinarea produșilor de degradare ai fibrinogenului și fibrinei
- determinarea de activatori și inhibitori;
- alte teste.

Aceste teste necesită condiții tehnice și de laborator mai laborioase. Ele nu se efectuează decât în situația în care investigația de triaj nu permite elucidarea defectului de hemostază.

Tabelul nr. XIX. Explorarea inițială (de triaj) a coagulării

PTT, APTT	TQ	TT	Interpretare
normal	prelungit	normal	Deficit de FVII sau prezența unui inhibitor specific al FVII
prelungit	normal	normal	Deficit de FXII, XI, VIII, IX, PK, KGMM sau prezența de inhibitori ai acestora
prelungit	prelungit	normal	Anomalie pe calea comună sau a mai multor factori (cu excepția fibrinoformării), tratament anticoagulant
prelungit	prelungit	prelungit	Anomalie globală a coagulării sau doar izolată, a fibrinoformării

Tabelul nr. XX. Cauze uzuale ale prelungirii PT sau/și APTT

Prelungirea TP	Prelungirea APTT	Prelungirea TP și APTT
<ul style="list-style-type: none"> - Boală hepatică -Tratament cu antivitamine K (anticoagulante orale) - Deficit de vitamina K (nou născuți, malabsorbție, aport insuficient, scăderea producției intestinale bacteriene datorită antibioterapiei) - Deficit sau inhibitori ai factorilor II, VII, X - Hipofibrinogenemie sau disfibrinogenemie - Prezența heparinei în plasmă (concentrații mari) - Anticoagulant lupic 	<ul style="list-style-type: none"> - Prezența heparinei în plasmă (concentrații semnificative clinic) - Deficit sau inhibitori ai factorilor VIII, IX, XI, XII - Deficit sau inhibitori ai prekalikreinei sau HMWK - Hipofibrinogenemie sau disfibrinogenemie - Recoltare incorectă (traumatism tisular excesiv) - Anticoagulant lupic 	<ul style="list-style-type: none"> - Boală hepatică - Tratament cu antivitamine K- (anticoagulante orale) – supradozaj - Deficit de vitamina K - Deficit sau inhibitori ai factorilor II, V, X - Coagulare intravasculară diseminată - Hipofibrinogenemie, disfibrinogenemie - Prezența heparinei în plasmă (TP prelungit doar la concentrații mari) - Anticoagulant lupic

C. ETAPELE DE DIAGNOSTIC ȘI CLASIFICAREA SINDROAMELOR HEMORAGICE

Diagnosticul bolilor hemoragice se face în două etape mari:

- I. Diagnosticul de sindrom
- II. Diagnosticul etiopatogenic

I. Diagnosticul de sindrom hemoragipar

Sindromul hemoragipar se poate manifesta cu **hemoragii cutanate** și cu **hemoragii la nivelul mucoaselor, organelor și țesuturilor profunde**.

1. Hemoragiile cutanate sau purpura se prezintă cu următoarele manifestări:

- **peteșii:** pete hemoragice superficiale de dimensiuni mici (câțiva milimetri) diseminate pe trunchi sau pe membre; seamănă cu pișcăturile de purice (care se recunosc prin faptul că în centru prezintă un punct negru);

- **echimoze (vânătași):** pete hemoragice superficiale extinse pe o suprafață ceva mai mare; sângele infiltrază difuz țesutul, fără să se acumuleze într-o cavitate oarecare;
- **pete hemoragice în dungi (vibices)**, care apar la nivelul plicilor cutanate, al microtraumatismelor exercitate de lenjeria de corp sau prin grataj (când există prurit).

O erupție cutanată hemoragică trebuie diferențiată de o erupție eritematoasă. La vitropresiune (apăsare cu o lamă de sticlă) sau imediat după apăsare cu degetul, pata eritematoasă se decolorează și apoi se recolorează la câțva timp după încetarea presiunii, pe când pata hemoragică nu-și schimbă culoarea.

Petele hemoragice cutanate își schimbă culoarea într-un ciclu de 7-10 zile, trecând succesiv prin nuanțe de: roșu-închis, violaceu-albăstrui, verzui, gălbui. Erupțiile cutanate pot apare în pusee succesive, petele aparținând fiecărei generații de hemoragie având altă culoare. Când hemoragiile cutanate se repetă de mai multe ori, pot rămâne pete pigmentare brune-închis, ca și cele din sindromul varicos (mai ales la membrele inferioare).

2. Hemoragiile mucoase, viscerale și ale țesuturilor profunde se manifestă cu:

- epistaxis: hemoragii din mucoasa nazală (pata vasculară);
- gingivoragii: hemoragii din mucoasa gingivală, care este deosebit de friabilă, mai ales la nivelul papilelor interdente (care uneori pot fi și hipertrofiate);
- hemoragii digestive superioare manifestate prin hematemeză și/sau melenă;
- hemoptizii;
- hematurii (microcirculația renală fiind deosebit de susceptibilă la hemoragii);
- hemoragii uterine: menoragii (hemoragii menstruale excesive) și metroragii (hemoragii uterine în afara menstruației);
- hemoragii în țesuturile profunde: sufuziuni și hematoame în mușchi, articulații, cavități seroase etc.;
- hemoragii cerebrale: microhemoragii diseminate sau hemoragii mari (hematoame).

II. Diagnosticul etiopatogenic

Data fiind multitudinea cauzelor și mecanismelor, este util întâi să se identifice **tipul patogenetic** al sindromului hemoragipar (adică mecanismul principal prin care se produce) și apoi cauza concretă în cazul dat (boala propriu-zisă).

Sindroamele hemoragipare reprezintă o **tulburare a mecanismelor de hemostază și fibrinoliză**. Ținând cont de factorii implicați în aceste procese, vom clasifica sindroamele hemoragipare în:

1. Sindroame hemoragice vasculare sau vasogene, în care mecanismul principal este legat de lezarea peretelui vascular (fragilitate sau permeabilitate crescută);

2. Sindroame hemoragice trombocitare sau trombocitogene, produse prin scăderea numerică (trombocitopenie) sau numai a capacității funcționale a plăcuțelor sanguine (trombocitopatii).

Aceste două grupuri sunt cunoscute și sub denumirea de **sindroame purpurice**, întrucât purpura reprezintă elementul clinic principal de manifestare a diatezei hemoragice. Peteșiile din purpurele trombocito-penice au caractere de pete punctiforme simple (nereliefate), pe când cele din purpurele vasculare au caracter de papule sau chiar noduli, uneori cu centrul necrotic.

3. Sindroame hemoragice prin tulburări de coagulare;

4. Sindroame hemoragipare prin tulburări ale fibrinolizei; în acest grup sunt cuprinse manifestările hemoragipare care apar în cadrul hiperfibrinolizei primare, precum și cele din fibrinoliza secundară din sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID).

Ultimele două grupuri sunt cunoscute și ca **sindroame hemofilice**, manifestările principale fiind hemoragiile mucoase, viscerale și ale țesuturilor profunde.

Există, desigur, și **sindroame hemoragipare cu mecanisme combinate**.

A. Recunoașterea tipului patogenetic al sindromului hemoragipar se poate face prin utilizarea principalelor **teste de triaj** și interpretarea judicioasă a acestora. Se va ține seama de următoarele aspecte:

a. - Timpul de sângerare (TS) și testul garoului sunt anormale atât în purpulele vasculare, cât și în disfuncțiile trombocitare;

b. - Când se presupune natura trombocitară a sindromului hemora-gipar, pe lângă depistarea unui TS prelungit, se impun: numărarea și examenul morfologic al trombocitelor; teste de triaj pentru coagularea plasmatică, care implică participarea trombocitelor (TH și consumul de protrombină); testul retracției cheagului.

c. - Aprecierea cantitativă a megacariocitelor din măduva osoasă ajută la diferențierea trombocitopeniilor generate de tulburări ale producției (scăderea megacariocitelor), de cele provocate de consumul exagerat (hiperproducție compensatoare de megacariocite);

d. - Un număr normal de trombocite asociat unui TS alungit și unui consum de protrombină scurtat evocă posibilitatea unei alterări a funcției trombocitelor;

e. - Timpul de coagulare (TC) al sângelui total recoltat în eprubetă este imprecis, foarte puțin sensibil și în prezent nu se mai utilizează;

f. - Pentru investigarea coagulării plasmatice și localizarea defectului într-una din fazele coagulării, se utilizează TH, PTT și TQ (fig.nr.18). La interpretarea acestora se va ține cont de următoarele:

- se va compara TH cu PTT și PTT cu TQ și niciodată nu se va interpreta TH față de TQ (primul este dependent și de plăcuțele sanguine);

- un TH crescut și un PTT normal probează că defectul coagulării este dat de plăcuțele sanguine;

- un PTT prelungit și un TQ normal indică un defect al coagulării situat pe calea intrinsecă (F. XII, XI, IX, VIII);

- un TQ prelungit și un PTT normal indică afectarea factorului VII;

- prelungirea atât a TQ cât și a PTT indică afectarea factorilor din calea comună a coagulării (F. X, V, II, I).

g. - Hipofibrinogenemiile sunt de cele mai multe ori secundare CID și fibrinolizei (sunt prezente și tulburări complexe ale testelor de coagulare);

h. - Prezența monomerilor de fibrină trădează existența unui sindrom de CID;

i. - Un TARS scăzut (scurtat) pledează pentru o stare de hipercoagulabilitate (eventual se constată și creșterea numărului trombocitelor, hiperfibrinogenemie).

B. Anumite **aspecte semiologice**, în contextul unor simptome de asociere, orientează, în practica medicală, înspre un diagnostic etiopatogenetic cât mai corect:

1. Sângerările superficiale, în zone expuse, pledează pentru **afectare vasculară**, pe când echimozele, hematoamele extinse și hemartrozele susțin existența unei **coagulopatii**; asocierea peteșilor cu manifestări hemoragice la nivelul mucoaselor caracterizează **patologia trombocitară**.

2. Echimozele și hematoamele sau hemartrozele care survin după traumatisme minime, sau după o extracție dentară, prelungite în timp sau cu recidive frecvente, evocă o **hemofilie**.

3. Sângerările în legătură cu malformații vasculare congenitale (localizate îndeosebi la limita muco-tegmentară), epistaxisuri repetate și rebele pledează pentru **teleangiectazie ereditară (Boala Osler)**.

4. Coexistența purpului cu multiple leziuni cutanate (eritem, edem, necroze) sau manifestări articulare orientează diagnosticul înspre **purpura Schonlein-Henoch**.

5. **Purpura hemoragică în contextul unui grad exprimat de anemie** este întâlnită în leucemiile acute, anemie Biermer sau aplaziile medulare. În leucemii purpura poate fi asociată, de asemenea, unor infiltrații cutanate (leucemide).

6. Leziunile purpurice localizate numai la urechi, mâini și picioare sunt produse, foarte verosimil, de către **aglutinine la rece**.

7. Localizarea peteșilor pe fața dorsală a mâinilor și pe picioare caracterizează **purpura senilă**.

8. Peteșiile întinse pe trunchi și extremități pot apare **în infecții virale**, bacteriene sau rickettsiene; **asocierea febrei** pledează pentru caracterul infecțios al sindromului hemoragipar sau poate fi vorba despre o hemopatie.

9. Coexistența **icterului** (plus varicozități ale pomeților, hepatomegalie sau asociată) orientează înspre o insuficiență hepatică (scăderea complexului protrombinic).

10. Coexistența **adeno- și/sau splenomegaliei** cu un sindrom hemoragipar orientează, cel mai adesea, diagnosticul înspre boli de sistem, limfoproliferări (sau alte hemopatii maligne) sau boli infecțioase acute și cronice.

11. Sângerările încă din copilărie (constatate eventual și la alți membri ai familiei) pledează pentru **boli ereditare** (boala Rendu-Osler, boala Werlhoff, hemofilie, boala Glanzmann, boala Willebrand etc.).

12. **Sângerările grave, dramatice** caracterizează purpura fulminans, fibrinoliza primară sau cea secundară (din C.I.D.), hemofilia, boala Moschkowitz etc.

Tabel nr. XXI. Particularități clinice ale sindroamelor hemoragipare

Natura sângerării	Tulburări placheto-vasculare	Defect coagulare
Istoric familial	Negativ	Pozitiv
Debut	Tardiv	Precoce
Mod de declanșare	Spontan	Provocat
Hemoragii din leziuni superficiale	Profuze și prelungite	Puțin importante
Hemoragii din leziuni profunde	Declanșare imediată, cedare după tratament	Declanșare întârziată, nu cedează la trat.local
Echimoze și hematoame	Superficiale și multiple	Întinse și profunde, în general izolate
Peteșii	Foarte frecvente	Excepționale
Hemoragii articulare	Foarte rare	Obișnuite în formele grave
Manifestările cele mai frecvente	-peteșii și echimoze -epistaxis -hemoragii gastrointestinale	-hemoragii profunde -hemoragii articulare și musculare -sângerare prelungită după traumatism

D. SINDROAMELE HEMORAGICE DE CAUZĂ VASCULARĂ (Purpurele vasculare)

În sindroamele hemoragice vasculare, defectele sunt localizate la vasele mici (capilare, arteriole, venule) și ele pot fi dobândite sau constituționale. **Afectarea capilarelor perturbă hemostaza primară** și este, de regulă difuză. Ca urmare a **creșterii permeabilității pereților capilari** are loc **extravazarea unor cantități mici de sânge**, care sub acțiunea factorilor plasmatici și trombocitari, coagulează în spațiul pericapilar. Apar astfel leziunile mici, roșii-violacee, denumite **peteșii**, iar ansamblul lor a căpătat denumirea de **purpură**.

În cazul **leziunilor arteriolelor și venulelor** apar dilatații vasculare mici, cu pereți subțiri și fragili; ruperea acestora generează o sângerare locală prelungită ca urmare a alterării vasoconstricției.

Fiind defecte vasculare, testul garoului (Rumpell-Leed) și uneori TS sunt modificate, în timp ce testele de coagulare și numărul plăcuțelor sanguine sunt în limite fiziologice.

Purpurele vasculare sunt **clasificate** astfel:

1. Purpure vasculare autoimune:

- Purpura alergică (Schonlein-Henoch);
- Purpure medicamentoase (sensibilizare la droguri: ioduri, piramidon, sulfamide, peniciline, fenacetine, derivați cumarinici, citostatice, chinină, arsen, aur, diverse sedative, aspirină etc.). Cedează prompt la oprirea administrării medicamentului.

2. Purpure vasculare infecțioase - în boli infecțioase de natură bacteriană (scarlatină, febră tifoidă, meningococemie, septicemii cu diverși alți germeni, difterie, endocardită bacteriană, pneumococii), de natură virotică (rubeolă, rujeolă, gripă, varicelă), de natură rickettsiană (tifos exantematic) sau cauzate de protozoare (malaria).

3. Purpure prin alterarea structurii vaselor și a țesuturilor perivasculare:

- **cu caracter ereditar:** teleangiectazia hemoragică ereditară (boala Rendu-Osler);
- **anomalii câștigate:** scorbutul; purpura simplex; purpura senilă; excesul de glucocorticoizi; purpure mecanice sau ortostatice;

4. Purpure vasculare prin diverse mecanisme:

- în disglobulinemii (macroglobulinemia Waldenstrom, mielomul multiplu, hiperglobulinemii policlonale);
- în limfoproliferări maligne;
- în colagenoze (LES, poliartrita reumatoidă etc.);
- în crioglobulinemii și crio-fibrinogenemii;
- amiloidoză (infiltrarea cu amiloid a pereților vasculari);
- boli cronice renale (uremie) și afecțiuni hepatice severe (în care se asociază și o perturbare a funcțiilor plăcuțelor sanguine și a factorilor coagulării și fibrinolizei);
- diabet zaharat;
- purpura din sarcomatoza Kaposi (proliferarea malignă din capilarele dermice).

1. PURPURA ALERGICĂ CAPILARO-TOXICĂ

(boala Schonlein-Henoch; purpura reumatoidă; purpura anafilactică)

Definiție: Purpura Schonlein-Henoch este o purpură netrombocitopenică pleiomorfă, asociată cu manifestări articulare, digestive și renale, având la bază o aneigtă a vaselor mici, indusă prin mecanism imunologic.

Etiopatogenie

Este o afecțiune predilectă a copilului și adultului tânăr, mai frecventă la sexul masculin. Schonlein a descris asocierea purperei cu simptomele articulare, iar Henoch a remarcat manifestările abdominale ale bolii. Purpura Schonlein-Henoch are origine streptococică (beta-hemolitic) ca și reumatismul articular acut și glomerulonefrita acută.

Leziunea principală este reprezentată de un **proces inflamator care afectează mai ales arteriolele și capilarele (aneigtă)** și duce la formarea de infiltrate perivasculare (conținând fibrină și detritusuri leucocitare) și de revărsate sero-sanguinolente în straturile subcutanate, submucoase și subseroase.

Patogenia recunoaște participarea a două mecanisme:

a. **mecanismul imunologic**, de tip alergic-anafilactic sau autoimun; infecția streptococică determină formarea de complexe imune, cu producerea (prin activarea complementului) de reacții antigen-anticorp la nivelul endoteliilor vasculare, leziuni de aneigtă și perivascularită;

b. **mecanismul de CID**, cu formarea de depozite ocluzive de fibrină (în urma efectului hipercoagulant al complexelor imune și diminuarea capacității fibrinolitice locale).

Tablou clinic

Boala apare la **1-3 săptămâni după o angină streptococică**. Adesea, după o infecție amigdaliană persistă subfebrilitățile, anorexia, cefaleea și jenă abdominală. Perioada de stare se caracterizează prin următoarele grupe de semne:

- **purpura cutanată palpabilă**, caracterizată prin asocierea peteșilor cu urticarie, papule, edeme și uneori mici zone necrotice. Are un sediu electiv pe regiunile declive, la nivelul membrelor, cu dispoziție simetrică, adesea mai exprimată periarticular, crușând în majoritatea cazurilor față, abdomenul, toracele, palmele și plantele; evoluția în pusee succesive, ritmate de ortostatism și consum de alimente sau medicamente alergizante.

- **sindromul articular**, de la artralgiile, până la poliartrită acută, interesează predominant articulațiile mari, cu caracter fugace și nesechelar.

- **sindromul abdominal**, adesea cu debut prepurpuric, este manifestat prin dureri difuze, colici, diaree uneori sanguinolentă; uneori apar fenomene peritoneale și ileus (prin hemoragii în peritoneu și retroperitoneal), precum și alte hemoragii viscerale (melenă, hematurie, menometroragii etc.).

- **sindromul renal**, manifestat clinic prin hematurie macroscopică și biologic prin proteinurie, hematurie și cilindruurie, este expresia unei glomerulonefrite acute (cu depozite mezangiale și endomembranoase de IgA sau IgG și fibrină). Poate apare la începutul bolii, uneori însă după o evoluție mai îndelungată a acesteia.

În unele cazuri sunt prezente și **alte manifestări**: cardiace (tulburări de ritm, pericardită), pulmonare (epanșament pleural hemoragic), neurologice (hemoragie cerebrală, encefalopatie hipertensivă), testiculare, retiniene sau hepatice.

Pot exista **forme acute și chiar supraacute, forme grave sau forme cu evoluție mai trenantă**. În unele cazuri nu sunt prezente decât o parte din sindroamele clinice amintite. În **purpura fulminans** (deosebit de gravă, frecvent fatală) este prezentă starea de șoc însoțind o purpură cutaneo-mucoasă extensivă; fenomenele de CID sunt foarte pronunțate, vasculita este generalizată și trombozele vasculare frecvente.

Examinările de laborator evidențiază valori normale ale parametrilor hemostazei. Semnul garoului este pozitiv, iar TS este prelungit în forma fulminantă. Streptococul poate fi prezent în secreția faringiană și titrul ASLO crescut. Sindromul inflamator este atestat de creșterea VSE, a fibrinogenemiei, a alfa-2- și gama-globulinemiei (îndeosebi a IgA). Sunt prezente complexe imune circulante (conținând IgA), iar complementul seric este scăzut.

Diagnostic pozitiv

Este revelat de asocierea manifestărilor clinice purpurice (cu caracter pseudo-urticarian, cu topografie lezională simetrică și distală la nivelul membrelor și cu evoluție în puseuri) cu simptomatologie articulară, abdominală și renală, adesea zgomotoasă, totdeauna în discordanță cu normalitatea biologică a hemostazei.

Diagnostic diferențial

1. - **cu afecțiuni nepurpurice însoțite de exantem cu caracter inflamator**: urticarie, eritem multiform, exantem alergic medicamentos; leziunile cutanate, în aceste situații, retrocedează la vitropresiune;

2. - **vasculitele nealergice** (a se vedea clasificarea) - în care domină simptomatologia clinică și evoluția afecțiunii de fond;

3. - **purpurele de origine trombocitară** - au alte caractere semiologice, număr trombocitar scăzut, teste modificate pentru funcția plachetară.

Evoluție

Este de regulă benignă, iar fenomenele cedează în 1-6 săptămâni. Puseele, întretăiate de vindecare aparentă, comportă riscul complicațiilor abdominale sau renale.

Leziunile renale pot evolua spre cronicitate (glomerulonefrită cronică sau sindrom nefrotic), antrenând (în 50% din cazuri) o insuficiență renală ireversibilă.

Tratament

- **măsuri generale:** repaus la pat 2-3 săptămâni, regim alimentar hipoproteic și hiposodat în cazurile cu afectare renală, eliminarea alimentelor alergizante;
- **antibioterapie** cu Penicilină 2-4 milioane UI/zi i.m. sau alte antibiotice, 7-10 zile, urmate de administrarea săptămânală de Moldamin. Mai târziu, se va recurge la asanarea focarelor amigdalene, dentare etc.
- **corticoterapie** (Prednison 30-40 mg/zi, perioade scurte), în cazurile cu manifestări inflamatorii pronunțate, în formele articulare și abdominale dureroase. Prednisonul are efect și asupra endoteliului vascular.
- **tratament antiagregant** (Aspirină, Dipiridamol) și **anticoagulant** (Heparină 4x5.000. UI/zi) are efect favorabil în formele grave și în cele cu manifestări renale.
- **tratament imunodepresiv** (Ciclofosamidă, Imuran) poate fi încercat în formele cu evoluție cronică, mai ales la adulți, cu rezultate incerte.

2. PURPURI PRIN ALTERAREA STRUCTURII VASELOR ȘI STRUCTURILOR PERIVASCULARE

Alterarea structurii vaselor și a țesuturilor perivasculare independentă de mecanisme inflamatorii-alergice sau toxico-infecțioase poate avea un caracter ereditar (ca, de exemplu, în teleangiectazia hemoragică) sau poate fi dobândită (așa cum este cazul scorbutului, sau la persoane în vârstă înaintată).

A. TELEANGIECTAZIA HEMORAGICĂ EREDITARĂ (Boala Rendu-Osler)

Este o afecțiune rară, transmisă ereditar autosomal dominant. Are la bază o **distrofie capilară sau arteriolară congenitală, cauză a ectaziilor vasculare**, ce cresc numeric cu vârsta, generalizându-se la adult. Subțierea marcată a peretelui vascular (adesea redus la un strat de celule endoteliale), precum și diminuarea contractibilității face ca aceste vase ectaziate și cu un traiect șerpuitor să fie extrem de fragile și să sângereze la traumatisme minime sau chiar spontan.

Tablou clinic

Simptomatologia este destul de caracteristică atunci când teleangiectazia interesează vasele cutanate, dar diagnosticul întâmpină dificultăți atunci când leziunile sunt localizate doar în organele interne. Acest tablou clinic se caracterizează prin:

- **leziuni cutaneo-mucoase**, evidente spre vârsta de 20-30 de ani, evoluând în puseuri spre agravare, fără tendință regresivă. Ectaziile vasculare având o culoare roșie-purpurie sau violacee și o dimensiune variabilă de la un vârf de ac și până la 3 mm, sunt localizate mai ales pe față, buze, limbă, bărbie, piramida nazală, pe membre (pulpa degetelor și periunghial) și pe mucoase (labial, lingual și jugal). Au o formă rotundă sau stelară, dispar la vitropresiune (spre deosebire de echimoze). Nu trebuie confundate cu "steluțele vasculare" din ciroze sau cu nervii angiomatoși ("rubinii") care apar obișnuit la bătrâni. De notat că bolnavii cu teleangiectazie nu prezintă purpură sau echimoze concomitente decât excepțional.

- **manifestări hemoragice**, mai ales din membranele mucoase, epistaxisul fiind foarte frecvent. Mai rar, pot apare hemoragii viscerale (digestive, renale, neurologice) ducând la anemierea bolnavului sau având consecințe deosebit de grave în cazul unor teleangiectazii în retină sau în sistemul nervos central.

- **alte anomalii:** displazia arterei hepatice (hepatomegalie); aneurisme arterio-venoase pulmonare (cu shunt stânga-dreapta, hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă congestivă); malformație pe vena portă (cu hipertensiune portală și encefalopatie portală).

Se poate produce anemie și slăbirea rezistenței organismului la infecții, la traume și la alte boli intercurrente. De menționat că bolnavii nu prezintă sângerări anormale din plăgi și nu pun probleme deosebite în cursul intervențiilor chirurgicale.

Datele de laborator nu arată modificări ale parametrilor hemostazei. În funcție de gravitatea și frecvența hemoragiilor se constată o scădere a Hgb din sânge. Capilaroscopia, fibroscopia tubului digestiv și arteriografia selectivă celio-mesenterică pot preciza sediul și extensia anomaliilor vasculare.

Evoluția este progresivă și prognosticul grav, hemoragiile intestinale fiind cauza principală a morții. Numărul teleangiectaziilor și frecvența hemoragiilor cresc cu vârsta.

Tratament

Tratamentul este paleativ, topic și hemostatic (tamponamente nasale, aplicarea de agenți hemostatici ca bureți de fibrină cu trombină); cauterizarea leziunilor are efecte minime și de scurtă durată, întrucât se formează alte leziuni satelite în imediata apropiere a celor cauterizate. Se evită căldura uscată și tamponările cu feși de tifon (sunt iritante și predispun la infecții). Local se poate aplica unguent emolient.

În caz de hemoragie masivă se recurge la transfuzii de sânge și la tratament cu preparate de fier. Hemoragiile digestive impun rezecții segmentare.

B. ANOMALII CÂȘTIGATE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

1. Scorbutul

Este o afecțiune rară, cauzată de un deficit sever de acid ascorbic (vitamină C). În cazurile severe apar peteșii localizate mai ales pe suprafața internă a coapselor și pe fese, fiind mai evidente în jurul foliculilor piloși. Hemoragiile pot afecta gingiile, țesutul celular subcutanat și mușchii. TS este prelungit și semnul garoului pozitiv. Manifestările sunt corectate printr-o alimentație corespunzătoare și prin administrare de vitamina C sau alte trofice capilare (Rutosid, Tarosin).

2. Purpura simplex

Este o entitate polimorfă puțin conturată. Unele forme apar **la femei ca peteșii în anumite zone, accentuate la menstrre** sau după anumite traumatisme. Alte forme de purpură simplex sunt reprezentate de purpura senilă și de cea mecanică sau ortostatică.

Purpura senilă este cauzată de reducerea elastinei și colagenului din țesutul conjunctiv al pielii, la persoane în vârstă. Reducerea concomitentă și a grăsimii din paniculii adipoși va determina hipermobilitatea pielii pe țesuturile subiacente, cu lezarea vaselor din derm și apariția unor echimoze la nivelul antebrațelor, dosului mâinilor sau pe ceafă. Echimozele au o persistență îndelungată (săptămâni) și nu prezintă modificări de culoare (ca urmare a insuficienței metabolizării, de către macrofage, a Hgb înspre bilirubină).

Purpurele mecanice sau hidrostatice sunt determinate de diverse traume (efort fizic) sau de factori hidrostatici. Apar pe un teren de stază venoasă sau în stări distrofice colagenice. Localizarea predilectă este la membrele inferioare, în timp apărând pigmentări sau chiar exematizări.

3. Excesul de corticosteroizi (boala Cushing, postterapeutic) produce, de asemenea, o tendință la apariția de echimoze similare cu cele din purpura senilă, ca urmare a reducerii colagenului și a elastinei țesutului conjunctiv perivascular. În plus, corticoterapia, prin consumul crescut de acid ascorbic, crește permeabilitatea și fragilitatea vasculară.

E. SINDROAME HEMORAGICE TROMBOCITARE (Purpurele trombocitare)

Această grupă de afecțiuni cuprinde sindroame hemoragice variate, determinate fie de deficitul numeric trombocitar (trombocitopenie), fie de deficitul funcțional trombocitar (trombopatie sau trombastenie), fie de asocierea celor două mecanisme. Aceste perturbări au repercusiuni concomitente asupra permeabilității vasculare, asupra desfășurării normale a hemostazei provizorii și a procesului de coagulare.

Diagnosticul sindroamelor hemoragice trombocitogene se bazează pe următoarele elemente:

1. **prezența hemoragiilor cutanate și/sau mucoase și viscerale.** Extravazatele sanguine spontane, de tip peteșial sau echimotic sunt localizate la nivelul zonelor de presiune și fricțiune sau generalizate. Se realizează un sindrom purpuric simplu sau hemoragic asemănător vasculopatiilor, deosebirea fiind lipsa elementelor maculo-papuloase, edematoase sau urticariforme precum și prezența manifestărilor la nivelul mucoaselor. Hematoamele sunt rare, iar hemartrozele excepționale.

2. **scăderea numărului de trombocite în sânge** (în caz de trombocitopenie); în formele trombocitopatie, numărul plachetelor este normal.

3. **scăderea capacității funcționale a sistemului trombocitar** (în toate cazurile), exprimată prin:

- TS prelungit;
- retracția cheagului deficitară;
- timpul de consumpție a protrombinei crescut;
- pozitivarea unor teste de agregabilitate trombocitară;
- alterarea unor teste care explorează activitatea unor factori trombocitari.

4. **modificări morfologice ale trombocitelor** (în unele cazuri).

1. PURPURELE TROMBOCITOPENICE

Sindroamele hemoragice produse prin scăderea numărului trombocitar (trombocitopenia) pot fi produse prin următoarele mecanisme (**clasificarea purpurelor trombocitopenice**):

A. Prin distrugere exagerată a trombocitelor:

1. imunologice:

- a) autoimune: - trombocitopenia imună sau purpura trombocitopenică imună (PTI; boala Werlhoff);
- secundare: limfoproliferări maligne, LES, poliartrita reumatoidă, dermatomiozita, tiroidita autoimună;
- b) izoimune: posttransfuzionale; incompatibilitate fetomaternală (mecanism analog bolii hemolitice izoimune neonatale);
- c) medicamentoase: heparină, acid valproic, chinină, chinidină, sulfonamide, clorotiazide, metil-dopa, rifampicină, salicilați, aspirină, fenilbutazonă, unele sedative (fenobarbital, difenildidantoină), citostatice, arsenicale, insecticide etc.

Medicamentele pot fi capabile, în calitate de haptene, să declanșeze anticorpogeneza, fie după legarea lor în complexe cu constituenți proteici macromoleculari, fie după fixarea pe receptorii Fc membranali, fie acționând singure.

d) sindromul HELLP (hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocitopenie).

2. **neimunologice:** CID, anemie hemolitică microangiopatică, proteze valvulare, circulație extracorporeală, purpura trombotică trombocitopenică sau sindromul hemolitic uremic (anemie hemolitică microangiopatică + trombocitopenie + leziuni neurologice în urma trombozelor vasculare).

B. Prin deficit de producție:

1. scăderea producției de megacariocite:
 - aplazia medulară;
 - înlocuirea măduvei osoase hematogene (invazie neoplazică);
 - agenți fizici sau chimici: iradiere, citostatice, alcool, clorotiazidă, tolbutamid;
 - infecții: HIV, hepatită C, parvovirus, varicella, rubeola, oreion
2. trombocitopenie ineficientă: - deficit de vitamina B12 sau de acid folic;
 - hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

C. Prin tulburări de distribuție: sechestrare splenică (splenomegalii diverse: congestive, infecțioase, neoplazice) cu hipersplenism.

1.1. TROMBOCITOPENIA IMUNĂ (Purpura trombocitopenică imună)

Definiție

Purpura trombocitopenică idiopatică sau imună (PTI) este o stare patologică datorată unei trombocitopenii secundare hiperdistrucției periferice, produse prin scurtarea perioadei de viață trombocitară (prin mecanism imunologic), ce depășește capacitatea de trombocitopenie compensatorie normală; pe plan clinic se evidențiază un sindrom purpuric, iar hematologic trombocitopenie (sub $100.000/\text{mm}^3$) cu megacariocitoză. Este caracterizată prin instalarea unei trombocitopenii fără evidențierea unor condiții /boli sau altor cauze de producere a acesteia.

Etiopatogenie

PTI are, **la adult**, o incidență de 15-30/1 milion/an, incidență în creștere prin diagnosticarea de cazuri asimptomatice, doar cu valori modificate la examinări de laborator. Rata incidenței crește cu vârsta (mai frecventă după 60 de ani la ambele sexe, mai frecventă la femei sub această vârstă). **La copii** incidența este de 40-50/1 milion/an, debutează adesea după o condiție infecțioasă și este vorba despre forme ușoare și autolimitate care se rezolvă în câteva săptămâni sau luni.

PTI este considerată o boală prin mecanism imunologic în care sunt implicate cel puțin două mecanisme:

1. distrugerea crescută de trombocite prin anticorpi antitrombocitari. Este vorba despre *autoanticorpi cu acțiune antiplachetară și antimegacariocitară*, cel mai adesea o IgG. Antigenele responsabile de inițierea răspunsului autoimun sunt reprezentate de proteine trombocitare alterate, precum și de produși virali sau bacterieni care mimează peptidele plachetare. Aceștia se leagă de glicoproteinele membranare GP IIb/IIIa și GP Ib-IX, precum și de celulele prezentatoare de antigene (macrofage tisulare, celule dendritice) în care vor fi internalizate, iar apoi distruse de către splină. **Durata de viață trombocitară scade** de la 8-10 zile, la 1-3 zile, **trombocitele fiind fagocitate** predominant de macrofagele splenice. În prezent se apreciază că, pe un **fond genetic predispus**, în PTI are loc (similar cu LES, poliartrita reumatoidă) o deteriorare a mecanismelor imunoreglatoare, declanșate sau nu de factori infecțioși, constând din *diminuarea efectului supresor al limfocitelor T*.

2. producere submaximală de trombocite de către măduva osoasă. Pe suprafața megacariocitelor se află antigene țintă. Supresia megacariocitelor medulare se face de către autoanticorpii antiplachetari, dar există și un deficit relativ de trombopoietină endogenă.

Splina intervine în PTI prin sinteză de anticorpi și prin statuarea sa ca principal organ de distrucție a trombocitelor lezate. **Hormonii estrogeni** modifică morfologic și funcțional trombocitele, ca și pereții capilari.

De menționat că PTI se poate asocia cu anemia hemolitică autoimună (**sindrom Evans**) sau **poate precede** o colagenoză (LES), un sindrom limfo- sau mieloproliferativ sau un cancer.

Tablou clinic

Din punct de vedere clinic, se descriu forme acute și forme cronice, cu aceeași simptomatologie hemoragică.

1. În forma acută, simptomele se instalează brusc, cu o erupție purpurică pe membre și trunchi, sub formă de peteșii mici, netede, fără relief, nedureroase, care în cazurile severe pot deveni confluențe. Pot să apară peteșii și pe mucoase (conjunctivală, bucală, gingivală, epistaxis etc). Uneori erupția poate fi ușor pruriginoasă. Pot să apar, de asemenea, metroragii sau hematurie, epistaxis, mai rar alte hemoragii viscerale sau în sistemul nervos (localizările meningo-cerebrale sunt cauze de moarte). Sângerările din tubul digestiv nu se însoțesc de colici abdominale ca în purpurele vasculare. Hemartrozele, hematoamele profunde intratisulare și intracavitare sunt foarte rare. În această *formă acută*, hemoragiile apar brusc și sunt însoțite de febră și anxietate. Pot exista semne de anemie posthemoragică acută. Această formă apare mai ales la copii sub vârsta de 10 ani după infecții, vaccinări, unele medicamente.

2. În forma cronică, debutul este insidios, adesea boala fiind depistată întâmplător la examinări de laborator de rutină. Manifestările clinice sunt variabile, de la sângerări ușoare, la hemoragii severe. Apare cel mai adesea la adulți și adolescenți, iar remisa spontană este rară. Dacă numărul scăzut de trombocite se menține și după un interval de 6 luni de la debut, este vorba despre o **formă cronică de PTI**. Aceasta evoluează cu puseuri repetate de purpură și/sau hemoragii mucoase (metroragie, epistaxis).

Semnele clinice obiective, în afară de purpura cutanată sau viscerală, sunt reduse. **Prezența splenomegaliei infirmă caracterul idiopatic al purpurei** (ca și hepatomegalia, este un semn de infecție virală). Riscul de sângerări majore este prezent în cazul unei cifre trombocitare sub 10000/mm³.

Investigații de laborator

1. Hemograma și frotiul de sânge periferic evidențiază trombocitopenie izolată, cu **scăderea numărului de trombocite**, cel mai adesea sub 50.000/mm³, în unele cazuri chiar până la 20.000/mm³. Trombocitele sunt de mărime normală sau ușor mai mare decât a trombocitelor normale. Eritrocitele și leucocitele prezintă număr și morfologie normale. Secundar sângerărilor pot fi prezente manifestări ale deficitului de fier.

Nu pledează pentru PTI: predominanța de trombocite gigante (similare cu diametrul eritrocitelor); prezența de anomalii eritrocitare (schizocite, macroovalocite, eritrocite în picătură, celule roșii nucleate); leucocitoza sau leucopenia cu celule imature sau anormale.

2. Biopsia de măduvă osoasă (luată în considerare după vârsta de 60 de ani) arată o măduvă normală, cu excepția creșterii megacariocitelor (predomină formele tinere, nematurate).

3. Diminuarea capacității funcționale a sistemului trombocitar, exprimată prin:

- prelungirea TS peste 3 minute;
- rețracția cheagului insuficientă (peste 50-60%);
- scurtarea timpului de consum a protrombinei (din lipsa factorului tromboplastinic trombocitar, tromboplastina plasmatică este insuficientă și nu transformă o cantitate corespunzătoare de protrombină în trombină, astfel că protrombina rămâne "neconsumată" în ser);
- agregabilitatea trombocitară este alterată;
- în cazuri severe (când capacitatea funcțională a trombocitelor scade sub 30%) testul garoului este intens pozitiv și TH este prelungit;
- examenul măduvei osoase arată modificări ale megacariocitelor, care apar mult mai numeroase și predomină formele tinere, nematurate.

4. Examinări imunologice, pentru punerea în evidență a anticorpilor antitrombocitari, nu sunt de uz curent. Pozitivitatea testului Coombs ca și a celor pentru anticorpi antinucleari și anti-ADN atestă apartenența PTI de un cadru imunopatologic mai larg (LES, limfoproliferări etc).

5. Dovedirea scurtării duratei de viață a trombocitelor și sechestrarea lor în splină și ficat se poate face prin examinări radioizotopice (Cr^{51}).

6. Test HIV, AgHBs și anticorpi anti-HCV sunt analize esențiale pentru excluderea unei cauze virale

7. Teste bacteriologice - determinarea Helicobacter Pylori - din fecale, testul cu urează, determinarea directă după gastroscopie.

Diagnostic pozitiv

Se bazează pe următoarele criterii:

1. **criteriul clinic** - purpură peteșială cutanată și mucoasă cu debut acut, cu examen fizic indemn (lipsa adeno-hepato-splenomegaliei).

2. **criteriul hematologic** - trombocitopenie izolată, normalitatea seriilor granulocitare și eritrocitare; măduva osoasă bogată în megacariocite (forme tinere).

3. **excluderea altor cauze** de distrucție trombocitară;

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu:

1. pseudotrombocitopenia: a) agregarea trombocitelor dependente de EDTA (in vitro și pe frotiu); b) satelismul plachetar (trombocitele aderă in vitro de granulocite sau monocite).

2. trombocitopenia indusă de medicamente – numărul trombocitelor se reface la 7 zile de la întreruperea tratamentului. O formă specială este reprezentată de trombocitopenia indusă de heparină.

3. sarcina: o trombocitopenie ușoară, asimptomatică ("trombocitopenia gestațională") este comună în trimestrul III de sarcină (! să nu fie exacerbarea unei PTI subclinice). În trimestrele I-II poate să fie vorba despre o trombocitopenie pre-eclampsie/sindrom HELLP.

4. infecții: HIV, virus Epstein-Barr, alte infecții virale (chiar asimptomatice); o trombocitopenie severă poate să apară în infecții cu rickettsii, leptospira etc.

5. hipersplenism: hepatopatii cronice, splenomegalie congestivă.

6. cauze mai rare: trombocitopenia congenitală, boala von Willebrand tip IIB, mielodisplazie (la vârstnici), CID cronic, purpură trombotică trombocitopenică, aplazia megakariocitară pură câștigată.

7. trombastenii (fără scăderea numărului de trombocite);

8. alte sindroame hemoragice.

Evoluție

Există forme benigne, care se vindecă în timp relativ scurt, cu sau chiar fără tratament. Alteori, evoluția bolii este de lungă durată, cu puseuri recidivante, uneori toată viața. Un număr mic de cazuri evoluează spre o boală autoimună.

Tratament

Obiectivul propus este de prevenire și combatere a manifestărilor hemoragice severe și de favorizare a sistării autoagresiunii trombocitare. Pacienții cu trombocitopenie asimptomatică sau cu număr trombocitar între 30000-50000/mm³ în general nu necesită tratament. Sângerările majore apar la un număr trombocitar sub 10000/mm³, ceea ce face ca tratamentul să fie indicat la pacientul simptomatic sau cu risc de sângerare, la un număr trombocitar sub 50000/mm³.

Tratamentul inițial recunoaște două linii de tratament:

A. Terapia de primă linie face recurs la:

1. corticoterapie; ea intervine prin 3 mecanisme: inhibiție a procesului de fagocitoză a macrofagelor splenice, reducerea permeabilității capilare și interferarea anticorpogenezii. Se administrează prednison (40-60 mg/zi) sau metilprednisolon 1-1,5mg/kgc/zi, 2-3 săptămâni, cu scădere progresivă până la întreruperea tratamentului sau până la doza minimă de 10 mg/zi, timp de 1-3 luni. Corticorezistența impune altă metodă terapeutică (punctele 2-4).

2. imunoglobuline intravenos (1g/kg timp de 2-3 zile); are efect de blocare tranzitorie a macrofagelor splenice.

3. Dexametazona 40mg/zi în cure de 4 zile.

4. imunoglobulina anti-D (50-75 ug/kg/zi iv), la pacienții Rh⁺ care nu sunt supuși splenectomiei.

B. Terapie de linia a doua este reprezentată de splenectomie; se practică în caz de rezistență la măsurile de tratament de primă linie, după un tratament de cel puțin 4-6 săptămâni (numărul trombocitelor se menține sub 30000/mm³). Se impun anumite precauții: efectuarea ei după o prealabilă pauză de corticoterapie, pregătirea cu transfuzie trombocitară, protecție cu antibiotice de tip penicilinic pe perioada intervenției chirurgicale și antibiopprofilaxie postoperatorie. Pacientul trebuie să fie imunizat împotriva *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae* și *Neisseria meningitidis*.

Tratamentul PTI cronice refractare

Aproximativ 30-40% dintre pacienți întrunesc criteriile pentru o PTI cronică refractară: număr trombocitar sub 50000/mm³, prezența PTI mai mult de 3 luni și lipsa de răspuns la splenectomie. Tratamentul trebuie individualizat în funcție de severitatea simptomatologiei fiind recomandat în prezența sângerărilor și a trombocitelor sub 30000/mm³.

1. Supresia imunologică utilizând **Imuran** 100-150mg/zi a la long sau **Ciclosporina** 2,5-3mg/kg/zi a la longue poate reprezenta o modalitate terapeutică. Este contraindicată la pacienții vârstnici și cu insuficiență renală.

2. **Ciclofosfamida**, oral 1-2mg/kg/zi zilnic timp de 16 săptămâni sau în perfuzie 0,3-1g/m² 1-3 doze la 2-4săptămâni. Se pot administra și cure COP, repetate la 21-28 de zile.

3. Alcaloizi de vinca: **Vincristin** 1-2 mg sau **Vinblastin** 5-10 mg în perfuzie lungă (3-6 ore), săptămânal, 3-6 perfuzii. O schemă terapeutică eficientă recunoaște administrarea de **Vinblastin** împreună cu masa trombocitară, obținându-se o acțiune citostatică selectivă, țintită (pentru distrugerea macrofagelor splenice).

4. Recent, tratamentul cu **Rituximab** (Mabthera^R), un anticorp monoclonal anti-CD20, s-a dovedit eficient și a dus la creșterea trombocitelor la o cifră peste 50000/mm³. Doza este de 375 mg/m²/săptămână timp de 4 săptămâni. Este contraindicat la pacienții cu hepatită B sau C.

5. Îndepărtarea **splinelor accesorii** (suspectate în cazul lipsei de corpi Howell-Jolly în sângele periferic după splenectomie și confirmate prin administrarea de izotopi radioactivi) este un alt tratament de luat în considerare.

6. **Agoniștii receptorilor de trombopoietină: romiplostim** (Nplate^R) 1-10 μg/kg/săptămână și **eltrombopag** (Revolade^R) 50mg/zi p.o. Tratamentul cu aceste preparate se face pe termen lung, întreruperea medicației este asociată întotdeauna cu recădere de boală.

Ca **tratament adjuvant** se pot administra transfuzii de sânge proaspăt sau concentrat de trombocite. Vitamina C, calciul și hormonii antagoniști estrogenilor pot fi de ajutor în anumite condiții.

Tratamentul unor situații de urgență

În cazuri rare, PTI poate cauza **sângerări fatale**, cel mai adesea prin hemoragii intracraniene sau gastro-intestinale. Pacienții trebuie tratați în secții de terapie intensivă prin administrarea de transfuzii de masă trombocitară, imunoglobuline iv (1g/Kg/zi, 2-3 zile) și

metilprednisolon. Poate fi luat în considerare și tratamentul cu factor VIIa (NovoSeven^R) și acid aminocaproic.

Tratamentul PTI în sarcină:

Tratamentul se inițiază: la valori ale trombocitelor sub 20000/mm³; la valori sub 50000/mm³ - dacă sunt prezente sângerări spontane sau dacă este nevoie de intervenție chirurgicală sau se anticipează nașterea. Dacă la valori peste 50000/mm³ sunt prezente sângerări, se va căuta altă cauză care să explice sângerarea; dacă aceasta nu este identificată, se va aplica tratament pentru PTI până la obținerea valorii de 100000/mm³. Ca primă linie de tratament se recurge la prednison 1-2 mg/Kg/zi, cu o creștere a numărului de trombocite în 3-5 zile și obținerea unui efect maxim în 2-3 săptămâni. Durata tratamentului nu este cunoscută; se vor monitoriza glicemia și TA ale gravidei. Pentru anestezia epidurală este nevoie de o cifră a trombocitelor de 100000/mm³. În cazurile neresponsive la prednison, dar uneori (Tr<10000/mm³, sângerări perioperatorii sau postpartum) și ca terapie inițială de primă linie, se va recurge la administrarea de imunoglobuline iv (0,4 mg/Kg/zi, 3-5 zile), cu răspuns rapid (6 ore), dar cu costuri ridicate. Transfuzia de masă trombocitară se va administra cu prudență, datorită formării de anticorpi maternali antiplachetari cu distrugere rapidă a plachetelor, în cazurile cu sângerări sau cu valori ale Tr<10000/mm³. În general, în momentul nașterii sau chiar înainte efectuării operației cesariene, se vor administra 6-10 unități de masă trombocitară, dacă valorile trombocitelor sunt sub 50000/mm³ (pentru prevenirea sângerării intra- sau postpartum).

Nu se cunosc date suficiente despre siguranța administrării agoniștilor de trombopoietină. Rituximab-ul traversează placentă. Ciclofosfamida, vincristina și danazolul sunt contraindicate.

1.2. PURPURA TROMBOTICĂ TROMBOCITOPENICĂ (SINDROMUL HEMOLITIC UREMIC)

Cadru nosologic. Purpura trombotică trombocitopenică (PTT) și sindromul hemolitic uremic (SHU) sunt afecțiuni similare, adesea grupate împreună. În ambele se constată leziuni microvasculare și distrugere plachetară. Clasic sunt definite prin existența **trombocitopeniei și a anemiei hemolitice microangiopatie**, în absența unor cauze aparente, iar afectarea neurologică și renală este caracteristică.

Etiopatogenie. PTT este o afecțiune rară, cu o incidență de 3,5 cazuri la 100000 de persoane, cu o formă sporadică (mai ales la adult) și o formă asociată cu verotoxin și E. Coli (la copii). Până la introducerea tratamentului prin plasmafereză mortalitatea era de peste 90%, în prezent aceasta este sub 30%.

Deși majoritatea cazurilor de PTT sunt idiopatice, producerea PTT este asociată cu o serie de **factori cu posibil rol etiopatogenetic**: boli autoimune (LES, sindrom antifosfolipidic), sarcina (trimestrul III) și utilizarea de estrogeni, cancere, infecții (HIV, pneumococi, E. coli), medicamente (chinină, ticlopidină, ciclosporină, clopidogrel), transplant de celule stem, operații pe cord, forme familiale.

Afectarea microvasculară și agregarea plachetară cu formarea de trombi intravasculari reprezintă mecanismul inițial de dezvoltare a PTT. În mod normal, celulele endoteliale produc **molecule mari (ultralargi) de factor von Willebrand (FvW)** care sunt apoi clivate de metaloproteaza ADAMTS 13 în multimeri normali de FvW. În PTT există o activitate scăzută sub 5% sau o inhibiție a ADAMTS 13. Deficiența acestei proteaze poate fi dobândită recesiv, sau poate fi efectul acțiunii unui anticorp tip IgG (indus de anumite medicamente) împotriva acestei enzime. Dacă persistă moleculele ultralargi de FvW, acestea vor induce **agregarea plachetară în microcirculație, cu consum de trombocite și fragmentări și distrugeri eritrocitare**.

În **SHU** valorile ADAMTS 13 sunt normale, iar în patogeneză este incrimat **factorul H**, o protează care suferă mutații și care este implicată în formele familiale. Adesea boala apare după un episod de diaree hemoragică, la copii fiind incriminată *E. coli*. În SHU se produc leziuni endoteliale selective în rinichi, iar uneori în creier.

Manifestări clinice

PTT este o afecțiune fulminantă în care este prezentă următoarea pentadă de date:

1. anemie hemolitică microangiopatică, cu hemoliză severă și intravasculară care duce la apariția icterului.

2. trombocitopenie severă cu hemoragii îndeosebi la nivelul mucoaselor, dar și hemoragii intracraniene care sunt fatale.

3. afectare neurologică, de la forme ușoare de depresie și confuzie, până la tulburări vizuale, comă și crize epileptice.

4. afectare renală (mai ales în SHU) cu hematurie, proteinurie, oligurie, creșterea ureei și creatininei.

5. febră variabilă, astenie, grețuri.

Alte manifestări ale bolii mai pot fi reprezentate de: tromboze venoase în locuri neobișnuite (sinus sagittal, microtrombi cerebrali); dureri acute abdominale date de ischemie mezenterică; frecvent diaree hemoragică (în SHU):

Diagnosticul se pune pe semnele amintite și necesită excluderea altor afecțiuni (sepsisul cu CID, vasculita lupică cerebrală etc). Trebuie căutate dovezi ale unei posibile infecții virale. **Examinările de laborator** arată trombocitopenie, anemie, fragmente eritrocitare, sferocite, celule roșii nucleate, reticulocitoză > 15%, valori mult crescute ale LDH, ale bilirubinemiei indirecte, hemosiderinurie, proteinurie și hematurie. Valorile normale ale fibrinogenului și ale produșilor de degradare a fibrinei (PDF) fac diferențierea de CID. Rezonanța magnetică cerebrală arată prezența de microtrombi, uneori hemoragii intracraniene. Puncția lombară nu trebuie efectuată decât în lipsa de leziuni la rezonanța magnetică și dacă există suspiciunea de meningită infecțioasă.

Tratamentul PTT reprezintă o urgență medicală, se face, de regulă, într-o unitate de terapie intensivă hematologică și poate necesita chiar ventilarea bolnavului. Se aplică cât mai precoce a **plasmafereza**, cu schimbarea a cel puțin un volum de plasmă zilnic, timp de 1-2 săptămâni, până când valorile trombocitelor și ale LDH revin la normal. Înlocuirea fluidului se face prin administrare de **plasmă proaspătă congelată**, la nevoie cu administrare de **diuretice**. Se poate administra masă eritocitară, dar transfuzia de trombocite este contraindicată, cu excepția hemoragiilor care pun viața în pericol. Manifestările neurologice se ameliorează, dar poate persista insuficiența renală. Trebuie administrate **antibiotice** cu spectru larg (teicoplanin), doze mari de **corticoizi** (metilprednisolon 125 mg IV de două ori pe zi sau prednison 1mg/Kg/zi). În cazurile refractare se poate administra **Vincristin** intravenos; **aspirină sau heparină** la cei care nu răspund la tratament. **Splenectomia** este controversată (eventual în cazurile refractare). Aproximativ 90% din cazuri răspund la plasmafereză și plasmă proaspătă congelată, dar 30% recad. Monitorizarea se face prin urmărirea valorilor LDH. Formele de PTT cauzate de medicamente precum ciclosporina sau mitomicina au, adesea, răspuns terapeutic și prognostic nefavorabile.

1.3. TROMBOCITOPENIA INDUSĂ DE HEPARINĂ

Cadru nosologic – patogenie. Trombocitopenia indusă de heparină (TIH) este o complicație a tratamentului cu heparină și reprezintă o tulburare mediată imun fiind cauzată de anticorpi IgG care se fixează, prin porțiunea Fc, de factorul 4 plachetar (PF4), formează complexe imune cu acesta și cu heparina, ducând la activare și agregare trombocitară, cu

trombocitopenie. Activarea trombinei cauzează tromboze vasculare, iar microtrombii produc ocluzie microvasculară.

Apare la 1-3% dintre bolnavii supuși heparinoterapiei, după 5-7 zile de tratament, iar 30% dintre cazurile cu TIH dezvoltă tromboze (25% tromboze arteriale) cu risc crescut de embolie pulmonară, accident vascular cerebral sau infarct miocardic.

Manifestările clinice sunt evidente în cazul apariției trombozei sau a complicațiilor acesteia. Sângerările nu sunt obișnuite. Se constată prezența unei trombocitopenii de 50000-100000/mm³, mai rar chiar sub 20000/mm³, apărute la 5-7 zile de tratament cu heparină. Ocluzia microvasculară poate produce gangrene progresive la nivelul membrelor, cu extindere proximală, în unele cazuri ajungându-se la amputații.

Diagnosticul este precizat prin testul ELISA care determină anticorpii legați de complexul heparină - PF4. Testul cel mai sensibil este însă testul de eliberare a serotoninei marcată cu C¹⁴; testul constă în marcarea trombocitelor donorului cu C¹⁴-serotonină și adăugate la serul pacientului la concentrații variate de heparină.

Tratamentul TIH constă în întreruperea tratamentului cu heparină și administrarea (dacă este necesar) unui alt anticoagulant care nu dă reacții încrucișate cu anticorpii TIH. Pot fi, astfel, utilizate preparate precum:

- **lepirudina** – o hirudină recombinantă, un anticoagulant natural, cu efect inhibitor direct asupra trombinei; din aceeași clasă fac parte și **argatroban** sau **bivalirudin** (cu administrare în perfuzie continuă sub controlul aPTT).

- **danaparoid** – un inhibitor de factor X activat (cu administrare în funcție de greutatea corporală, în bolus sau perfuzie inițial accelerată, apoi menținută).

2. TROMBOCITOPATIILE

Trombocitopatiile reprezintă o grupă heterogenă de afecțiuni congenitale sau dobândite, a căror trăsătură comună este alterarea calitativă funcțională a trombocitelor, numărul și durata lor de viață fiind normale.

În prezent se consideră că aceste suferințe sunt responsabile de majoritatea tulburărilor trombocitare ale hemostazei, dar dificultățile de investigare a principalelor funcții plachetare împiedică precizarea diagnosticului corect.

Expresia lor clinică este, de regulă, minoră, manifestările hemoragice relevându-se la nivelul tegumentelor și al mucoaselor cu prilejul unor intervenții chirurgicale, extracții dentare, amigdalectomie, naștere etc. În tabloul clinic pot apare și alte simptome (infecții, albinism oculo-cutanat etc), ca traducere a unor anomalii constituționale complexe.

Anomaliile calitative trombocitare sunt clasificate astfel:

A. Constituționale:

1. - **prin tulburarea adezivității - sindromul Bernard-Soulier (distrofia trombocitară hemoragică)** - produs de un **deficit al glicoproteinei membranale GP I**, ce deține funcția de receptor pentru factorul von Willebrand (FvW) ca și pentru factorii V, VIII și XI ai coagulării. Clinic apar hemoragii cutaneo-mucoase (peteșii, echimoze, gingivoragii, epistaxis), comportând riscul hemoragiei severe meningo-cerebrale. Pe frotiul periferic apar, în mod caracteristic trombocite gigante.

2. - **prin tulburarea agregării plachetare - trombostenia Glanzmann**; are la bază o anomalie metabolică complexă: deficit al GP IIb/III, diminuarea fibrinogenului plachetar și a actomiozinei membranale, dispariția antigenului plachetar PLA₁. Clinic manifestările hemoragice cutaneo-mucoase debutează în primul an de viață, cu agravări în pusee. TS este prelungit, retracția cheagului foarte scăzută, agregabilitatea la ADP, colagen, epinefrină și trombină deficitară (cea la ristocetin este nealterată).

3. - **prin tulburarea reacției de "eliberare" (release)**; este vorba despre anomalii ale granulelor intracitoplasmice. Sunt descrise 2 tipuri:

a) - **tip A (deficit de stocare ADP)** - în asociere cu albinismul oculo-cutanat,

sindromul Wiskott-Aldrich;

b) - tip B (deficit de expulsie ADP) - trombopatie de tip "aspirin-like"

(deficitul de expulsie poate fi provocat prin administrare de aspirină).

4. - prin tulburarea metabolismului tromboxanilor: deficitul de ciclooxygenază și deficitul de tromboxan-sintetază. Răsunetul clinic este moderat; TS este prelungit și agregarea plachetară deficitară.

B. Dobândite:

- în asociere cu boli mieloproliferative (LMC, TH, PV);
- în gamapatii monoclonale (MM, BW);
- în boli renale: uremie, sindromul hemolitic-uremic;
- în hepatopatii cronice;
- după tratament cu aspirină (deficit de expulsie al ADN) sau dipiridamol (deficit de agregare);
- după ingestia de alcool;
- induse de produșii de degradare a fibrinei (PDF) eliberați în sindromul de CID și care se fixează pe plachetele sanguine.

Până în prezent nu există un **tratament** cauzal al trombocitopatiilor. Se impune evitarea drogurilor și a altor condiții în măsură să perturbe funcția trombocitului. În cazurile cu manifestări hemoragice minore nu este necesar nici un tratament. Când hemoragiile sunt severe (așa cum pot apare în boala Glanzmann sau în boala Bernard-Soulier) se va recurge la transfuzii trombocitare sau de sânge proaspăt.

Deși **evoluția** este, în general, benignă, se impune o dispensarizare a bolnavilor întrucât nu poate fi înlăturat riscul hemoragiei intracraniene sau genitale majore.

F. SINDROAME HEMORAGICE PRIN TULBURAREA COAGULĂRII

Sindroamele hemoragice prin tulburări de coagulare se pot produce prin lipsa sau insuficiența unor factori activatori și/sau excesul unor factori inhibitori ai coagulării.

Sindroamele hemoragice plasmatiche **pot fi grupate în:**

A. Anomalii cu caracter genetic

1. Coagulopatii legate de sex:

- a) Hemofilia A (lipsa FVIII:C);
- b) Hemofilia B (lipsa FIX Christmas);

2 Coagulopatii cu moștenire autosomală:

- a) dominantă: - Boala von Willebrand (lipsa FVIII: vW)
 - scăderea cantității sau alterarea calitativă a fibrinogenului.
- b) recesivă: - Insuficiența "complexului protrombinic" (FII, VII, X);
 - Anomalii ale etapei inițiale a coagulării (deficit de FXII, kalicreină, kininogen);
 - Anomalii ale sistemului proteină C - proteină S.

B. Anomalii câștigate

1. deficitul de vitamina K (afectarea FII, VII, IX, X) - supradozarea de anticoagulante cumarinice; icter mecanic de o anumită durată; diaree grăsoasă (sprue, TBC intestino-mesenteric etc.); sterilizarea florei intestinale prin antibioterapie.
2. boli hepatice (hepatite cronice, ciroze hepatice, intoxicații) - prin mecanisme complexe, între care și afectarea sintezei majorității factorilor coagulării. Pe lângă deficitul cantitativ sunt frecvente alterări calitative ale acestor factori, îndeosebi disfibrinogenemii.

3. graviditate
4. boli renale
5. paraproteinemii (prin interferarea în circulație cu factorii coagulării).

1. HEMOFILIILE

Cadru nosologic

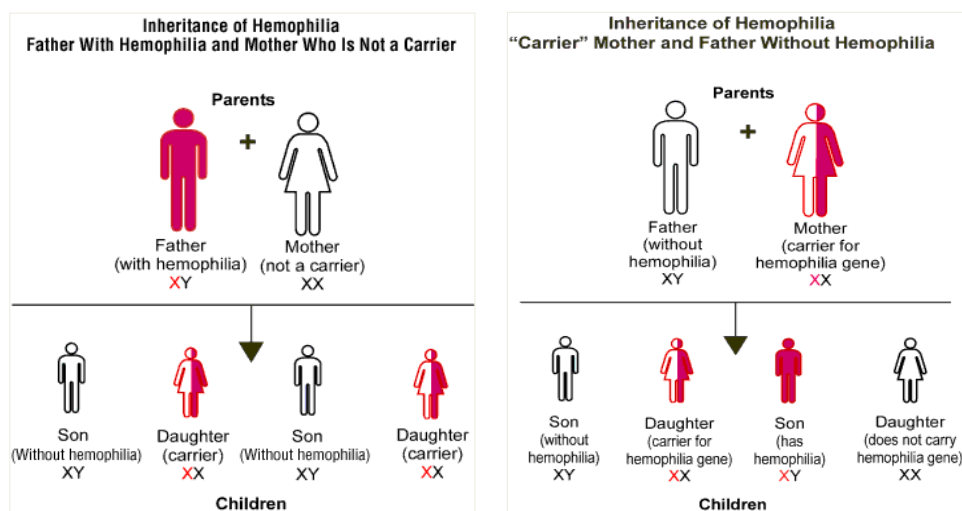
Hemofiliile sunt sindroame hemoragipare determinate genetic și caracterizate prin **sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a unuia din factorii tromboplastinici plasmatici: FVIII, IX sau XI**. Sunt cunoscute astfel trei forme de hemofilie: A, B și C. Hemofiliile A și B apar exclusiv la sexul masculin și se transmit de la o generație la alta prin femei, fiind boli familiale. Este vorba despre un **defect al cromosomului X**, motiv pentru care transmiterea bolii este legată de sex. Indivizii hemofilici de sex masculin sunt $x^h y$ din punct de vedere genetic (x^h =cromosomul ce poartă gena hemofiliei); femeile, heterozigote pentru gena hemofiliei, sunt din punct de vedere genetic $x^h x$, dar fenotipic sunt normale; ca atare ele sunt **purtătoare** și pot transmite boala urmașilor;

- în cazul unui bărbat hemofilic și a unei femei sănătoase, toți băieții vor fi sănătoși și toate fetele vor fi purtătoare;

- în cazul unui bărbat sănătos și a unei femei purtătoare, băieții au 50% șansa de a fi hemofilici și fetele 50% șansa de a fi purtătoare.

În hemofilia C, deficitul de sinteză a FXI se transmite după modelul autosomal recesiv sau dominant nefiind legat de sex.

Inheritance of Hemophilia



Affected mother + "carrier" father → all children affected

Fig. nr. 13. Modul de transmitere al hemofiliei

Etiopatogenie

Hemofilia A este coagulopatia cea mai frecventă, având o pondere echivalentă cu cea a bolii von Willebrand. Hemofilia B este de 5 ori mai rară, iar hemofilia C de 20 de ori mai rară decât hemofilia A (care reprezintă 80% din sindroamele hemofilice). Severitatea bolii este mai redusă în hemofilia B, iar hemofilia C îmbracă de obicei forme foarte ușoare, benigne.

Hemofilia A are la bază **deficitul de sinteză a globulinei antihemofilice A ca urmare a unei mutații la nivelul locusului genei ce-i controlează sinteza**. Factorul VIII este format din două subunități:

1) una cu greutate moleculară mică și care poartă activitatea coagulantă propriuzisă (**factorul VIII coagulant sau FVIII-C**) și

2) una cu greutate moleculară mare, care poartă activitatea **factorului von Willebrand (FVIII-vW)**, conținând și un antigen Willebrand. Sinteza factorului VIII-C este controlată de o genă efectoră aflată pe cromosomul X (deficitul de sinteză producând hemofilia A), pe când sinteza factorului VIII-vW este controlată de gene reglatoare situate pe cromosomul autosomal 12 (deficitul de sinteză producând boala von Willebrand) și are loc în celulele endoteliale și în megacariocite.

Deficitul de F.VIII-C, perturbând tromboplastinogeneza endogenă, afectează conversia protrombinei în trombină, cu consecința finală de fibrinoformare insuficientă. Hipocoagularea apare însă doar în cazul unei scăderi importante a concentrației de globulină antihemofilică A. Boala se manifestă clinic doar când aceasta scade sub 20% (între 4-20% sunt **forme ușoare**); la o concentrație a F.VIII-C de 1-4% se întâlnesc **forme medii, formele severe** fiind cele în care concentrația acestuia scade sub 1%. Nu există întotdeauna un paralelism direct între concentrația de F.VIII-C, manifestarea ei clinică și handicapul funcțional.

Pe lângă lipsa factorului "antihemofilic", în hemofilia A mai fost constatată și participarea altor 2 factori: **un exces de antitromboplastină și o porozitate capilară crescută**. Acești doi factori sunt condiționați hormonal și vegetativ, motiv pentru care evoluția hemoragiilor este ondulantă, iar cu timpul (în general după vârsta de 20 de ani), severitatea hemoragiilor scade.

Tablou clinic

Deși hemofilia A este o boală constituțională, bogăția în tromboplastină tisulară a cordonului ombilical face ca detașarea acestuia să fie însoțită de hemoragie doar în mod excepțional. Boala se manifestă clinic cel mai adesea la sfârșitul primului an de viață.

Hemoragiile **apar la traumatisme, chiar minime**, inclusiv traumatismele articulare cu ocazia jocurilor, a săriturilor etc. Sângerările exteriorizate au o durată prelungită, fără tendință spontană de oprire. De menționat că **leziunile peteșiale sunt absente**, hemoragiile având de regulă un sediu profund (intracavitar, intratisular sau intravisceral). Destul de frecvente sunt hemoragiile **postoperatorii** sau consecutive intervențiilor medicale, stomatologice, ORL; **hematuria**, abundentă și repetitivă, poate antrena colica nefretică, pe când sângerările digestive (**hematemeza, melena**) implică un prognostic sever.

Clinic este descrisă o **simptomatologie nespecifică** (posttraumatică) evidențiată prin echimoze și hematoame cutanate, subcutanate și musculare și o **simptomatologie caracteristică** bolii:

a) manifestări implicând un prognostic vital imediat prin sediul hemoragiei (hematoame perilaringiene, ale planșeului bucal, orbitare, intracraniene sau de mușchii psoas) sau prin consecințe volemice (sângerări exteriorizate greu de stăpânit);

b) manifestări implicând un prognostic funcțional ulterior (hematoame cu compresiune de nerv median, radial sau sciatic; hematoame compresive pe pachete vasculare; hemartroze care în timp devin ankilozante și deformante prin leziuni repetitive degenerative ale cartilagiilor și chiar a suprafețelor osoase; hematoame intraoculare sau la nivelul urechii interne).

Hemartroza, ca manifestare caracteristică, este prezentă aproape în totalitatea cazurilor și are sediu predominant la nivelul articulațiilor mari (genunchi, glezne, coate, mână, umăr).

Examinări de laborator

Timpul de coagulare (TC) este foarte prelungit (15-20 de minute, chiar câteva ore); Timpul Howell (TH) este prelungit, timpul de consum al protrombinei este scurtat sub 20-15

secunde, iar aPTT doar ușor prelungit. TS, TQ și timpul de trombină (TT), numărul și funcția trombocitelor ca și activitatea fibrinolică sunt normale.

Examenul radiologic scheletal, în formele de artropatie cronică, evidențiază osteoporoză, pensarea și neregularitatea suprafețelor articulare, geode osoase până la distrucția totală articulară.

Diagnostic pozitiv

Este susținut în fața unui bolnav de sex masculin, de regulă (dar nu obligatoriu) cu antecedente familiale și care prezintă manifestări hemoragice cu caracteristicile amintite. Confirmarea biologică se face în laboratoare de specialitate prin dovedirea lipsei de F.VIII-C, a hipocoagulabilității globale cu modificările de laborator menționate mai sus, care sprijină diagnosticul.

În prezent se acordă importanță **analizei genetice** pentru detectarea purtătoarelor terei hemofilice (asimptomatice, dar comportând riscul de a transmite boala la băieți), pentru limitarea extinderii bolii. Diagnosticul prenatal poate fi efectuat prin analiza genetică efectuată pe probe recoltate de la făt prin amniocenteză.

Diagnostic diferențial

1. cu alte **sindroame hemofilice** (deficit de FIX și XI), cu **sindroamele parahemofilice** (deficit de FV și VII) și cu **sindroamele hemofiloide** (deficit de FXII). Acestea prezintă un tablou clinic asemănător ca expresivitate și pentru diferențiere necesită teste analitice și semianalitice de explorare a hemostazei.

Diferențierea hemofiliei A și B se face prin "proba de corectare a coagulării": se amestecă plasma (sau sângele) bolnavului cu plasmă sau sânge proaspăt și cu plasmă sau sânge învechit. Timpul de coagulare al amestecului se corectează în cazul hemofiliei A numai cu plasmă sau sânge proaspăt (FVIII nu se păstrează decât în sângele proaspăt, în timp ce FIX persistă și în sângele învechit).

2. **boala von Willebrand** este similară clinic și biologic cu hemofilia A, prezentând totuși unele trăsături distincte: pe lângă manifestări similare hemofiliei A (hemoragii tisulare intracavitare, aPTT prelungit) sunt prezente și elemente comune cu purporele (hemoragii predominant cutaneo-mucoase, TS prelungit); caracteristică este hemoragia retroamigdaliană; apare la ambele sexe; testele de adeziune trombocitară sunt diminuate, iar agregabilitatea trombocitară indusă de ristocetin este patognomonic deteriorată.

Evoluție și prognostic

Hemofiliile au o **evoluție cronică, ondulantă**, în puseuri de agravare spațiate de 3-4 săptămâni, cu tendință de atenuare progresivă cu vârsta. Tratamentul și măsurile profilactice contribuie la ameliorarea prognosticului funcțional. Hemofilia rămâne totuși o **boală invalidantă**, prin sechelele mai ales articulare (artropatie cronică hemofilică) și musculare (sclerozare și invaliditate motorie), dar și senzoriale (cecitate, surditate) sau neurologice (hemiplagie, epilepsie).

Tratament

În **puseu hemoragic acut** se impune repaus complet, aplicarea de pungă cu gheață și comprese pe regiunea hematomului. Nu se fac puncții, injecții, incizii. Medicația antiagregantă trombocitară (aspirină, antiinflama-toare nesteroidiene, morfina) este contraindicată.

1. **Tratamentul de bază este cel substitutiv, de refacere a nivelului de FVIII.** Se face în funcție de tipul și gravitatea hemoragiei stabilindu-se nivelul minim de FVIII indispensabil restaurării unei hemostaze normale și cunoscându-se concentrația de FVIII a preparatelor substitutive utilizate. Se poate recurge la:

a. concentrate de factor VIII purificat din plasmă: crioprecipitat, Immunate^R, FEIBA^R; **sau de factor IX:** Immunine^R;

b. FVIII recombinant: Kogenate^R, Recombinate^R, Advate^R, ReFacto^R, (produse prin inginerie genetică).

Există formule de calcul al **necesarului trasfuzional**, cunoscut fiind faptul că fiecare unitate de FVIII/Kg va crește nivelul de FVIII plasmatic cu 2%. Obiectivul țintă este ca nivelul de FVIII să fie:

- $\geq 30\%$ pentru sângerările ușoare;
- $\geq 50\%$ pentru sângerările severe (hematoame musculare și articulare);
- $\geq 80\%$ pentru proceduri chirurgicale și în hemoragii cu risc vital.

În principiu, pentru **hemoragiile "spontane"** în articulații și mușchi se administrează transfuzii timp de 2-3 zile (20-40 UI/Kg/zi), pe când în hematoamele cu **sedii periculoase** este nevoie de un tratament substitutiv timp de cel puțin 5-7 zile. În **intervențiile chirurgicale mari** este nevoie de asigurarea unei concentrații de 80 -100% de FVIII, pentru aceasta recurgându-se la tratament substitutiv (preferabil cu preparate concentrate) cu 1-2 ore înaintea actului operator și pe o perioadă de încă 10-14 zile necesară vindecării plăgii.

În cazurile cu **hematurie**, tratamentul se va face până la dispariția acesteia.

În vederea **tratamentului stomatologic** este suficientă administrarea de factor VIII în ziua extracției (înaintea intervenției). Se recomandă purtarea unei gutiere compresive hemostatice. Întrucât riscul de sângerare persistă 8-10 zile (prin fibrinoliză secundară), uneori este necesar și tratament substitutiv postextracțional.

Întrucât timpul de înjumătățire a FVIII substituit este de 8-12 ore, după o doză de încărcare, administrarea se va repeta la intervale de 12 ore. De asemenea, se poate administra preparatul în perfuzie continuă. FIX se administrează o dată pe zi deoarece are timpul de înjumătățire mai prelungit.

2. Factorul VII recombinant (NovoSeven²) produce hemostază prin activarea căii extrinseci a coagulării. Se folosește ca „*bypassing agent*” la pacienții cu hemofilie A sau B care dezvoltă inhibitori la FVIII sau la FIX. Doza este de 90 μg/Kg la fiecare 2-3 ore până la oprirea sângerării.

3. Desmopresin (DDAVP) este un analog sintetic al hormonului antidiuretic (vasopresina) care nu are proprietăți vasoactive. Acționează prin eliberarea FvW din depozitele endoteliale cu creștere tranzitorie a nivelului de FVIII și FvW de 3-5 ori în 30-60 de minute. Poate fi utlizat la pacienții cu forme ușoare sau moderate și episoade minore de sângerare. Se administrează 0,3 μg/Kg iv sau sc, sau 300 μg/Kg intranasal.

4. Terapia genică recurge la vectori virali pentru a introduce gene pentru FVIII sau FIX în celule somatice. Este o terapie pe cale de aplicare, dar care ridică probleme din punct de vedere al dezvoltării de inhibitori și al riscului de apariție al unui cancer ca urmare a posibilelor mutații inserționale.

Se poate aprecia că tratamentul hemofiliei a evoluat de la administrarea de plasmă proaspătă înghețată în condiții de urgență, la autoadministrarea de către pacient de tratamente înalt purificate, sterilizate viral, de concentrate de factori derivați din plasmă sau recombinanți.

Tratament adjuvant:

- **corticoterapie** (30-40 mg/zi), timp de 3-4 zile, în formele cu manifestare articulară, hematurică, ca și în hemoragiile postextracționale dentare.

- **antifibrinolitice** (acid epsilon-aminocaproic -EAC, 3-4 fiole/zi per os), în hemoragiile gingivale, epistaxis, din alveola dentară; sunt contraindicate în sindroamele hematurice.

- **antialgice** – la nevoie se pot utiliza Paracetamol^R sau Fortral^R.

Alte aspecte terapeutice:

- urmărirea atentă a tratamentului substitutiv pentru evitarea transmiterii unor **infecții** (virusuri hepatitice, HIV) și limitarea formării de **inhibitori** împotriva factorilor substituiți.

- în multe cazuri este nevoie de **fizioterapie, gimnastică medicală și terapie de recuperare funcțională.**

- **măsurile psiho-sociale și educaționale** care au în vedere prognosticul medical și social la distanță al bolnavului,

- **sfatului genetic** în vederea limitării bolii; analiza genetică pentru depistarea purtătoarelor și diagnosticul prenatal amintit mai sus.

În toate cazurile este nevoie și de o **conduită preventivă**. Hemofilicul trebuie să evite traumatismele, injecțiile intramusculare, puncturile, administrarea de medicamente care afectează hemostaza. De asemenea, el trebuie să cunoască ce atitudine trebuie adoptată în caz de accident hemoragic. Pacientul hemofilic **trebuie să aibă în permanență asupra sa un carnet de sănătate** în care să figureze tipul de hemofilie, nivelul de factor deficitar, posibila existență a unui anticoagulant circulant, grupa sanguină, centrul medical care îl are în evidență.

2. BOALA VON WILLEBRAND

Cadru nosologic

Boala von Willebrand este o **afecțiune congenitală transmisă autosomal dominant, cauzată de o mutație la nivelul unor gene reglatoare responsabile de sinteza de către endoteliile vasculare a factorului VIII-vW.**

Factorul von Willebrand (componentă a FVIII plasmatic, sintetizat doar în celulele endoteliale și în megacariocite) asigură interacțiunea dintre plăcuțele sanguine (GP Ib) și structurile colagenice subendoteliale. Lipsa FVIII-vW are ca urmare o perturbare a aderenței plăcuțelor la structurile subendoteliale (ceea ce în trecut a făcut ca boala să fie etichetată drept o trombocitopatie). Este afectată și agregabilitatea trombocitară indusă de ristocetin, precum și o coafectare a activității coagulante a FVIII. În consecință, va cauza un deficit de coagulare similar celui din hemofilia A, dar mai ales un deficit al hemostazei primare, cu prelungirea marcată a TS.

Incidența bolii von Willebrand este similară cu cea a hemofiliei A.

Boala apare atât la bărbați cât și la femei, dezordinea hemostatică fiind foarte variată, de la forme clinice inaparente, la forme de mare severitate, de la o familie la alta sau chiar în cadrul aceleiași familii.

Tablou clinic

Este variabil. El asociază **sângerările cutaneo-mucoase** (echimoze, hematoame, epistaxis, gingivoragii, hemoragii digestive, meno-metroragii, excepțional peteșii) cu **hemoragii profunde tisulare**; primele însă predomină în mod particular. O caracteristică clinică a bolii este reprezentată de **hemoragiile retroamigdalene**. Hemoragia postoperatorie poate fi de gravitate maximă.

Examinări de laborator:

- prelungirea TS;
- scăderea adezivității plachetare; afectarea patognomonică a agregabilității plachetare la ristocetin;
- prelungirea TC;
- agregarea plachetară la colagen, epinefrină și trombină sunt normale;
- numărul de trombocite și rețracția cheagului sunt normale;

În prezent, în funcție de spectrul biologic al anomaliei, sunt individualizate **3 tipuri de boală von Willebrand:**

1. tipul I – deficit parțial de FvW, reprezintă 70% din cazurile de boală vW.

2. tipul II - deficit calitativ de FvW (20-30%); are 4 subtipuri: IIA, IIB, IIM; IIN:

3. tipul III – deficit complet de FvW; sângerări severe și hemartroze spontane.

Diagnostic pozitiv se stabilește pe baza existenței de hemoragii în antecedentele personale și familiale, pe tabloul hemofiloid al bolii, examenele de laborator fiind singure în măsură să confirme boala (afectarea patognomonică a agregabilității plachetare la ristocetin).

Diagnosticul diferențial vizează toate diatezele hemoragice: purpura și coagulopatiile (îndeosebi hemofiliile).

Evoluția și prognosticul sunt asemănătoare hemofiliei A, cu o notă însă mai mare de benignitate.

Tratamentul recunoaște aceleași obiective și principii ca în hemofilia A, având comune cu aceasta și mijloacele terapeutice substitutive transfuzionale (efectul este însă de mai lungă durată). Se poate administra crioprecipitatul (care conține FvW, FVIII, fibrinogen și fibronectină) sau FEIBA. Estrogenii sunt, de asemenea, utili întrucât cresc sinteza endotelială de FvW. Medicația antifibrinolică (EAC) este utilă îndeosebi în meno-metroragii.

G. SINDROAME HEMORAGICE PRIN TULBURĂRI ALE FIBRINOLIZEI

1. FIBRINOLIZA PRIMARĂ

Fibrinoliza primară este un sindrom rar, dar reprezintă o stare clinică gravă rezultată din **dezechilibrul dintre factorii activatori și inhibitori ai fibrinolizei**. Activarea **directă** a sistemului fibrinolitic al plasmei va cauza un sindrom hemoragic sever; plasma formată în circulație scindează fibrinogenul circulant și cheagurile de fibrină în fragmente cu acțiune anticoagulantă, agravarea progresivă a hemostazei fiind provocată și de proteoliza plasminică a unor factori de coagulare (V, VIII).

Cauzele fibrinolizei primare:

- chirurgicale: intervenții pe uter, prostată, plămân, pancreas;
- obstetricale: ruptură de placentă, molă hidatiformă, naștere laborioasă, embolie amniotică, retenție de făt mort;
- medicale: insuficiență hepatică (hepatite și ciroze active), neoplasme (leucemii, metastaze - prostată, pancreas, tub digestiv);
- terapeutice: supradozaj trombolitic (streptokinază); antidiabetice orale, testosteron, furosemid, complamin i.v. etc.
- diverse: stresuri (exerciții fizice violente, anxietate), șocuri (traumatic, electric, termic), mușcăături de șerpi veninoși, moartea subită etc.

Tablou clinic

Simptomatologia poate îmbrăca manifestări variate. Hemoragiile sunt abundente și apar concomitent din mai multe surse situate la distanță. La nivelul tegumentelor se constată echimoze violacee, întinse, sau sufuziuni cu contur neregulat în "hartă geografică". Se asociază epistaxis, gingivoragii, sângerări gastrointestinale (melenă), metroragie, hematurie, sângerări la nivelul injecțiilor. Postoperator pot apare hemoragii abundente și continue pe tubul de dren. În final, sindromul hemoragic devine foarte grav (se asociază și deficiențe ale hemostazei), reprezentând un pericol vital.

Examinări biologice

- alungirea testelor globale de triaj pentru coagulare (TQ, TH, PTT) prin scăderea factorilor V și VIII;
- scăderea fibrinogenului plasmatic;
- scurtarea TLCE;
- prezența produșilor de degradare a fibrinei (PDF), dovedită prin alungirea timpului de trombină (TT) sau prin metode imunologice;

- numărul trombocitelor este normal.

Aceste teste de laborator, în contextul clinic amintit, susțin **diagnosticul pozitiv** de fibrinoliză primară.

Diagnostic diferențial

1. **CID** - în care este o fibrinoliză secundară; numărul trombocitelor și valorile fibrinogenului sunt scăzute, TMF este pozitiv.

2. **Hipofibrinogenemiile** (mai ales cele câștigate: hepatopatii grave, metastaze carcinomatoase, TBC miliară), în care TLCE este normal.

Tratament

Pe lângă **tratamentul afecțiunii cauzale**, se recurge la **tratamentul antifibrinolic**: inițial cu antiplasmine (Trasylol), după 1-2 ore putându-se apela la antiactivatori ai plasminogenului (EAC, 4x3-5 g/zi, i.v.). După 2-3 ore de la administrarea de EAC, în cazurile severe (fibrinogen sub 100 mg/dl) se poate administra tratament substitutiv (sânge, plasmă, crioprecipitat). Dozarea fibrinogenului plasmatic și a timpului de trombină, permit supravegherea eficienței terapeutice.

2. COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ (CID)

Sindromul de CID **este o complicație** ce apare în alte boli primare. Este o diateză hemoragică dobândită, datorată unui deficit plurifactorial al hemostazei, cauzat de consumul factorilor în cadrul unei **coagulări intravasculare (CID I)** urmată secvențial de o **fibrinoliză secundară reacțională (CID II)**. Astfel, CID evoluează de la o condiție în care pacientul prezintă o stare de hipercoagulabilitate, la afectarea organelor țintă prin tromboze și ischemie, ulterior la scăderea factorilor de coagulare și culminează cu dezvoltarea de sângerări și hemoragii cu pericol vital.

Circumstanțe etiologice:

1. **pătrunderea în circulație de tromboplastină tisulară** (traumatisme tisulare severe, intervenții chirurgicale laborioase, cancere, complicații obstetricale, hemoliză intravasculară, poliglobulii, leucemii acute);
2. **invazie de toxine bacteriene sau virotice** (acestea lezează endoteliul vascular, activează F.XII și complementul, produc eliberarea de tromboplastină plachetară);
3. **urmarea unor conflicte imunologice** (sensibilizarea la medicamente, șoc anafilactic, respingerea grefei etc.);
4. **alterări endoteliale diseminate** (vasculite, LES, embolie pulmonară, arsuri, circulația extracorporeală);
5. **deficitul clearance-ului hepatic** în insuficiențe hepatice acute și cronice;
6. **mari tulburări ale circulației** (stări de șoc, hemangioame gigante, anevrism aortic).

Elementul patogenetic comun al acestor condiții etiologice este reprezentat de **leziunea endotelială diseminată** și/sau eliberarea crescută de **citokine inflamatorii** (IL-6, TNF α , IL-1). Aceasta expune factorul tisular care reacționează cu FVII inițiind cascada coagulării, cu generarea subsecventă de molecule de trombină, iar apoi cu consumul unor factori de coagulare (FV, FVIII, fibrinogen). Generarea unei **cantități supranormale de trombină liberă în circulație** inițiază și întreține **trei mecanisme patogenice majore** ale CID:

1. **coagularea intravasculară difuză**, prin transformarea masivă a fibrinogenului în fibrină și depunerea acesteia în arteriole, venule și capilare din organe și țesuturi (rinichi, plămân, suprarenale, mucoasa digestivă), cu apariția de necroze ischemice;

2. **consumul unor factori de coagulare (I, V, VIII) și al trombocitelor**, ceea ce va duce la hemoragii și anemie; sunt afectate, de asemenea, și antitrombina III, proteinele C și S și inhibitorul căii factorului tisular (TAFI), ale căror valori scad.

3. **activarea secundară a fibrinolizei**: din celulele endoteliale este eliberat activatorul tisular al plasminogenului, cu proteoliza plasminogenului în plasmină și fibrinoliză secundară; apariția în circulație a PDF care au efect anticoagulant (inhibarea FV și FVIII) și, prin aceasta, agravează sângerările.

Tabloul clinic

Este constituit din trei grupe de semne:

- 1) **semne ale bolii de bază**;
- 2) **manifestări trombotice** care exprimă blocarea microcirculației în țesuturi și organe;
 - leziuni cutanate: purpură necrotică extinsă, gangrenă ischemică a extremităților;
 - leziuni renale: oligo-anurie prin necroză corticală;
 - leziuni pulmonare: hemoptizie, insuficiență respiratorie acută;
 - leziuni neurologice: comă;
 - leziuni suprarenaliene: insuficiență corticocuprenală;
 - leziuni pancreatice: pancreatită acută;
 - anemie hemolitică microangiopatică.
- 3) **manifestări hemoragice difuze** cu același caracter ca în fibrinoliza primară, fără tendință de cedare spontană:
 - cutaneo-mucoase (predominante): purpură extinsă, echimoze cu contur neregulat și extindere rapidă;
 - din plăgi chirurgicale sau din zone de fricțiune;
 - hematurii; epistaxis; meno-metroragii.

Sunt descrise forme acute, subacute și cronice de CID, forma clinică variind în raport cu amploarea și durata procesului patologic. În **formele acute** predomină tabloul hemoragic și anemia. În **formele subacute** pe prim plan trece sindromul trombotic, iar hemoragia poate fi discretă și adesea este exacerbată de un traumatism sau manevre chirurgicale. **Formele cronice** sunt, de regulă, descoperiri de laborator.

Examinări paraclinice

Modificările biologice sunt în funcție de stadiul bolii (CID I sau CID II):

- În CID I:**
- scăderea numărului de trombocite;
 - scăderea fibrinogenemiei;
 - pozitivitatea testelor de hipercoagulabilitate (prezența monomerilor de fibrină - TMF ++);
 - prelungirea TQ, TH, PTT;
 - TLCE este normal.
- În CID II:** pe lângă testele modificate în CID I:
- apar produși de degradare a fibrinei (PDF);
 - TLCE este scurtat
 - TARS (timpul de activare reziduală a serului) prelungit.

În sindromul de CID mai sunt prezente: anemie cu eritrocite fragmentate, semne de hemoliză intravasculară (creșterea bilirubinemiei și a sideremiei, reticulocitoză).

Diagnosticul pozitiv se pune pe următoarele criterii:

1. semnele clinice;
2. modificarea testelor de hemostază;
3. prezența PDF;
4. prezența hemolizei intravasculare microangiopatice;
5. confirmarea anatomopatologică a existenței trombilor în microcirculație.

Diagnosticul diferențial

1. **fibrinoliza primară:** lipsește trombocitopenia, TQ este normal, monomerii de fibrină absenți.

2. **insuficiența hepatică:** afectarea sintezei factorilor de coagulare, cu TQ și PTT prelungite, trombocitopenie, lipsa PDF și a monomerilor de fibrină, fibrinogen normal.

3. **purpura trombotică trombocitopenică:** anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, dar TQ, PTT și fibrinogen normale).

Tratament

1. **tratamentul etiologic** (afecțiunea cauzală și factorul declanșant, de ex antibiotice în caz de sepsis);

2. **neutralizarea activității trombinei în plasmă:** Heparină 300-500 U/oră; administrarea acesteia se face până la dispariția procesului de CID. Utilizarea de heparine cu greutate moleculară mică prezintă un risc mai redus de sângerare. În cazurile cu valori scăzute ale ATIII și CID sever, valorile ATIII pot fi refăcute prin administrarea de plasmă proaspătă congelată sau concentrate de ATIII. Dacă tratamentul este eficient, se constată oprirea hemoragiilor, creșterea fibrinogenemiei și a numărului trombocitelor, dispariția PDF.

3. **inhibarea activității plasminogenului:** acid EAC i.v., 4 g ca doză de atac, apoi 1 g/oră în perfuzie lentă. Nu se administrează decât în cazul dovezii certe a existenței fibrinolizei. Este contraindicat a se administra concomitent cu heparina.

4. **perfuzii cu plasmă proaspătă congelată, masă trombocitară, crioprecipitat** (pentru menținerea fibrinogenului peste 100 mg%) sau alte concentrate de factori de coagulare, reechilibrare cu perfuzii de soluții saline. În formele ușoare de CID se va recurge doar la administrarea de plasmă proaspătă asociată cu heparinoterapie.

5 **alte mijloace:** în funcție de simptomatologia specifică fiecărui caz, se impun tratamentul șocului, combaterea insuficienței renale etc.

XI. CITOSTATICELE – PRINCIPII TERAPEUTICE (Chimioterapia citostatică)

Chimioterapicele anticanceroase sau citostaticele reprezintă, alături de tratamentul chirurgical și de iradiere, o modalitate terapeutică majoră în afecțiunile neoplazice, inclusiv în hemopatiile maligne. Alegerea acestor medicamente trebuie să țină seama de datele științifice privind eficacitatea lor și raportul risc/beneficiu terapeutic.

Afecțiunile hematologice maligne, îndeosebi leucemiile acute și cronice, precum și limfoamele maligne, fac parte dintre suferințele în care un tratament citostatic complex poate realiza o prelungire semnificativă a supraviețuirii (în unele cazuri realizând o aparentă vindecare).

A. CLASIFICAREA CITOSTATICELOR

Principalele citostatice utilizate în hematologie se grupează astfel:

I. **Antagoniști ai acidului folic:** Methotrexat, Antifolan.

II. **Analogi ai purinei** (Fludarabina, 6-mercaptapurina - Purinethol, 6-MP, 6-Tioguanina (Lanvis, 6-TG), **adenozinei** (cladribin, pentostatin) **sau pirimidinei:** Cytosin-arabinozida (Cytarabin, Cytosar, Alexan), citarabina liposomală (DepoCyte).

III. **Inhibitori ai acizilor nucleici:** Hidroxicarbamid (Hidroxiuree), Procarbazin (Natulan), Carmustin (BCNU), Lomustin (CCNU).

IV. **Inhibitori ai sintezei proteinelor:** L-Asparaginaza (Crasnitin).

V. **Agenți alchilanți:** Ciclofosamidă (Endoxan), Clorambucil (Leukeran), Myleran (Cytosulfan, Busulfan, Mylecitan), Melphalan (Alkeran, Levophalan, Sarcolizin), Azotiperita (Carmustin, Cariolysin), Dacarbazin (DTIC).

VI. **Interferenți ai transcriptazei:** Adriamicin, Adriablastin, Rubidomicin, Daunorubicin, daunorubicina liposomală (Caelix), Farmorubicin, Idarubicin; Mitoxantron.

VII. **Cu acțiune pe fusul mitotic și radiomimetică:** Alcaloizi Vinca (Vincristin, Vinblastin), derivați de podofilotoxină (Etoposide, Vepesid, Teniposide), Bleomicină (cu efect radiomimetic).

VIII. **Terapii țintite:** a se vedea la mecanismul de acțiune.

B. MECANISM DE ACȚIUNE

Efectul citostaticelor se datorește deci **intervenției lor asupra biochimismului celular**, interesând îndeosebi acizii nucleici și proteinele, cu afectarea consecutivă a proceselor de biosinteză și perturbarea aparatului genetic (fig.nr.19). Citotoxicitatea poate fi explicată prin:

- interferarea biosintezei acizilor nucleici (ADN și ARN) și proteinelor prin antimetaboliți;
- alterarea unor proteine din compoziția aparatului (fusului) mitotic, prin alcaloizii din Vinca;
- alterarea moleculelor de ADN preformate și împiedicarea sau modificarea consecutivă a proceselor de duplicare a ADN, transcripție și traducere, sub influența agenților alchilanți, a unor antibiotice și a epipodofilotoxinelor.

Unele citostatice sumează mai multe acțiuni biochimice sau au mecanism de acțiune la nivel molecular incomplet precizat.

În ultimii ani s-au dezvoltat medicamente sau agenți care **acționează pe anumite ținte moleculare ("targeted therapy" = terapia țintită)**. Acestea interacționează selectiv cu anumite căi moleculare specifice intracelulare în vederea obținerii unui efect antitumoral. Astfel, inhibitorii de tirozin-kinaze (TK) (Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib) acționează, cel mai adesea, împotriva TK Bcr-Abl și a TK c-kit inhibând fosforilarea substratului acestora (în leucemia mieloidă cronică, în leucemia acută limfoblastică Ph1 pozitivă). Inhibitorii de proteosomi (bortezomib, carfilzomib) induc apoptosis-ul celular (de ex. în mielomul multiplu, boala Waldenstrom, amiloidoză) prin inhibarea transcripției și activării factorului de necroză k din limfocitul B (NF-kB) necesar pentru proliferarea și supraviețuirea plasmocitelor mielomatoase. În neoplaziile mieloproliferative cronice Ph1 negative (policitemia vera, trombocitemia esențială, mielofibroză primară) este prezentă mutația JAK2 care poate fi țintă pentru anumite medicații precum Ruxolitinib (Jakavi^R). În limfoproliferările cronice CD20+ (limfoame maligne, LLC) se utilizează ca terapie țintită anti-CD20 medicații precum rituximab (MabThera^R). De asemenea, se pot utiliza agenți anti-CD52 (Alemtuzumab) în LLC dar și în limfoame cu celule T, sau medicații direcționate împotriva kinazei Bruton (Ibrutinib) în LLC. Sunt în curs de evaluare o mulțime de alte medicamente cu acțiune țintită atât asupra unor markeri membranari de suprafață, cât și împotriva unor structuri ale căii de transmitere a semnalelor intracelular. O parte din agenții utilizați în cadrul terapiei țintite sunt amintiți la tratamentul diverselor hemopatii prezentate în acest curs.

C. BAZELE CITOCHINETICE ALE CHIMIOTERAPIEI

Cinetica malignă este caracterizată prin proliferarea celulară rapidă și asincronă, aparent sustrasă mecanismelor de reglare cunoscute. Elementul esențial în alcătuirea schemelor terapeutice este reprezentat de o apreciere justă a mecanismului de acțiune a citostaticelor în funcție de fazele ciclului celular (fig.nr.20).

Fazele ciclului celular sunt: G1 ("gap" = gaură, în sensul absenței sintezei de ADN) = perioada de repaus postmitotic; S = perioada de sinteză a ADN; G2 = perioada premitotică; M = mitoză.

În funcție de momentul acțiunii, citostaticele se împart în:

a) - dependente de fază, afectând celulele îndeosebi într-o anumită fază a diviziunii celulare; efectul toxic este mai evident când expunerea la asemenea substanțe se face timp îndelungat, astfel încât să se acumuleze cât mai multe celule în faza sensibilă. Dintre citostaticele "dependente de fază", cele mai importante sunt: alcaloizii din Vinca și alte toxice

ale fusului (care opresc ciclul în faza de mitoză = M); analogii metabolici (citozin-arabinozida, MTX, 6-MP, 6-TG) și hidroxiureea, care împiedică sau modifică sinteza acizilor nucleici, acționând mai ales în faza S (de sinteză a ADN și de replicare).

b) - independente de fază (= dependente de ciclu), cu acțiune pe tot parcursul ciclului celular, indiferent de fază. Cu cât concentrația lor este mai mare, cu atât crește și efectul lor toxic și au eficiență maximă în administrare intermitentă. Principalele citostatice "independente de fază" sunt agenții alchilanți și cele care interferează transcriptaza (doxorubicin, daunorubicin, adriamicin, farmorubicin), care afectează direct ADN-ul preformat.

În ambele cazuri, celulele în proliferare rapidă (cu ciclu scurt) sunt cele mai susceptibile la acțiunea citostaticelor. Citostaticele cunoscute nu acționează asupra celulelor în repaus (faza Go), deci sunt cruțate celulele normale aflate în Go, cât și celulele maligne (pentru care nu există o fază Go propriu-zisă, ci o fază G1 foarte lungă). Caracteristica țesutului malign este proporția mai mare a celulelor în proliferare permanentă, adică un coeficient de proliferare crescut.

Prin **fenomenul de "recrutare"**, pe măsură ce se distrug celulele aflate în curs de proliferare, noi celule aflate în afara ciclului celular intră în compartimentul de diviziune rapidă și cad, deci, sub influența drogului. Se impune ca atare, administrarea citostaticelor în doza maximă tolerată la intervale mari, deci **adoptarea schemelor discontinue** (acestea afectează preferențial celulele maligne, diminuând semnificativ riscul aplaziei medulare și permițând intervenția apărării imunologice în intervalele dintre doze). Cunoașterea particularităților ciclului celular, impune însă și o administrare continuă a unora dintre drogurile citostatice.

Este important și **fenomenul de "sincronizare"** a ciclului celular: citostaticele dependente de fază determină indirect acumularea celulelor la "frontiera" fazei pentru care drogul este activ, iar după încetarea acțiunii acestuia, celulele acumulate încep să se dividă sincron. Această sincronizare persistă timp de câteva cicluri celulare și determină creșterea eficienței drogurilor care acționează în altă fază a ciclului celular. Acest fapt stă la baza principiului de combinare a citostaticelor în cadrul **polichimioterapiei**. Asocierea de droguri citostatice (de exemplu antileucemice sau cele din limfoamele maligne), realizează distrugerii de celule maligne mai mari decât fiecare dintre ele luate în parte (efect aditiv sau sinergic); se impune însă o alegere optimă a medicamentelor în vederea obținerii unei **potențări a efectului și a unei diminuări a toxicității** (menajarea îndeosebi a celulelor sușă normale, de care depinde regenerarea medulară normală ulterioară). **Polichimioterapia este net superioară monochimioterapiei.**

Schemele terapeutice țin seama și de **timpul de dedublare a populației celulare neoplazice** (acesta se mărește odată cu dezvoltarea masei tumorale). Intervalul de timp la care se aplică tratamentul citostatic este în strânsă corelație cu datele referitoare la ritmul de creștere al masei tumorale. Timpul de dedublare este specific fiecărei celule maligne. În leucemiile acute, de exemplu, creșterea numărului de celule blastice este exponențială, durata ciclului de multiplicare in vivo este de 4-6 zile, iar numărul de blaști la un bolnav în plină evoluție este de 10^{12} (1.000 g).

Citostaticele **se administrează, în mod obișnuit, pe cale sistemică** (oral sau parenteral).

La începutul tratamentului se urmărește **inducerea remisiunii** prin distrugerea unui număr cât mai mare de celule maligne. Chimioterapia de inducție a remisiunii trebuie să facă apel la droguri cât mai puțin mielotoxi-ce, întrucât în momentul stabilirii diagnosticului sau recăderii, bolnavul are rezerve medulare normale foarte reduse (insuficiență medulară). În cazul obținerii unei **remisiuni complete** numărul celulelor neoplazice poate scădea la cel mult 10^9 (un miliard de celule!).

În continuare se procedează la **consolidarea remisiunii**; se poate obține astfel o remisiune de durată, ceea ce corespunde unui număr în jurul a 10^6 celule canceroase.

În condițiile obținerii remisiunii de durată se continuă cu un **tratament de întreținere**.

Remisiunea obținută trebuie considerată ca un fenomen clinic și nu ca unul de biologie celulară, o singură celulă clonogenă malignă fiind capabilă să genereze boala canceroasă.

În prezent, scopul terapiei este acela de a obține o **remisiune la nivel molecular**, în intenția unei curabilități a hemopatiei maligne. În acest scop sunt utilizate tehnici moderne precum flow citometria și reacția în lanț a polimerazei (PCR).

În timp, la reapariția bolii, se impune **tratamentul recăderilor** acesteia.

D. EFECTE TOXICE SECUNDARE ALE TERAPIEI CITOSTATICE

Aplicarea medicamentelor citostatice are influență asupra țesuturilor normale, îndeosebi a celor cu proliferare celulară rapidă: măduva hematopoietică, sistemul limfatic, epiteliul digestiv, foliculii piloși, epiteliul germinativ al gonadelor etc.

Reacțiile adverse cauzate de citostatice pot fi:

1. Imediate sau timpurii: mielosupresie, complicații infecțioase, grețuri, vărsături, diaree, erupții cutanate, stomatită, febră, căderea părului, cistită hemoragică. De asemenea, prin distrucția celulară masivă se poate produce nefropatie urică sau leziuni renale complexe prin eliminarea urinară de lizozim.

2. Tardive (pe termen lung): leziuni viscerale (hepatice, nervoase, renale, miocardice, pulmonare, medulare); afectarea creșterii și dezvoltării; afectarea capacității de reproducere; sechele psiho-sociale; riscul neoplaziilor secundare (prin perturbarea aparatului genetic celular și deprimarea imunității).

3. Efecte toxice în funcție de drog - printre cele mai importante pot fi amintite:

- a) **vincristin:** constipație, colici abdominale, alopecie, neuropatie periferică;
- b) **methotrexat:** megaloblastoză, ulcerații mucoase, ciroză hepatică, diaree, leucoencefalită, leziuni pulmonare;
- c) **ciclofosfamidă:** cistită hemoragică, grețuri, alopecie;
- d) **antraciclinele:** ulcerații mucoase, alopecie, miocardotoxicitate;
- e) **citozin-arabinozida:** toxicitate medulară, leziuni hepatice, tulburări gastro-intestinale;
- f) **bleomicina:** pneumonită și fibroză pulmonară, reacții alergice și anafilactice, hiperpigmentare;
- g) **etoposid:** depresie medulară, alopecie, stomatită, grețuri, vărsături, urini și sclere albastre;
- h) **purinethol:** ulcerații mucoase, leziuni hepatice;
- i) **L-asparaginaza:** hepatită, pancreatită, fibrinogenopenie, accidente alergice anafilactice.
- j) **fludarabina:** depresie medulară, grețuri, vărsături, infiltrate pulmonare, febră;
- k) **hidroxiuree:** depresie medulară, rash cutanat, radiosensibilizare, grețuri;
- l) **imatinib:** grețuri și vărsături, edeme, mialgii, diaree, creștere transaminaze;
- m) **dasatinib:** revărsate pleurale, depresie medulară – trombocitopenie;
- n) **bortezomib:** diaree, neuropatie periferică, rash, cefalee, trombocitopenie, astenie, febră, anorexie, grețuri, vărsături.
- o) **lenalidomidă, thalidomidă:** risc crescut de tromboze venoase, efect teratogen.