

Leucemia limfocitară cronică,  
mielomul multiplu, maladia  
Waldenstrom

# Leucemia limfocitară cronică

- Proces limfoproliferativ
- În structura hemopatiilor maligne este locul II
- Vârsta 55-70 de ani, b > f
- 95-98% este B-celulară, 2-5% este T-celulară
- Aberații cromozomiale 13q-, 17q-, 11q-
- Este o tumoare monoclonală

Deosebim 2 tipuri de clasificări ale leucemiei limfocitare cronice:

1. **Binet** (Marea Britanie și Europa)
2. **Rai** (SUA)

# Rai (SUA)

- **Stadiul 0:** leucocitoză cu ușoară limfocitoză.
- **Stadiul 1:** leucocitoză cu limfocitoză și apariția limfadenopatiei.
- **Stadiul 2:** leucocitoză cu moderată limfocitoză, splenomegalie, limfadenopatie, hepatomegalie.
- **Stadiul 3:** leucocitoză cu severă limfocitoză, anemie, limfadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie.
- **Stadiul 4:** leucocitoză cu severă limfocitoză, anemie, trombocitopenie, limfadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie.

# Binet (Europa)

- **stadiul A** – leucocitoză cu limfocitoză și majorarea a cel puțin 3 ganglioni limfatici.
- **stadiul B** – leucocitoză cu limfocitoză și majorarea a mai mult de 3 ganglioni limfatici.
- **stadiul C** – leucocitoză cu limfocitoză, anemie, trombocitopenie, limfadenopatie difuză, splenomegalie, hepatomegalie.

# Tabloul clinic

- I. Stadiul inițial (0-după RAI, A-Bynet)
- II. Stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate (1-3 după RAI, B –Bynet)  
(forma clasică, benignă, lienală, tumorală, osteomedulară, trihocelulară)
- III. Stadiul terminal (4-RAI, C-Bynet) (criza blastică/sarcomatizarea „sindromul Richter”)

# Adresabilitatea la medic este pe motivul

- Limfadenopatiei
- Complicațiilor autoimune
- Complicațiilor infecțioase
- Anemiei și trombocitopeniei metaplastice

# Лимфоаденопатия



**Увеличение л/у в размере без местных признаков воспаления**





## Лимфоаденопатия лимфаденит

Увеличение  
лимфоузлов:

- при воспалении,
- при злокачественных  
заболеваниях

Лимфоцитарный лейкоз  
с тяжелой  
лимфоаденопатией





Herpes Zoster



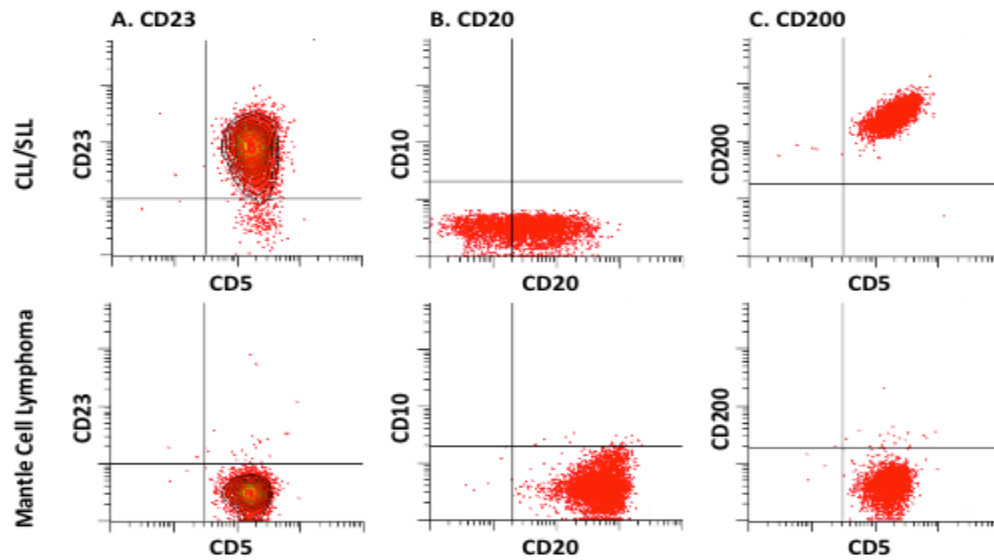
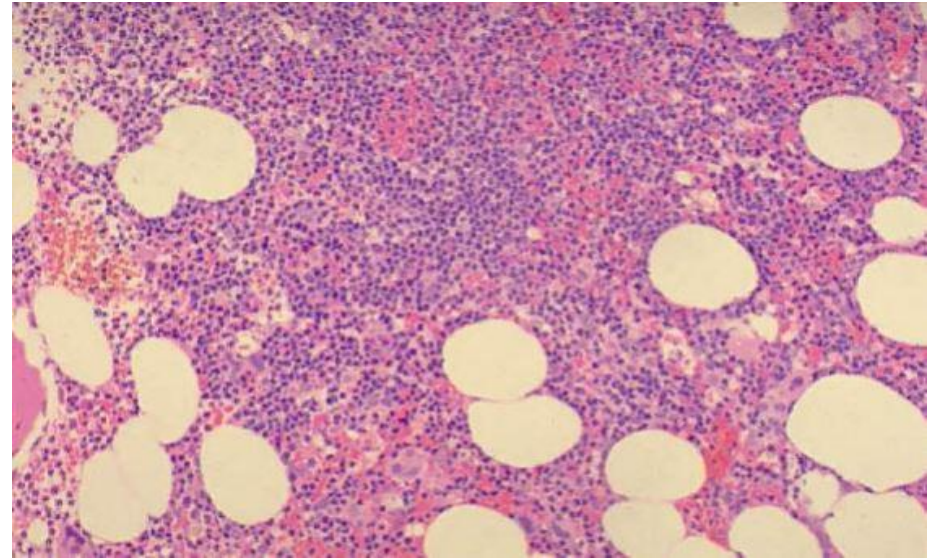
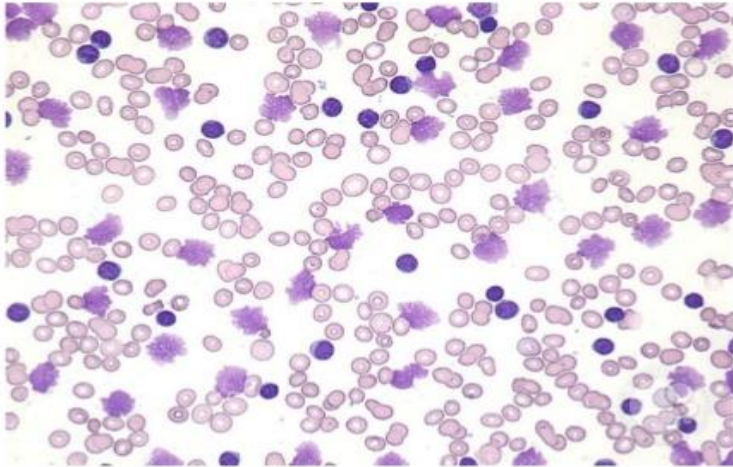
**Infecții cutanate, pneumonii polisegmentare**

# Diagnosticul

- AGS (leucocitoză cu limfocitoză, anemie, trombocitopenie, limfocitele mature, umbrele Gumprecht)
- Cercetarea măduvei oaselor prin aspirare și trepanobiopsie (infiltrare cu celule limfoide mature)
- Citometria de flux
- Imunohistochimia

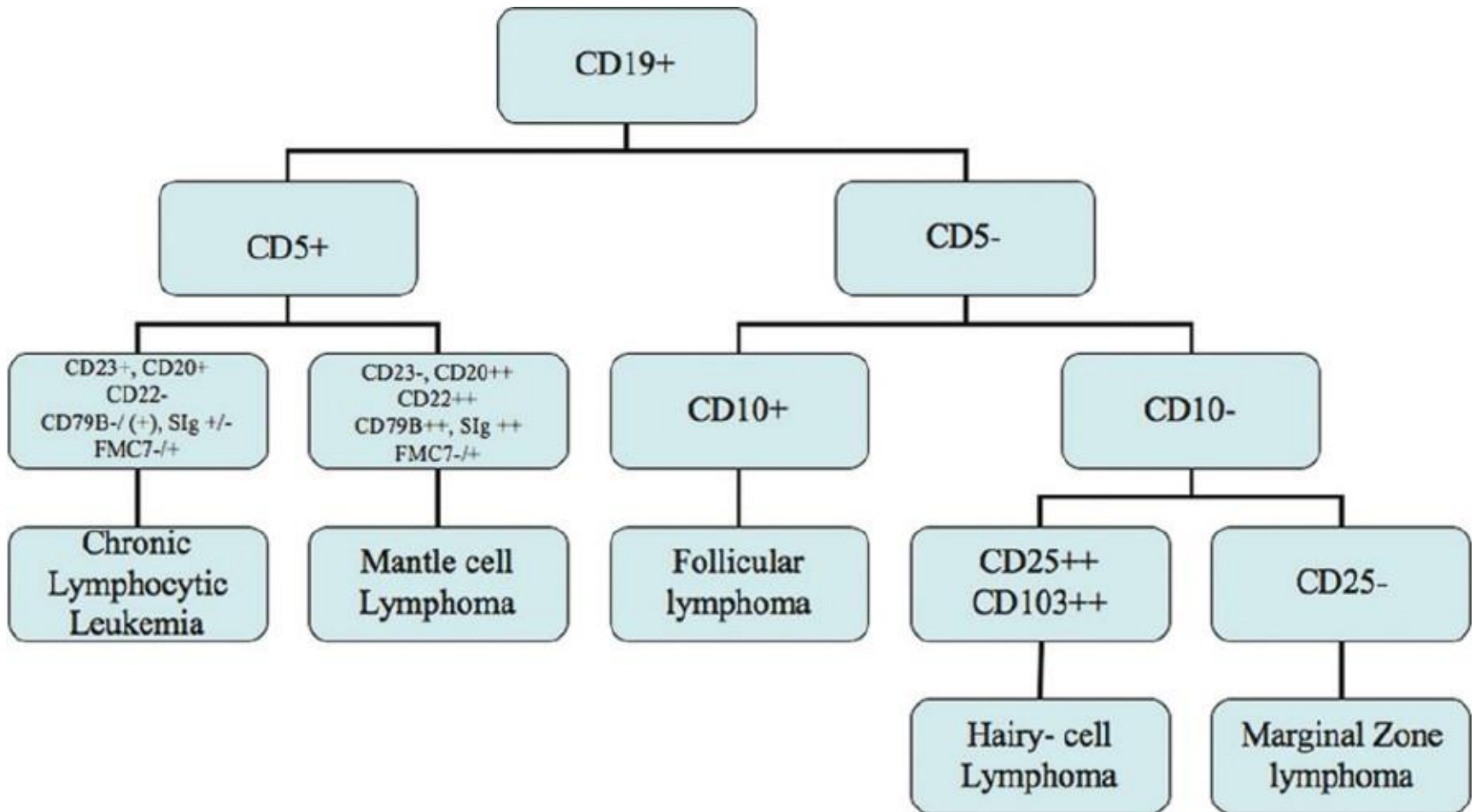
# Chronic Lymphocytic Leukemia

"Smudge cells" on blood smear



**Figure 1:** Immunophenotypic differentiation between CLL/SLL and mantle cell lymphoma.

# Imunohistochimia



# Tratamentul

- Chimioterapie (Clorambucil, Fludarabin, Ciclofosfamida....)
- Biologic (Ac monoclonali Rituximab anti CD20)
- Radioterapie
- Tratament simptomatic

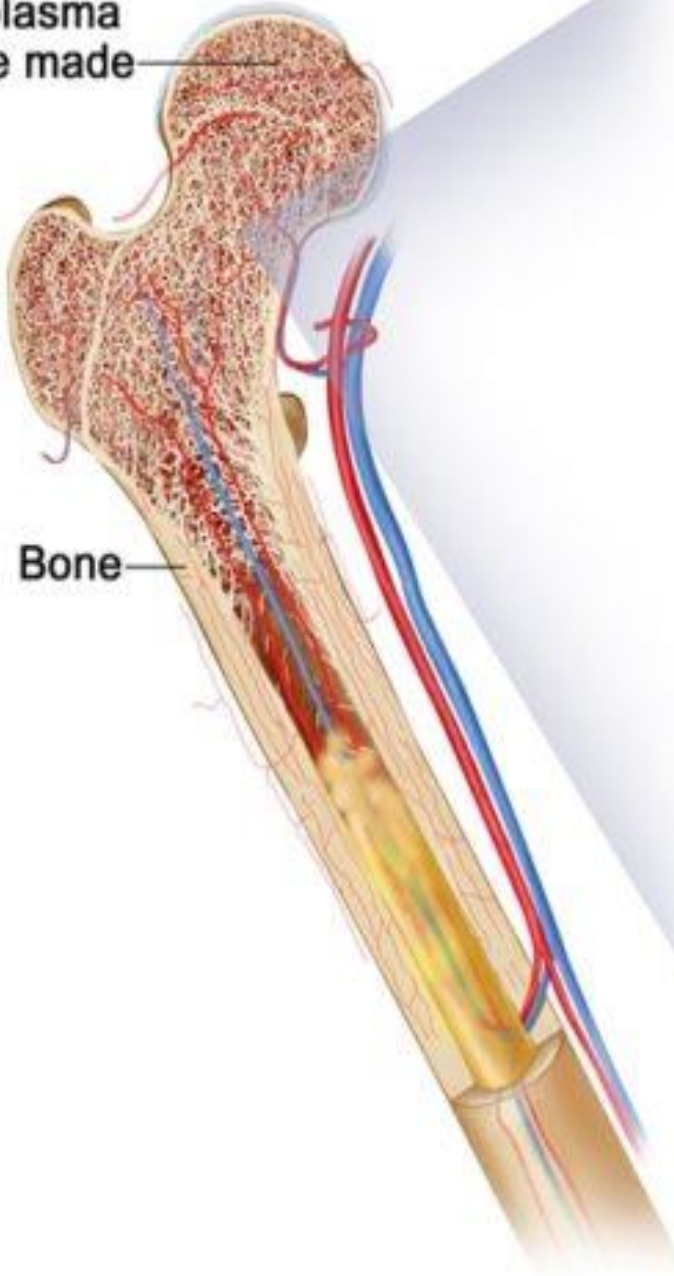
# Mielomul multiplu

- **Multiplu** – se malignizează celula plasmatică din măduva oaselor
- **Solitar** - se malignizează celula plasmatică extramedulară

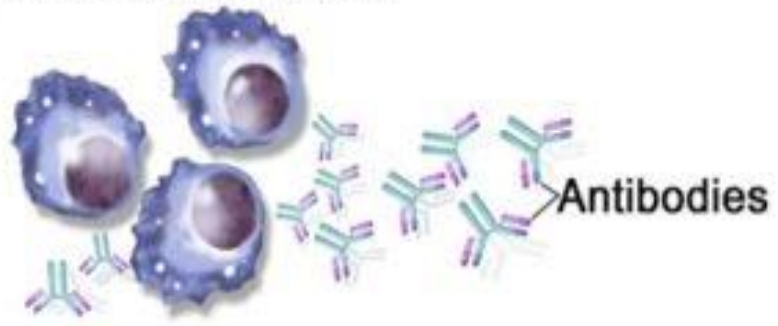
40-70 de ani



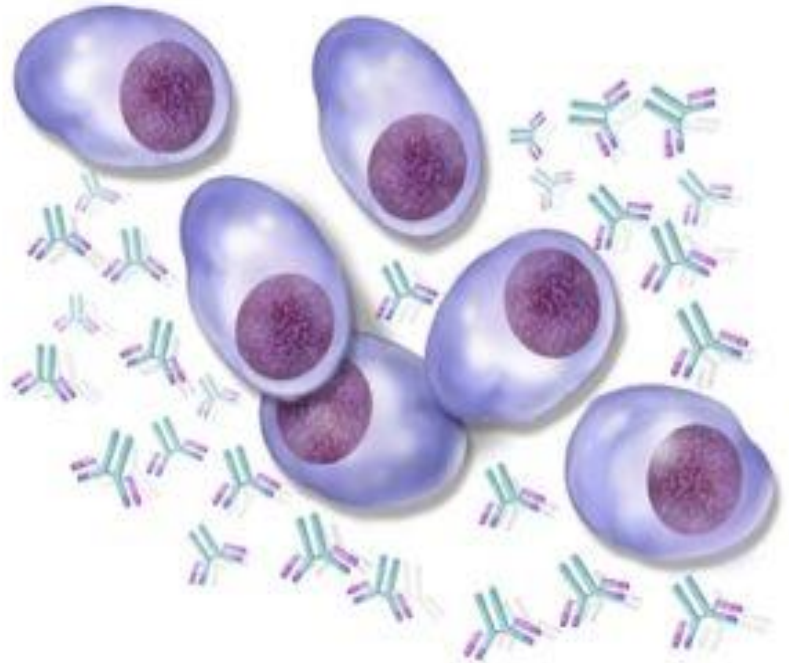
Red marrow  
where plasma  
cells are made



Normal plasma cells



Multiple myeloma cells (abnormal plasma cells)



- “ **A. Celulele Neoplastice proliferaza –**
1. Are loc infiltrarea măduvei oaselor - supresia hematopoiezei - rezultă pancitopenie ( anemie, leucopenie, trombocitopenie)
  2. Proliferarea celulelor neoplastice – hipersecreția factorului osteoclastactivator: ”
- osteoliza, hipercalcemia.

**B .Productia excesiva de anticorpi monoclonali sau lantul usor.**

---

1. Anticorpi nefuncționali- deficit de cei funcționali.
2. Crește viscozitatea sângelui-sindromul de hiperviscozitate.

# Tabloul clinic

- Sindromul osteomedular
- Sindromul patologiei proteice

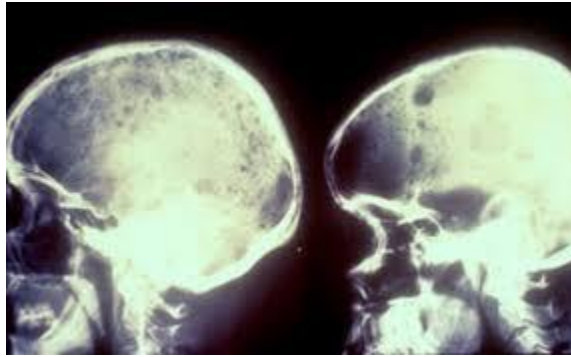
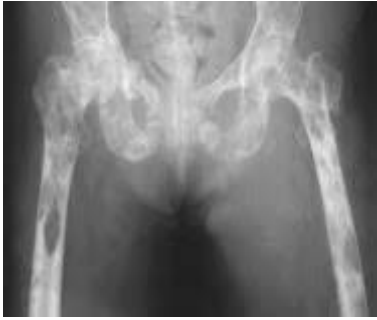
- Clasificarea :

In dependență de tipul de imunoglobuline pe care le secretă:

- 50% din MM- Ig **G**

- 25% din MM-Ig **A**

- Mielomul Bience Jones (lanțul ușor eliminat în urină) - aprox 20 % din MM



## MIELOMUL MULTIPLU

### MORFOPATOLOGIE

- amiloidoză renală (10-15%)
- leziuni tubulo-interstițiale
- atrofie tubulară
- cilindrii tubulari eozinofilici
- celule gigante multinucleate în peretele tubular
- infiltrate plasmocitare
- scleroză glomerulară nodulară

# Stadiile mielomului multiplu:

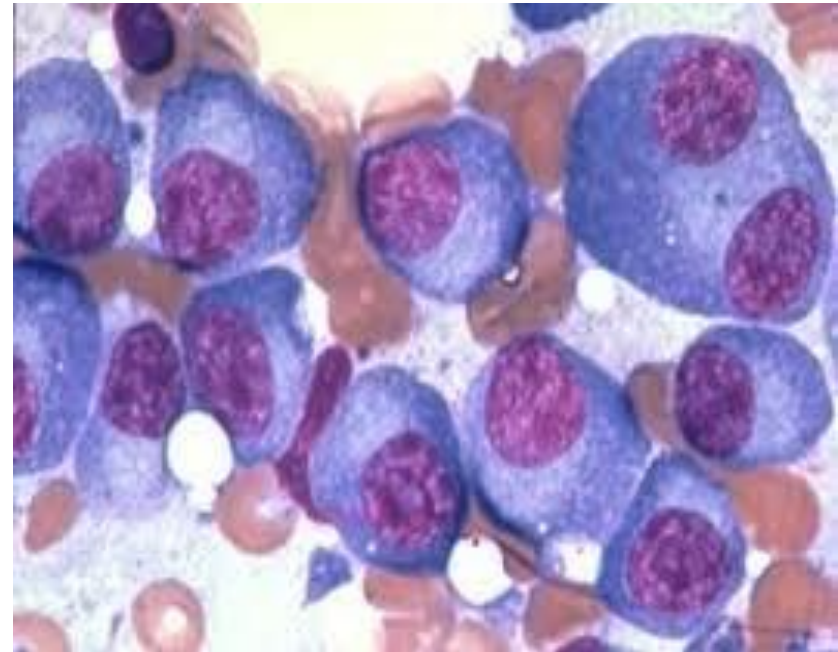
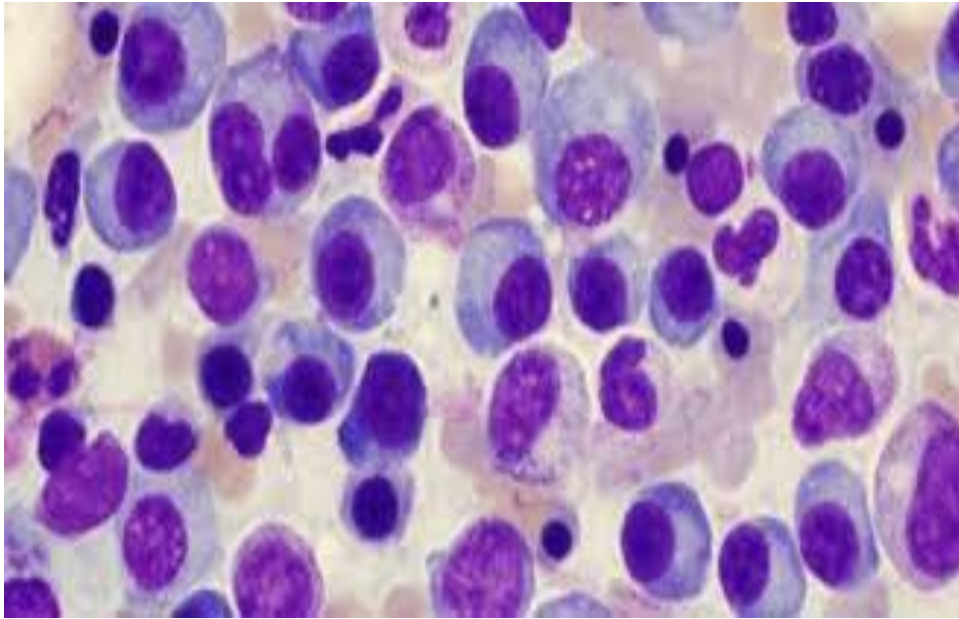
**Stadiul I:** HB > 100g /l

- concentrația normală a calciului in ser
- Radiologic structura normală a oaselor sau un focar solitar de afectare
- Nivel jos al componentului M: Ig G <50g/l, Ig A < 30g/l
- Bence –Jones in urină mai puțin de 4 g/zi.
- **Stadiul II:** indicii sunt intermediari stadiului I și III.
- **Stadiul III-** HB < 85 g/l
- Concentrația calciului in ser >12mg /100ml
- Proces osteodistructiv pronunțat
- Nivel înalt al componentului M: Ig G >70g/l, Ig A >50 g/l
- Bence –Jones in urina mai mult de 12 g/zi.

# Diagnosticul

- AGS (anemie, leuco- și trombocitopenie moderată, VSH crescut)
- Medulograma (>30% celule plasmaticice)
- Imunofenotiparea (CD38+, CD138 +)
- Cercetarea RX scheletului (osteoliză)
- Biochimia (Ca, ureea, creatinina, prot. Totală majorate)
- Spectrul imunoglobulinelor
- AGU (proteinurie Bence-Jones)

# Medulograma



# Tratament

- **Chimioterapie** (ciclofosfamide, melfalan, VAD...)
- **Terapie în țintă**
  - Inhibitori ai proteosomilor* - Bortezomib (Velcade), carfilzomib (Kyprolis), ixazomib
  - Anticorpi monoclonali* - Elotuzumab (Empliciti) și daratumumab (Darzalex)
  - Inhibitorii enzimelor histone deacetilazei (HDAC)* - Panobinostat (Farydak)
- **Imunoterapie**
  - Lenalidomide (Revlimid), pomalidomide (Pomalyst), thalidomide (Synovir, Thalomid)



# Tratament

- Steroizi (prednisolon, dexametason)
- Bisfosfonate (Bondronat, Bonefos, Acid Zolindronic)
- Radioterapie - dureri osoase, când ChT nu este efectivă
- Chirurgie – osteosinteza în fracturi, cimentarea vertebrelor, plăci de titan...
- Plasmafereză
- Transplant CSH
- Tratamentul complicațiilor

# Boala Waldenstrom

- Este rar întâlnită
- Leucocitele maligne produc proteine care se acumulează și duc la hiperviscozitatea sanguină cu complicațiile respective.
- Este considerată un subtip al LNH (limfom limfoplasmocitar).
- Celulele macroglobulinemiei Waldenstrom continue să producă Ac. Imunoglobulina M (IgM) se acumulează în sânge, perturbând circulația.

# Tabloul clinic

- Sângerări (peteșii, echimoze, epistaxis, gingivoragii...)
- Astenie
- Scădere ponderală
- Febră
- Cefalee
- Palpitații cardiace
- Scăderea acuității vizuale
- Stări de confuzie

# Diagnosticul

- **AGS:** Pancitopenie moderată
- **Biochimia:** hiperproteinemie, ureea, creatinina
- **Spectrul IG:** IgM
- **Medulograma:** infiltrare cu celule limfoide
- **Imagistica:** USG, CT, PET/CT.

# Tratamentul

- **Chimioterapie** (clorambucil, ciclofosfamidă,...)
- **Terapia țintită** (Rituximab)
- **Transplant de celulă stem hematopoietică**
- **Plasmafereză curativă**