

***VASILE MUSTEAȚĂ, dr.șt.med.,
conferențiar universitar;
Disciplina Hematologie,
U.S.M.F. “N. Testemițanu”***



LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ POLICITEMIA VERA

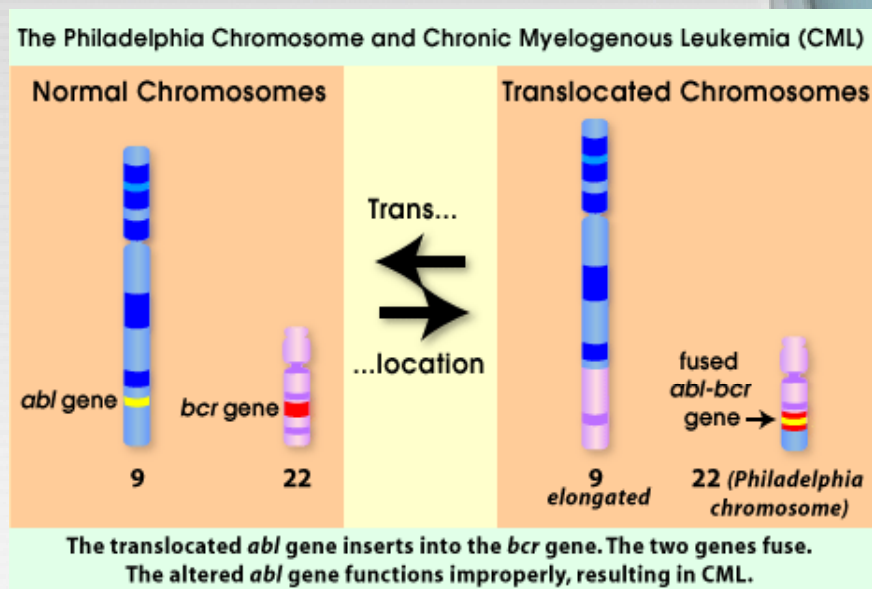
CHIȘINĂU - 2020

Leucemia mieloidă cronică (LMC) prezintă un proces tumoral clonal al sistemului hematopoietic, constituind 15 – 20% din toate leucemiile la adulți și fiind una dintre cele mai grave și invalidizante patologii umane.

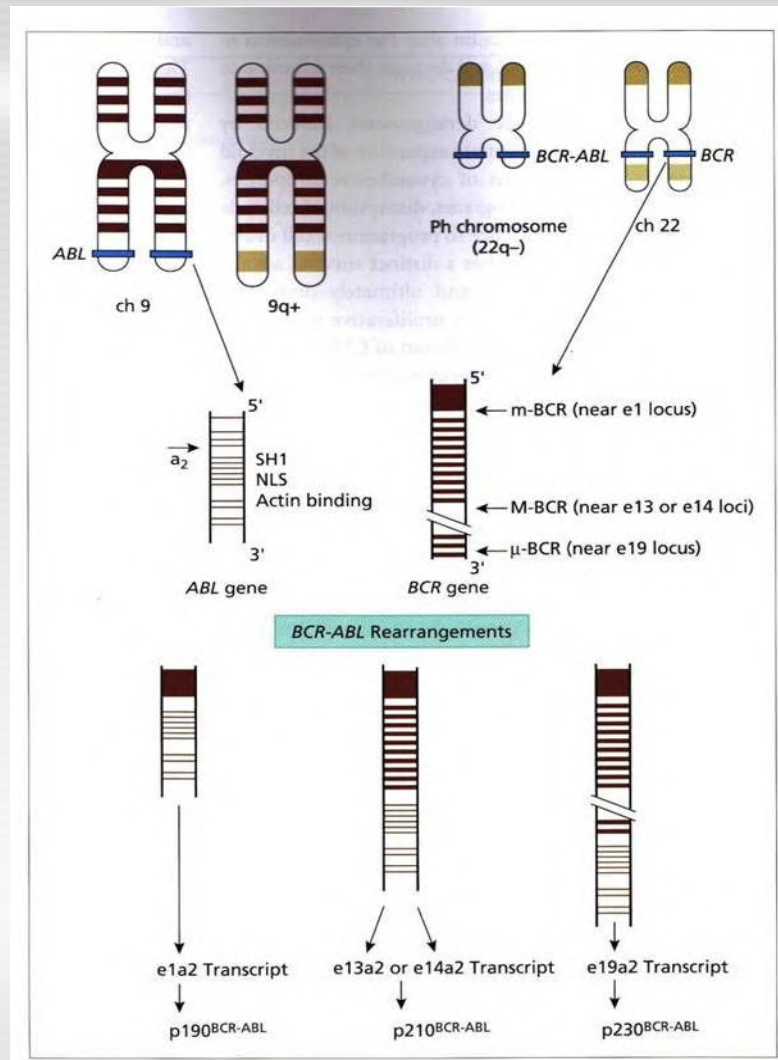
Morbiditatea prin LMC crește cu vîrstă, cu incidența maximă cuprinsă între 25 – 50 ani, ce denotă afectarea preponderent a persoanelor apte de muncă. Morbiditatea prin LMC variază între 0,6 – 2,0 cazuri la 100000 de populație. Aproximativ 4600 cazuri noi de LMC au fost diagnosticate în anul 2004 în SUA, și în 1570 cazuri a survenit decesul din cauza progresării procesului leucemic.

Patologia se caracterizează în special prin multiplicarea necontrolată a celulelor seriei mieloide, cu creșterea masei granulocitare totale și a celei circulante.

CROMOZOMUL PHILADELPHIA – MARCHERUL CITOGENETIC SPECIFIC AL LEUCEMIEI MIELOIDE CRONICE



Translocația $t(9; 22)$, sau cromozomul Philadelphia se evidențiază în celulele medulare în diviziune și constituie markerul citogenetic al bolii, asigurând un diagnostic cert și contribuind la evaluarea rezultatelor tratamentului.



Identificarea genei de fuziune BCR/ABL și a proteinei himerice p210 cu activitatea tirozinkinazică conturează LMC la nivel molecular.

Cauza LMC nu este bine cunoscută, ce induce dificultăți de screening în această oncopatologie. Iradierea (în special în doze mari) se consideră un factor etiologic favorizant. Argumentele sunt de ordin statistic: incidența crescută la personalul medical din radioterapie / radiologie care au activat fără protecție adecvată, la pacienții tratați cu radioterapie și în populația din Hiroshima și Nagasaki după explozia bombei atomice .

Sunt identificate 3 stadii clinico-evolutive ale LMC: cronică, de accelerare și acută. În faza cronică oncopatologia respectivă este asimptomatică în 15 – 40% de cazuri, fiind depistată ocazional prin analiza generală a sîngelui (leucocitoză, devierea leucogramei în stînga) și ultrasonografia abdominală (splenomegalie), ce explică diagnosticarea ei preponderent tardivă.

Stadiile clinice ale leucemiei granulocitare cronice

<i>În trecut</i>	<i>În prezent</i>
Stadiul inițial	
Stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate	Faza cronică
Stadiul preterminal (preblastice)	Faza de accelerare
Stadiul terminal (criză blastice)	Faza acută

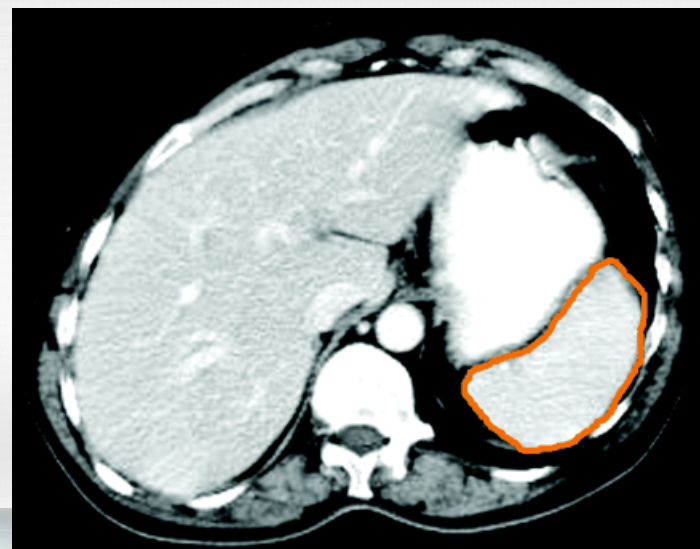
SPLENOMEGALIA ÎN LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ:



Examenul clinic



Ultrasonografia abdominală



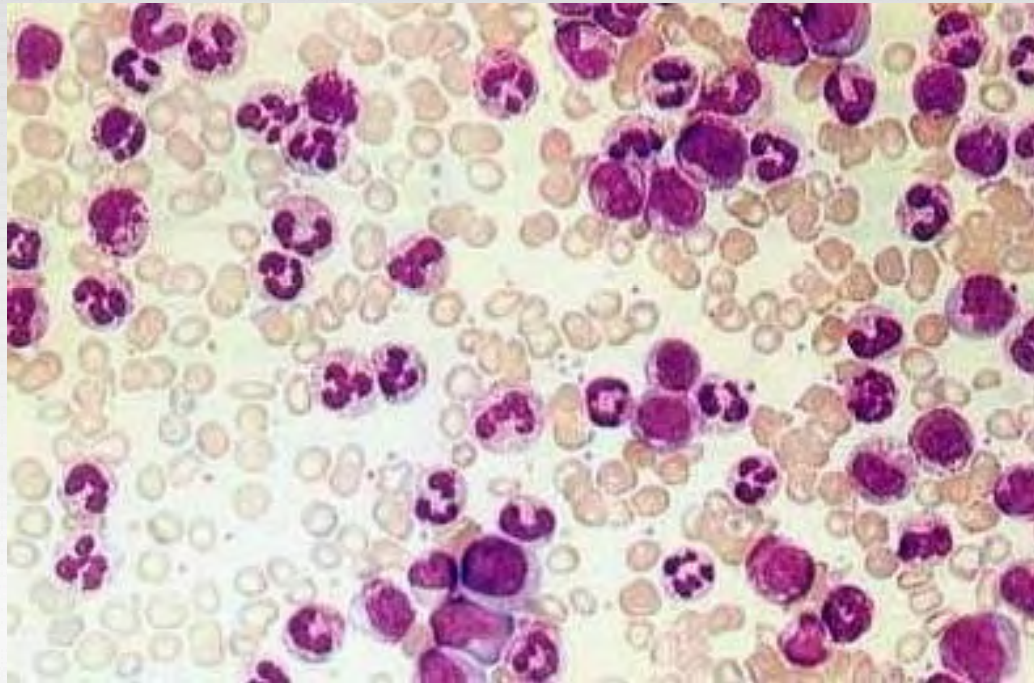
Computer-tomografia abdomenului

ANALIZA GENERALĂ A SÂNGELUI:

Leucemie granulocitară cronică

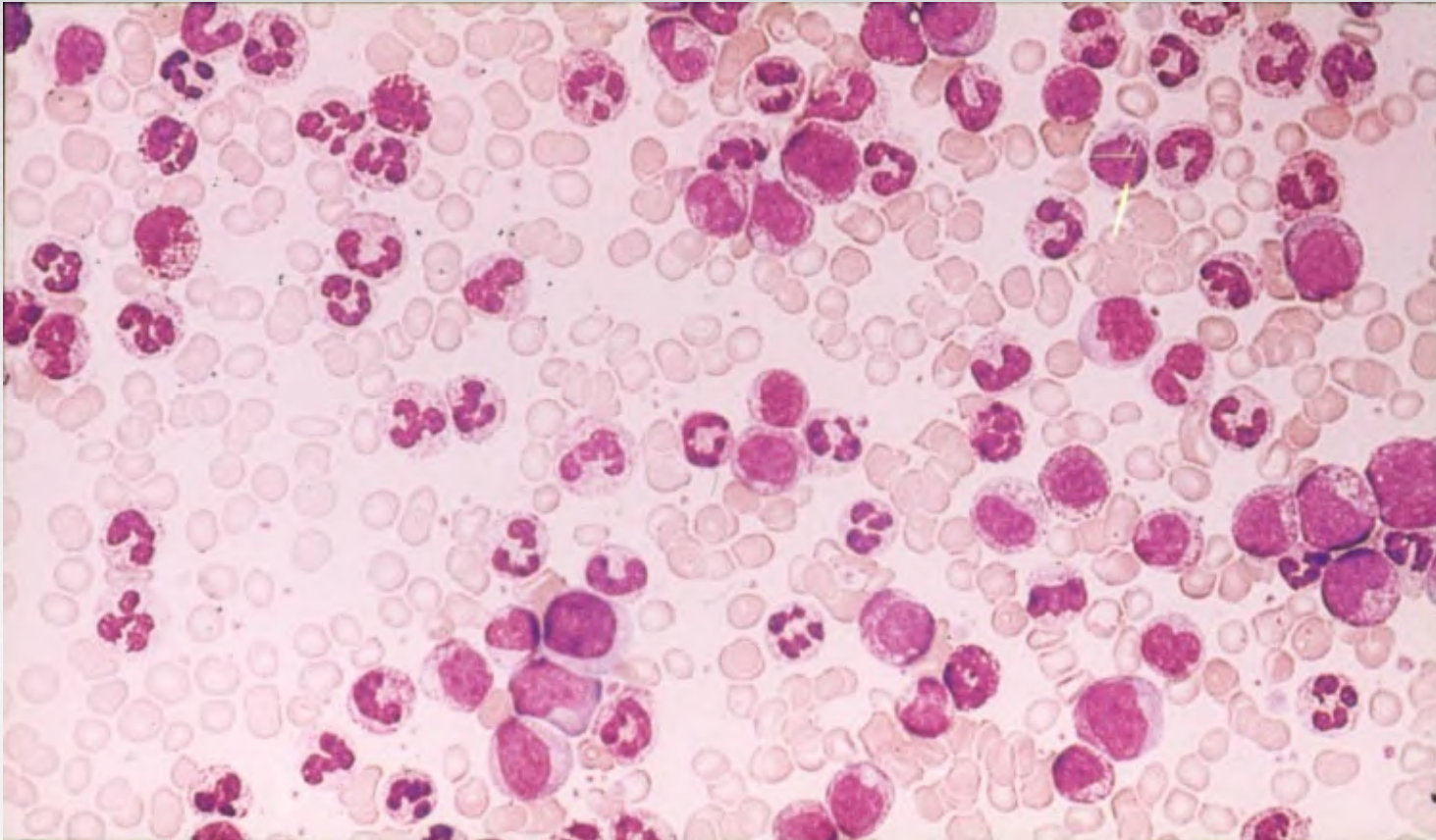
Hemoglobina (g/l)	145,0	130	140
Eritrocite ($10^{12}/l$)	5,3	4,0	4,2
Leucocite ($10^9/l$)	12,0	52,0	220,0
Celule blastice (%)	—	5	2
Promielocite (%)	—	—	3
Mielocite (%)	6	10	24
Metamielocite (%)	1	2	6
Nesegmentate (%)	—	8	15
Segmentate (%)	45	58	45
Eozinofile (%)	2	—	1
Bazofile (%)	3	1	—
Limfocite (%)	26	15	1
Monocite (%)	17	1	—
Trombocite ($10^9/l$)	340,0	320,0	252,0
VSH (mm/oră)	5	30	3

***FROTIUL SANGVIN ÎN FAZA CRONICĂ
A LEUCEMIEI MIELOIDE CRONICE***



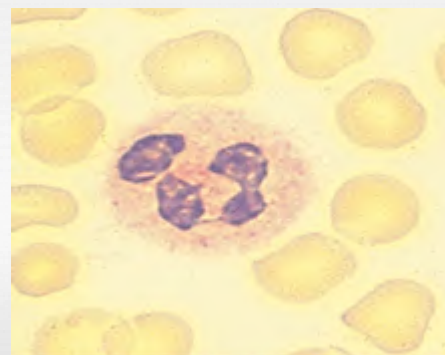
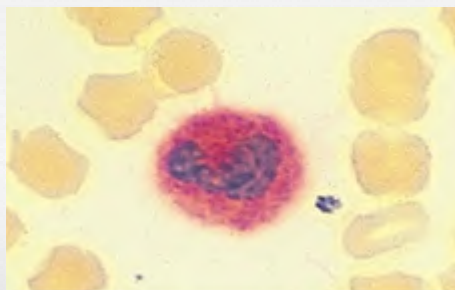
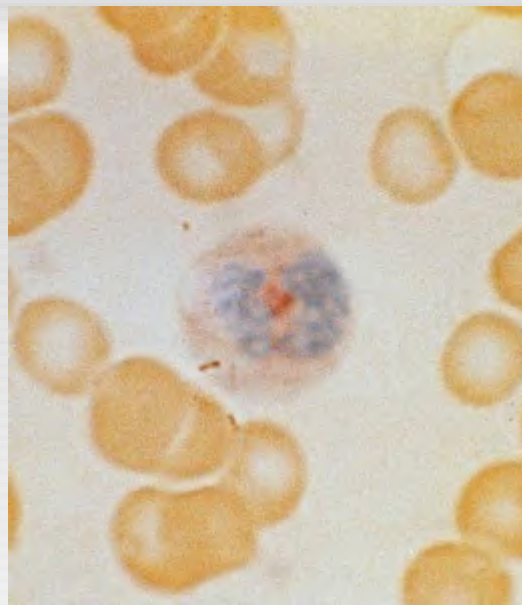
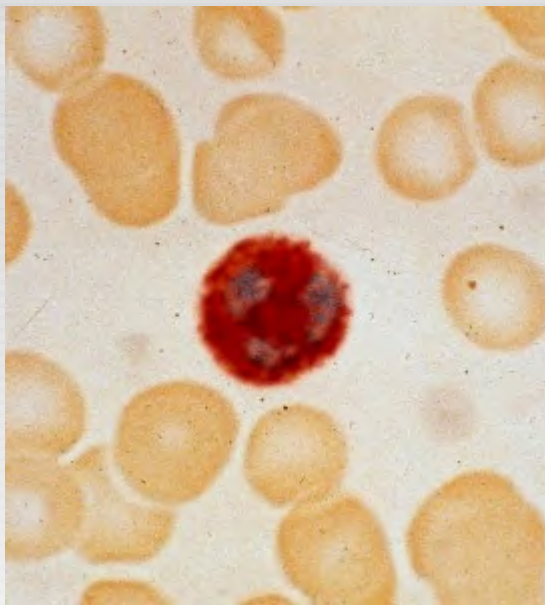
Colorația May-Giemsa, x 200

**FROTIUL SANGVIN ÎN FAZA CRONICĂ
A LEUCEMIEI MIELOIDE CRONICE**



Colorația May-Giemsa, x 300

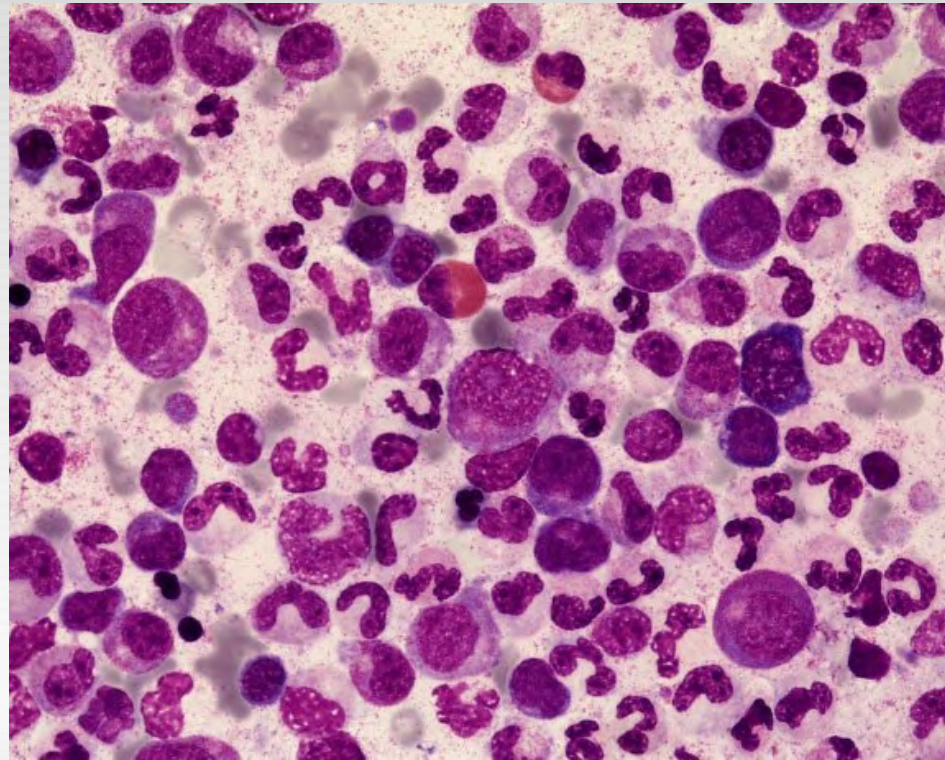
FROTIUL SANGVIN: REACȚIA LA FOSFATAZA ALCALINĂ ÎN NEUTROFILE



Reacția leucemoidă de tip mieloid

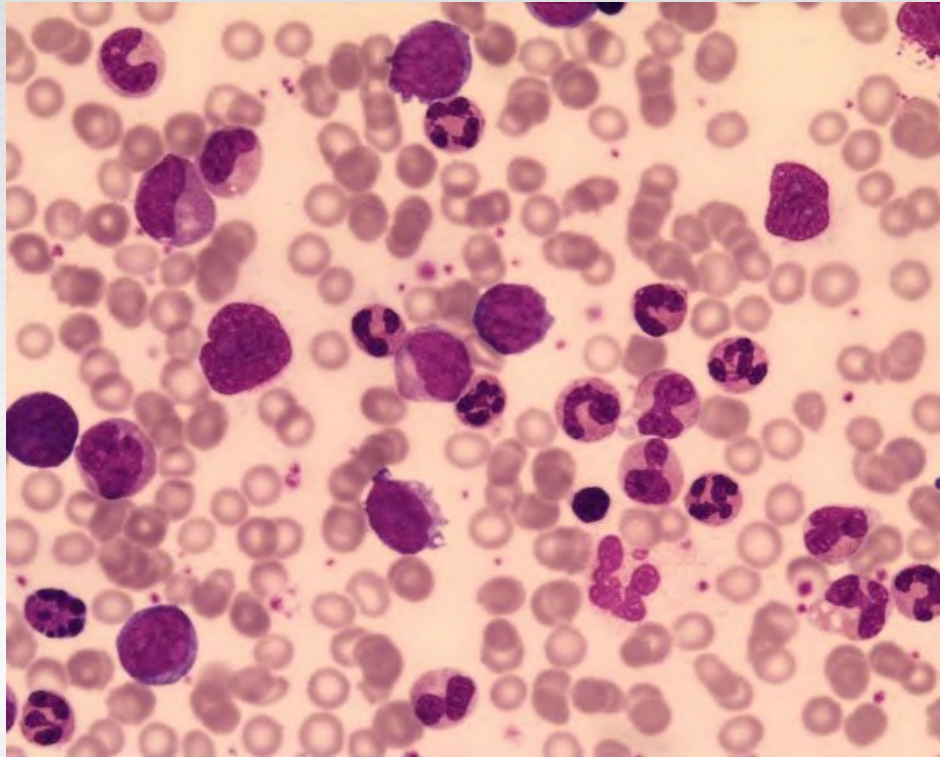
Leucemia mieloidă cronică

**FROTIUL MEDULAR ÎN FAZA CRONICĂ
A LEUCEMIEI MIELOIDE CRONICE**



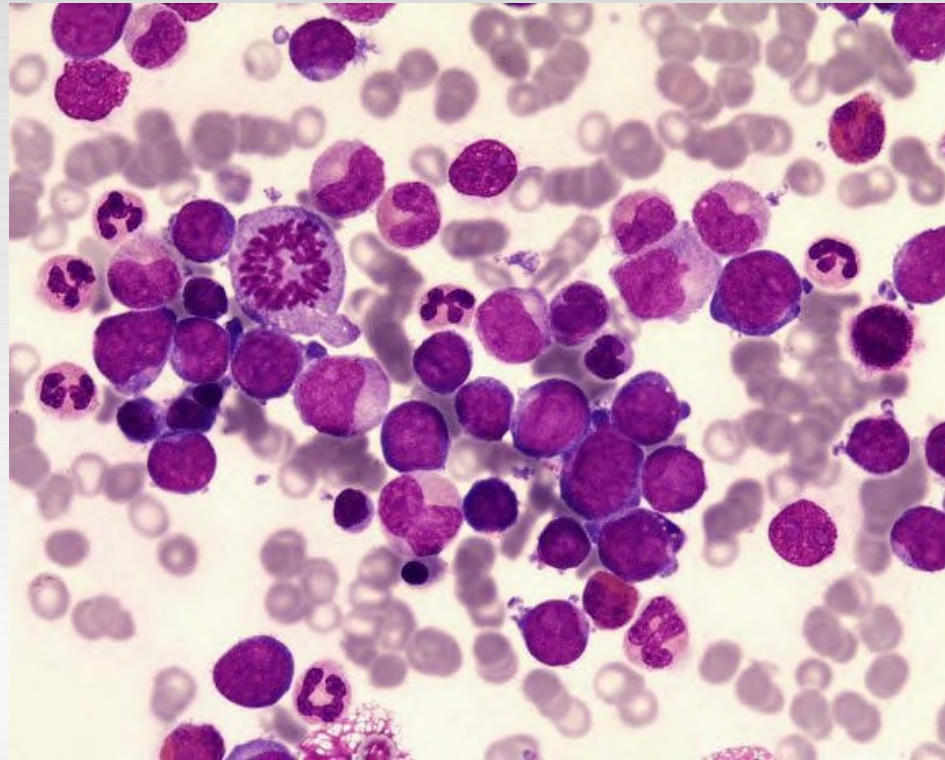
Colorația May-Giemsa, x 300

**FROTIUL SANGVIN ÎN FAZA ACUTĂ
A LEUCEMIEI MIELOIDE CRONICE**



Colorația May-Giemsa, x 300

***FROTIUL MEDULAR ÎN FAZA ACUTĂ
A LEUCEMIEI MIELOIDE CRONICE***



Colorația May-Giemsa, x 300

**Criteriile de diagnostic diferențial
al leucemiei granulocitare cronice
și reacțiilor leucemoide**

<i>Indicele</i>	<i>Leucemie granulocitară cronică</i>	<i>Reacție leucemoidă</i>
Starea generală a pacientului	Satisfăcătoare	Corespunde gravității bolii de bază
Asocierea eozinofilo- bazofilică	Este	Lipsește
Fosfataza alcalină în neutrofile	Redusă	Sporită
Cromosomul Ph	Pozitiv	Negativ

PRINCIPIILE DE TRATAMENT MEDICAMENTOS ÎN LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ

- Tratamentul LMC poate fi efectuat atât în condiții de ambulatoriu și de staționar de zi, cât și în staționarul specializat de hematologie, fapt care depinde de faza clinico-evolutivă a bolii și de prezența complicațiilor.
- Luînd în considerație concepția clonală de patogenie a hemoblastozelor, ca tratament de elecțiune a LMC se consideră chimio- sau / și imunoterapia, urmate de transplant medular alogeneic în cazurile de ineficacitatea lor.
- Scopurile principale ale tratamentului LMC înrolează reducerea proliferării celulelor mieleide și micșorarea dimensiunilor splinei, obținerea remisiunii clinico-hematologice complete, remisiunii citogenetice majore sau complete, remisiunii moleculare majore sau complete, prevenirea recidivelor, reabilitarea fizică a bolnavilor și reîncadrarea lor în viața socială.
- *La 1 etapă*, în scopul reducerii proliferării mieleide și al micșorării dimensiunilor splinei, se utilizează următoarele opțiuni curative, în funcție de faza LMC:
 - Faza cronică precoce: MChT cu Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămîină; MChT „de țintă” cu Imatinibum– 400 mg/zi, Nilotinibum – 600 mg/zi, Dasatinibum – 100 mg/zi, Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi (după posibilități). Faza cronică tardivă: MChT cu Busulfanum – 4–6 mg/zi; MChT cu Hydroxicarbamidum – 2–4 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum 400 mg/zi ; MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma linie) sau 800 mg/zi, Dasatinibum – 100 mg/zi, Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi (după posibilități).
 - Faza de accelerare: PChT cu Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Hydroxicarbamidum – 2 g/zi sau Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Busulfanum – 4–6 mg/zi; MChT cu Cytarabinum – 20 mg/m²/zi 14–21 zile; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi.
 - Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în funcție de tipul morfologic al crizei blastice; MChT „de țintă” cu Imatinibum– 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi. hematologic, citogenetic și molecular, respectiv peste 3, 12 și peste 18 luni .

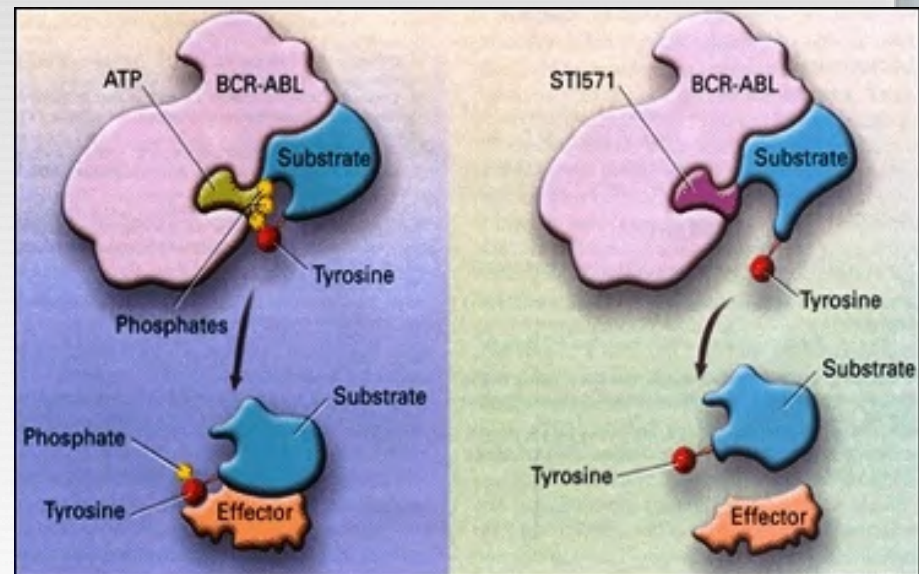
PRINCIPIILE DE TRATAMENT MEDICAMENTOS ÎN LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ

- **La a 2-a etapă de tratament, pentru obținerea remisiunii clinico-hematologice complete și a remisiunii citogenetice majore sau complete, se recurge la:**
 - Faza cronică, inclusiv obținută în rezultatul transformării după tratament din faza de accelerare și acută: *IFN α -2b* – 5 000 000 UI/m² zilnic; *IFN α -2b* – 5 000 000 UI/m² zilnic + Cytarabinum – 20 mg/m²/zi (10 zile lunar); MChT „de țintă” cu Imatinibum– 400 mg/zi; MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma linie) sau 800 mg/zi, Dasatinibum – 100 mg/zi, Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum sau Dasatinibum).
 - Faza de accelerare: *IFN α -2b* 5 000 000 UI/m² zilnic + Cytarabinum 20 mg/m²/zi (10 zile lunar); MChT „de țintă” cu Imatinibum– 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi.
 - Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în funcție de tipul morfologic al crizei blastice; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi.
- **La a 3-a etapă, în scopul profilaxiei recidivării procesului leucemic, se aplică:**
 - Terapia de întreținere cu *IFN α -2b* – 5 000 000 UI/m² zilnic.
 - MChT de întreținere cu Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămână sau Hydroxycarbamidum – 0,5–1 g zilnic / peste o zi în faza cronică a LMC în cazurile de medicație axată numai pe obținerea răspunsului clinico-hematologic.
 - PChT de reinducție cu Hydroxycarbamidum – 0,5–1 g/zi + Cytarabinum – 10–20 mg/m²/zi pentru o perioadă de 10 zile ale fiecărei luni, în fazele cronică și de accelerare ale LMC.
 - MChT „de țintă” cu Imatinibum– 400–800 mg/zi în funcție de faza LMC.
 - MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600–800 mg/zi, Dasatinibum – 100–140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi în funcție de faza LMC.
 - PChT de reinducție conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în faza acută a LMC.
- **Transplantul medular alogeneic poate fi efectuat în toate fazele LMC în cazurile de ineficacitate a chimio- și a imunoterapiei și în prezența donatorului HLA-compatibil (la moment nu este accesibil în Republica Moldova). După medicația cu Imatinibum, transplantul medular alogeneic trebuie să fie considerat ca opțiune curativă de elecțiune în lipsa răspunsului complet hematologic, citogenetic și molecular, respectiv peste 3, 12 și peste 18 luni.**

GLIVEC® - imatinib mesylate



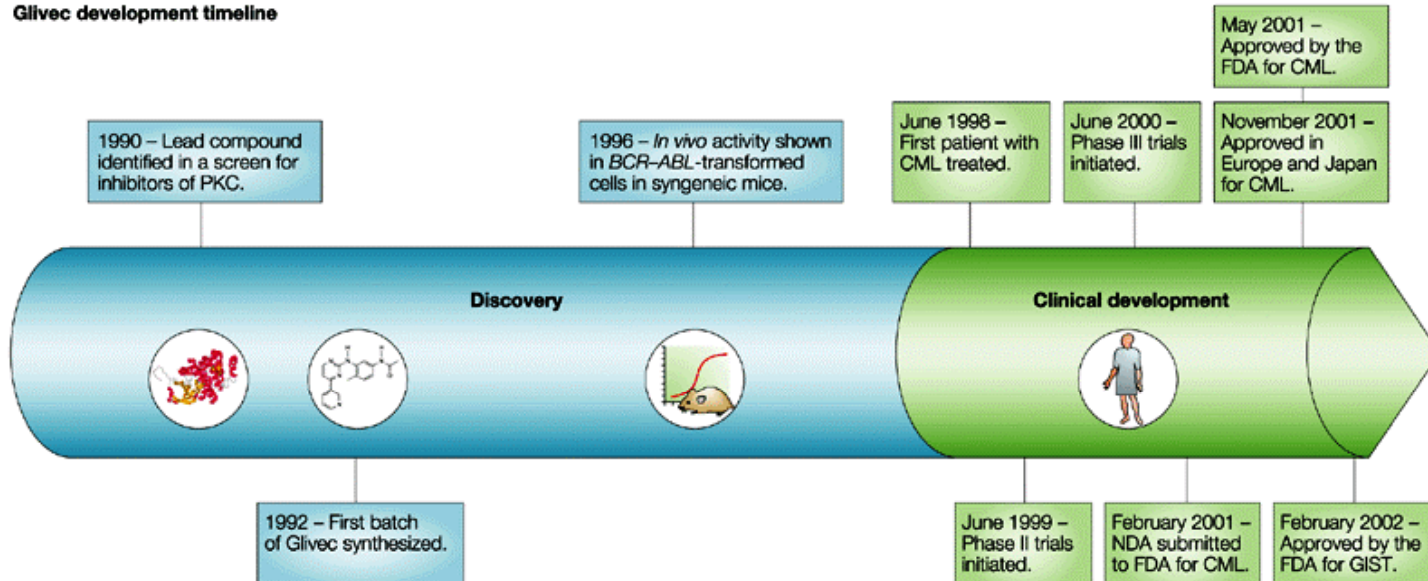
**Forma
farmaceutică**



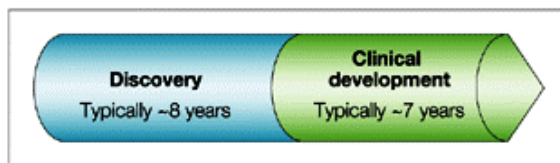
**Mecanismul de
acțiune**

ETAPELE DE ELABORARE A MEDICAMENTULUI GLIVEC®

Glivec development timeline



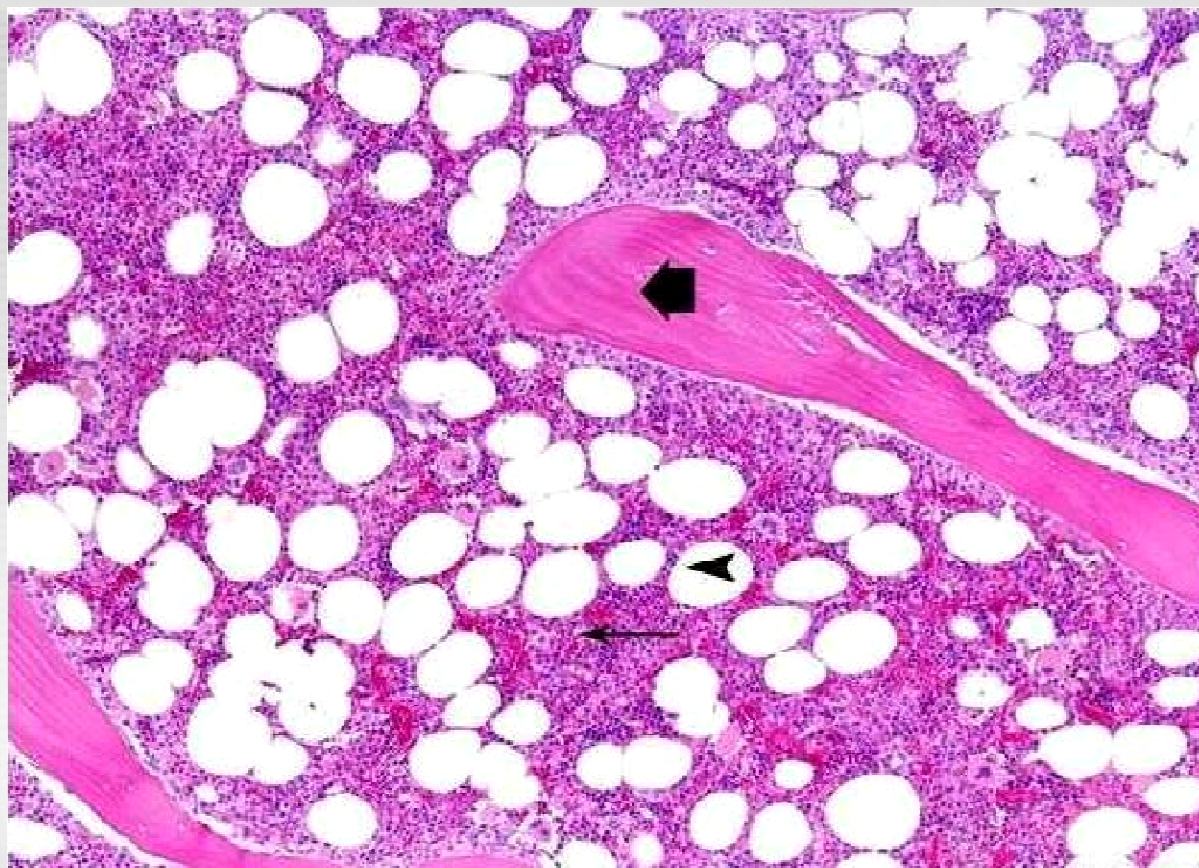
Typical development timeline



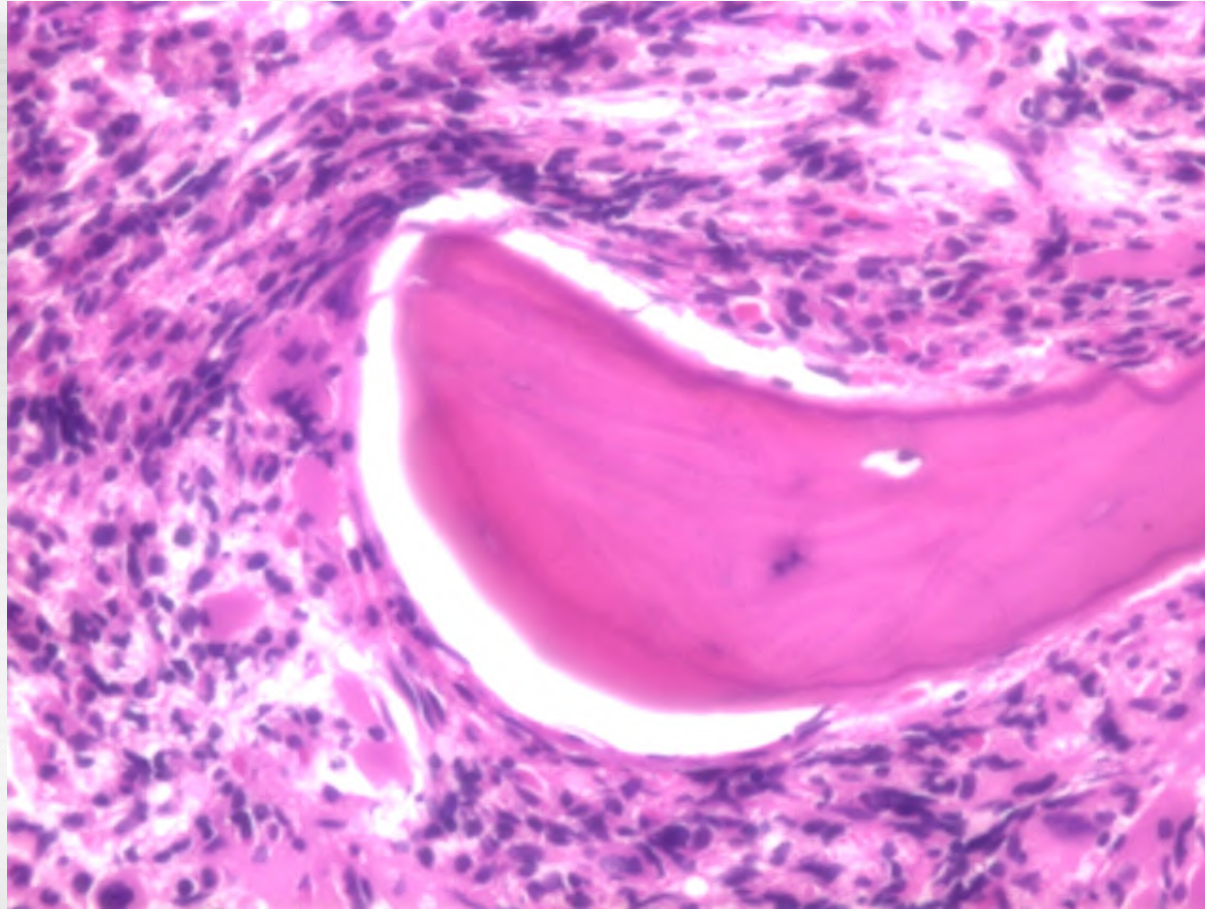
CRITERIILE DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

- **Remisiunea clinico-hematologică completă:** Regresia splenomegaliei, absența granulocitelor imature, numărul leucocitar $< 10 \times 10^9/L$, bazofile $< 5\%$, numărul trombocitar $< 450 \times 10^9/L$ în AGS.
- **Răspunsul citogenetic minimal:** 66 – 95% de metafaze ale măduvei osoase pozitive la Ph-cromozom.
- **Răspunsul citogenetic minor:** 36 – 65% de metafaze ale măduvei osoase pozitive la Ph-cromozom.
- **Răspunsul citogenetic major (parțial):** 1 – 35% de metafaze ale măduvei osoase pozitive la Ph-cromozom.
- **Răspunsul citogenetic complet:** absența metafazelor pozitive la Ph-cromozom în măduva osoasă.
- **Răspunsul molecular major (optim):** transcriptele genei de fuziune BCR/ABL $\leq 0,1\%$ (IS).
- **Răspunsul molecular complet:** transcriptele nedectabile ale genei de fuziune BCR/ABL în 2 probe consecutive ale sîngelui.

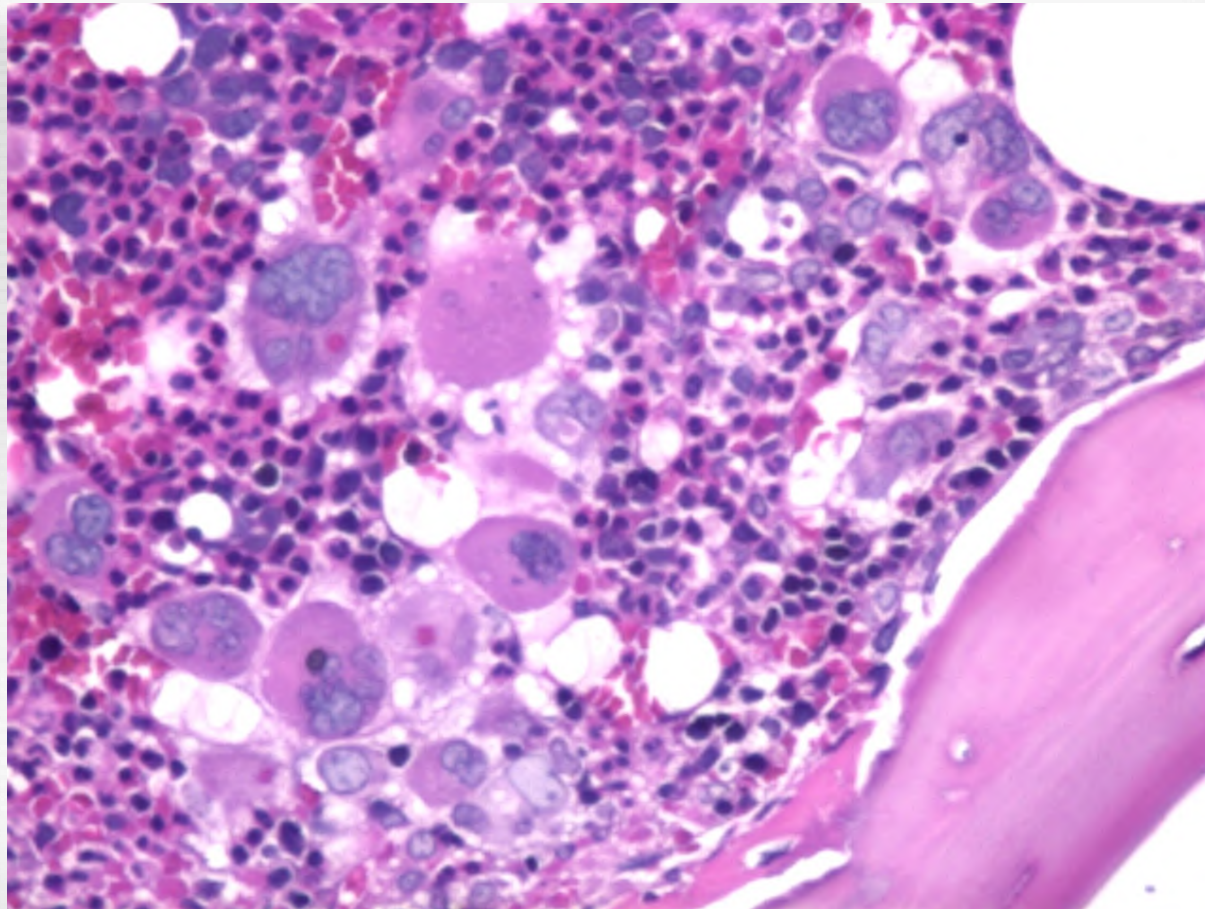
**TREPANOBIOPSIA MĂDUVEI OSOASE:
TABLOUL HISTOLOGIC MEDULAR NORMAL**



**TREPANBIOPSIA MĂDUVEI OSOASE:
TABLOUL HISTOLOGIC ÎN MIELOFIBROZA IDIOPATICĂ**



**TREPANBIOPSIA MĂDUVEI OȘOASE:
TABLOUL HISTOLOGIC ÎN MIELOFIBROZA IDIOPATICĂ**



CRITERIILE DIAGNOSTICE ÎN MIELOFIBROZA IDIOPATICĂ

(VARDIMAN et al., BLOOD, 30 JULY 2009 VOLUME 114, NUMBER 5)

Diagnosis requires meeting all 3 major criteria and 2 minor criteria

Criteria majore:

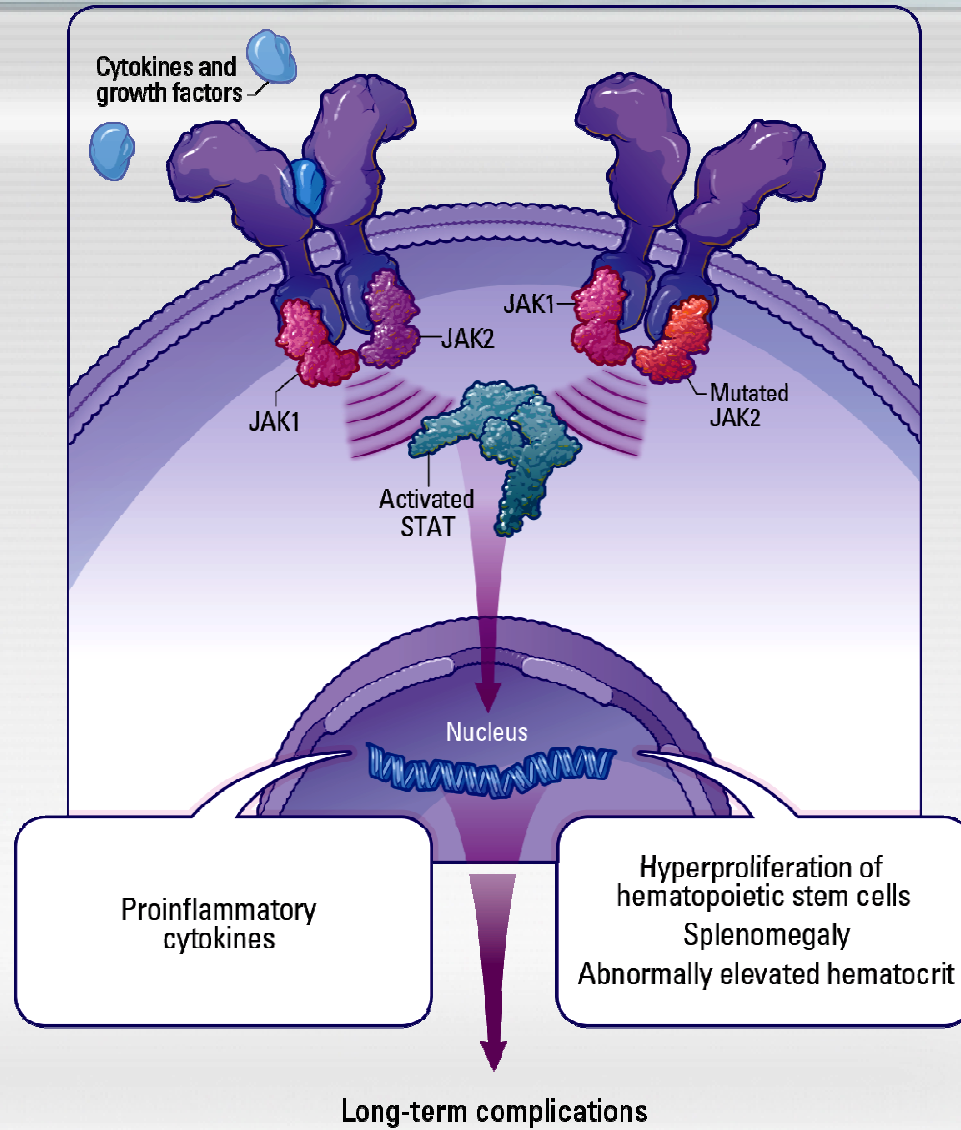
- 1. Presence of megakaryocyte proliferation and atypia,* usually accompanied by either reticulin or collagen fibrosis,
or,
in the absence of significant reticulin fibrosis, the megakaryocyte changes must be accompanied by an increased bone marrow cellularity characterized by granulocytic proliferation and often decreased erythropoiesis (ie, prefibrotic cellular-phase disease)**
- 2. Not meeting WHO criteria for polycythemia vera,† *BCR-ABL1*-positive chronic myelogenous leukemia,‡ myelodysplastic syndrome,§ or other myeloid disorders**
- 3. Demonstration of *JAK2 V617F* or other clonal marker (eg, *MPLW515K/L*),
or,
in the absence of the above clonal markers, no evidence that bone marrow fibrosis is secondary to infection, autoimmune disorder or other chronic inflammatory condition, hairy cell leukemia or other lymphoid neoplasm, metastatic malignancy, or toxic (chronic) myelopathies**

Criteria minore:

- 1. Leukoerythroblastosis ¶**
- 2. Increase in serum lactate dehydrogenase level ¶**
- 3. Anemia ¶**
- 4. Palpable splenomegaly ¶**

*Small to large megakaryocytes with an aberrant nuclear/cytoplasmic ratio and hyperchromatic, bulbous, or irregularly folded nuclei and dense clustering. †Requires the failure of iron replacement therapy to increase hemoglobin level to the polycythemia vera range in the presence of decreased serum ferritin. Exclusion of polycythemia vera is based on hemoglobin and hematocrit levels. Red cell mass measurement is not required. ‡Requires the absence of *BCR-ABL1*. §Requires the absence of dyserythropoiesis and dysgranulopoiesis. It should be noted that patients with conditions associated with reactive myelofibrosis are not immune to primary myelofibrosis, and the diagnosis should be considered in such cases if other criteria are met. ¶Degree of abnormality could be borderline or marked.

PATOGENIA POLICITEMIEI VERA



JAK - Janus-associated kinase; STAT - signal transducer and activator of transcription

Clasificarea clinică a eritremiei

<i>Stadiul</i>	<i>Denumirea</i>
I	Stadiul inițial sau pletora moderată
II	Stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate sau stadiul eritremic propriu-zis
II-A	Fără metaplazie mieloidă a splinei
II-B	Cu metaplazie mieloidă a splinei
III	Stadiul anemic sau stadiul transformărilor hematologice ale eritremiei

**TABLOUL CLINIC AL POLICITEMIEI VERA:
SINDROMUL PLETORIC**



**TABLOUL CLINIC AL POLICITEMIEI VERA:
COMPLICAȚIILE TROMBOTICO-VASCULARE**



ANALIZA GENERALĂ A SÂNGELUI:

Policitemia vera (Eritremie)

Hemoglobina (g/l)	200,6
Eritrocite ($10^{12}/l$)	6,3
Leucocite ($10^9/l$)	17,4
Nesegmentate (%)	—
Segmentate (%)	63
Eozinofile (%)	6
Bazofile (%)	1
Limfocite (%)	27
Monocite (%)	3
Trombocite ($10^9/l$)	492
VSH (mm/oră)	1

**2016 WORLD HEALTH ORGANIZATION DIAGNOSTIC CRITERIA
FOR POLYCYTHEMIA VERA**

Major criteria:

**1. Hemoglobin > 16.5 g/dL(men), Hemoglobin > 16.0 g/dL (women)
or
Hematocrit > 49% (men), Hematocrit > 48% (women)
or
Increased red cell mass (RCM)**

**2. BM biopsy showing hypercellularity for age with trilineage
growth
(panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic and
megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature
megakaryocytes (differences in size)**

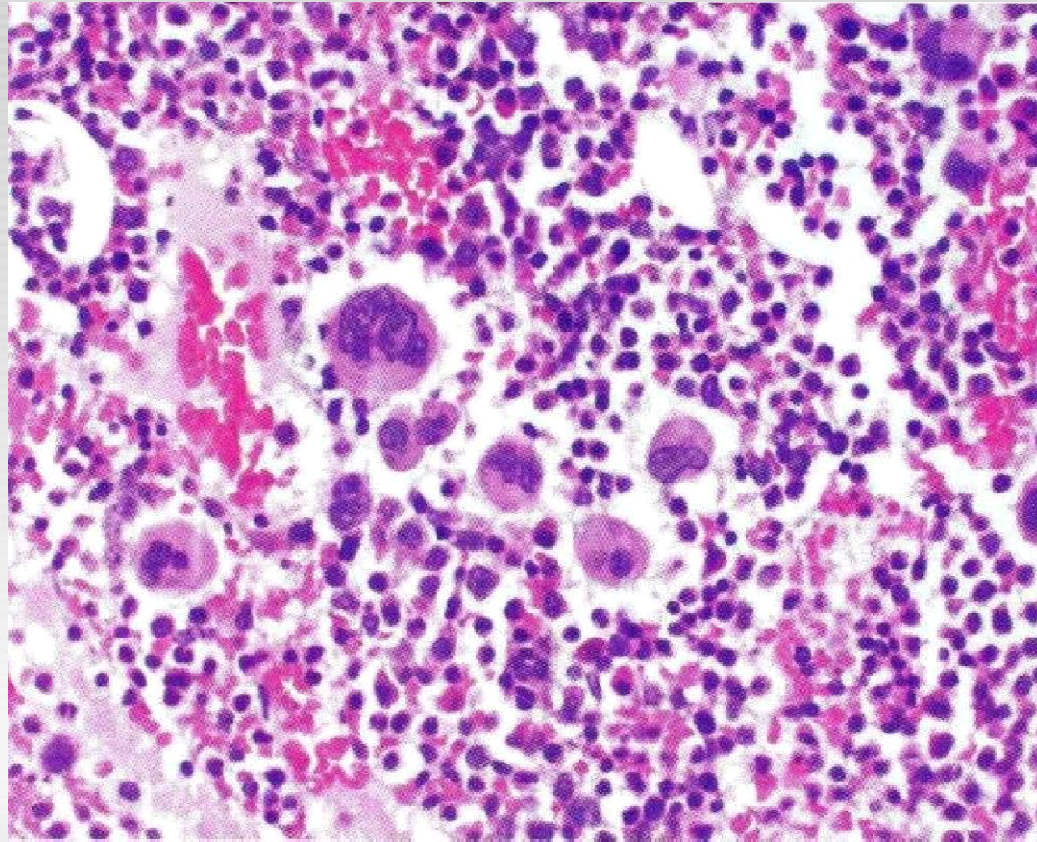
3. Presence of JAK2 or JAK2 exon 12 mutation

Minor criteria:

Subnormal serum erythropoietin level

**Diagnosis of PV requires meeting either all 3 major criteria, or the
first 2 major criteria and the minor criterion**

***TREPANOBIOPSIA MĂDUVEI OSOASE:
TABLOUL HISTOLOGIC MEDULAR ÎN POLICITEMIA VERA***



POLICITEMIA VERA

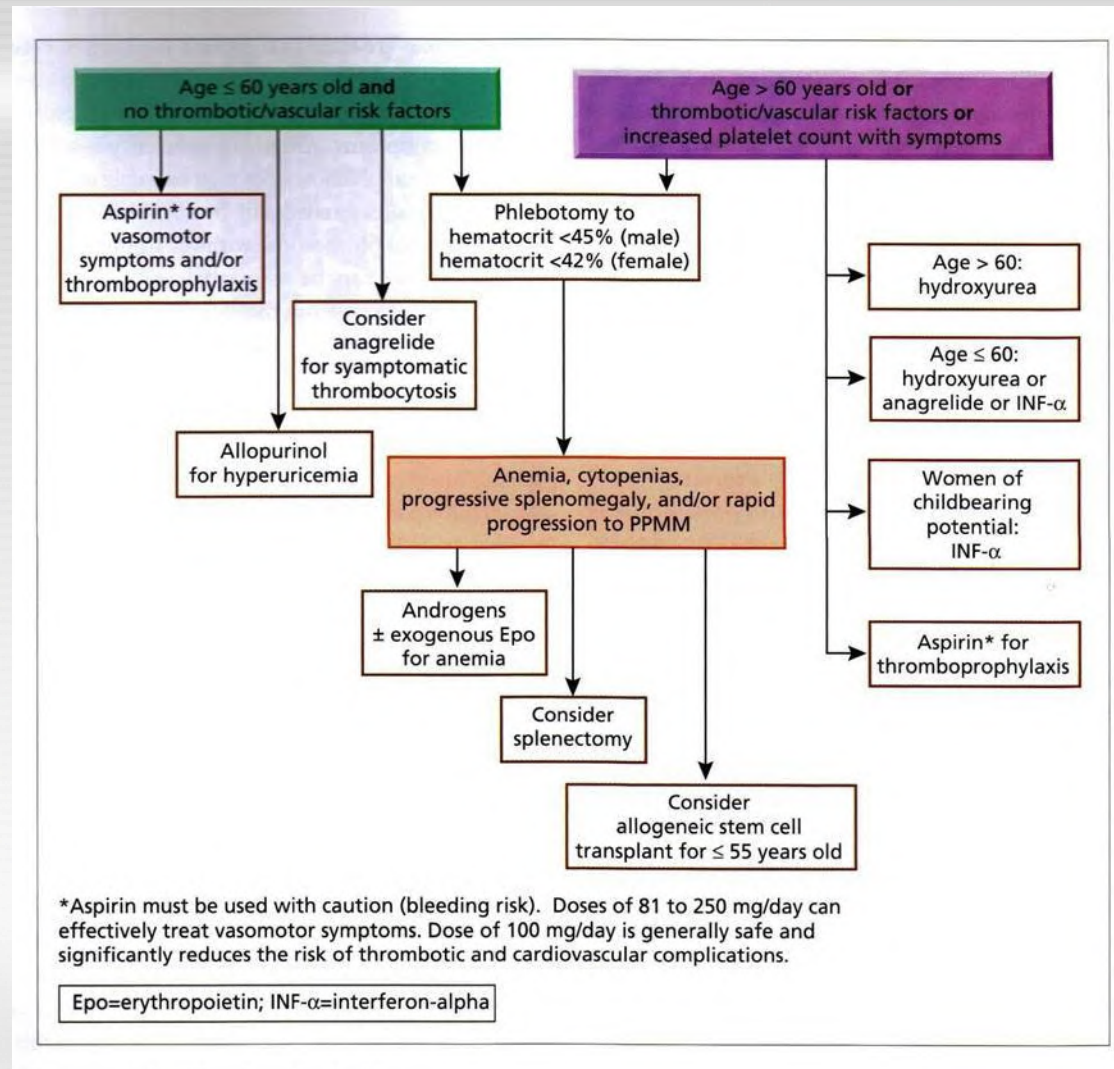


download.mp4

Eritrocitozele simptomatice

<i>Eritrocitoze relative</i>	
1. Stres-eritrocitoze	Frecvent se observă la persoanele tinere după stres
2. Sindromul Gaisböck	Se dezvoltă la persoanele cu hipertensiune arterială, obezitate
3. Eritrocitoze de dehidratare	Sunt rezultatul pierderii abundente a lichidului din organism
<i>Eritrocitoze absolute</i>	
1. Eritrocitoza primară	Este ereditară, se întâlnește rar
2. Eritrocitoze secundare	
A. Ca rezultat al hipoxiei:	
a. nivel înalt al carboxihemoglobinei	Persoanele care fumează (Smoker's erythrocytosis)
b. hipoventilare alveolară	Procese obstructive pulmonare, sindromul Pickwick (sleep apnea)
c. viciile cardiace congenitale	Are loc amestecul sângelui venos cu cel arterial
3. Secreția sporită a eritropoietinelor	
A. Maladiile renale:	
a. hipernefromul	Celulele maligne secretă eritropoietină
b. chist renal	Apasă asupra țesutului renal din vecinătate cu chistul, provocând focare locale de hipoxie ce stimulează secreția eritropoietinei
c. hidronefroza	Provoacă secreția eritropoietinelor în același mod ca și chistul renal
B. Tumori extrarenale	
a. carcinom hepatocelular (hepatom)	Poate secreta eritropoietină
b. feocromocitom	În unele cazuri secretă eritropoietină
c. hepangioblastomul cerebelului (boala Hippel-Lindau)	Poate secreta eritropoietină
d. leiomiom uterin masiv	Poate stimula secreția eritropoietinei
e. adenom al hipofizei	Poate stimula secreția eritropoietinei

ALGORITMUL DE TRATAMENT AL POLIICITEMIEI VERA



Source: Williams M.E., Kahn M.J. American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005

EXFUZIA DE SÂNGE (FLEBOTOMIA) ÎN POLICITEMIA VERA

