**Hemoblastoza**

**Hemoblastoza** reprezintă un grup de tumori care se dezvoltă din celulele hematopoietice. Principalul mecanism patogenetic este reprezentat de tulburările de maturare a leucocitelor datorate unui blocaj al diferențierii. Tulburările de maturare a leucocitelor cu creșterea leucocitopoiezei se dezvoltă sub influența unor factori cancerigeni care pot duce la tulburări severe de multiplicare și diferențiere a celulelor hematopoietice cu multiplicarea necontrolată a celulelor atipice care în plus au o capacitate scăzută de maturare. Eliberarea acestor leucocite din măduva osoasă în sângele periferic este rezultatul permeabilității medulare perturbate.

Hemoblastoza în care măduva osoasă este invadată de celule tumorale provenite din țesutul hematopoietic și care duc la leziuni difuze ale măduvei osoase se numește *leucoză*

***Leucoza***reprezintă neoplasmul malign al celulelor derivate din progenitorii hematopoietici, având ca manifestări generale proliferarea abundentă a țesutului hematopoietic (*hiperplazie*), pierderea capacității de diferențiere și maturare a celulelor hematopoietice (*anaplasie*) și invazia țesutului nehematopoietic cu celule tumorale (*metaplazie*)

Acestea se caracterizează prin înlocuirea difuză a măduvei osoase cu celule imature, neoplazice, care, în majoritatea cazurilor, se distribuie în sângele periferic. Deoarece celulele leucemice sunt imature și slab diferențiate, acestea proliferează rapid și au o durată de viață lungă, nu funcționează normal și interferează cu maturarea celulelor sanguine normale, circulă în sânge, traversează bariera hematoencefalică și se infiltrează în numeroase țesuturi și organe. De obicei, celulele leucemice se infiltrează în ficat, splină, ganglioni limfatici și alte țesuturi din organism, ducând la creșterea în dimensiune a acestor organe.

**În prezent, există mai multe teorii privind etiologia leucozei:**

1. *Factori iatrogeni*. Radioterapia și anumite forme de chimioterapie utilizate pentru tratarea cancerului cresc riscul de neoplasme mieloide și limfoide. Această asociere provine din efectele mutagene ale radiațiilor ionizante și ale medicamentelor chimioterapeutice asupra celulelor progenitoare hemato-limfoide. În condiții experimentale la animalele de laborator, leucoza poate fi reprodusă cu ajutorul radiațiilor.
2. *Factori chimici* - la animalele de laborator este posibilă inducerea leucozei prin administrarea unor substanțe chimice cancerigene. S-a stabilit că leucoza este mai frecventă la persoanele care au activat pe parcursul vieții în industria chimică având contact direct cu benzol și alți solvenți organici.
3. *Rolul virușilor*. Trei virusuri limfotrope - virusul leucemiei umane cu celule T-1 (HTLV-1), virusul Epstein-Barr (EBV) și virusul herpetic al sarcomului Kaposi/virusul herpetic uman-8 (KSHV/HHV-8) au fost implicați ca agenți cauzali în anumite limfoame. HTLV-1 este asociat cu leucemia/limfomul celulelor T adulte. EBV se găsește într-un subset de limfom Burkitt, între 30 % și 40 % din limfomul Hodgkin (HL), în multe limfoame cu celule B care apar în contextul imunodeficienței celulelor T și în limfoame rare cu celule NK. În plus față de sarcomul Kaposi, KSHV este asociat în mod unic cu un limfom cu celule B neobișnuit care se prezintă ca o efuziune malignă, adesea în cavitatea pleurală.
4. *Factori genetici ereditari*. Persoanele cu boli genetice cum ar fi sindromul Bloom, anemia Fanconi și telangiectasia, prezintă un risc crescut de leucemie acută. În plus, atât sindromul Down (trisomia 21), cât și neurofibromatoza de tip I sunt asociate cu o incidență crescută a leucemiei.
5. *Stimularea imună cronică*. Mai mulți agenți de mediu care provoacă o stimulare imună cronică localizată predispun la neoplazia limfoidă, care apare aproape întotdeauna în țesutul inflamat. Exemplele: asocierile dintre infecția *cu H. pylori* și limfoamele gastrice cu celule B, precum și între enteropatia sensibilă la gluten și limfoamele intestinale cu celule T. Acest lucru poate fi contrastat cu infecția cu HIV, care este asociată cu un risc crescut de limfoame din celulele B care pot apărea practic în orice organ.
6. La începutu, infecția cu HIV determină o hiperplazie sistemică a celulelor B din centrul germinative, care este asociată cu o incidență crescută a limfoamelor cu celule B din centrul germinativ. În cazul infecției avansate (sindromul imunodeficienței dobândite), imunodeficiența severă a celulelor T crește și mai mult riscul de limfoame ale celulelor B, în special cele asociate cu EBV și KSHV/HHV-8.
7. *Fumatul.* Incidența leucemiei mieloide acute crește de 1,3 până la 2 ori la fumători, probabil din cauza expunerii la agenți cancerigeni, precum benzenul, din fumul de tutun.

**Deci, în concluzie, fiecare formă specifică de leucoză poate fi determinată de factori exogeni sau de predispoziție endogenă, dar mai frecvent există o combinație a acestor factori.**

**Patogenia leucozei** implică următoarele fenomene și procese patologice:

1. Atipie tumorală;
2. Origine clonală;
3. Progresia tumorală.

**Atipia tumorală** - Prima particularitate în patogenia leucozei este transformarea programului genetic normal al celulei în programul de atipie tumorală determinat de modificări la nivelul genomului sub influența factorilor tumorali. În leucoză, celulele hematopoietice normale sunt înlocuite cu *celule leucemice*. Aceste celule doar aparent sunt ca cele normale, în realitate structura lor cromozomială este modificată aceasta conferindu-le proprietăți maligne.

**Formele esențiale ale atipiilor celulare sunt: de creștere, structurale, biochimice și funcționale.**

***Atipia de creștere*** se caracterizează prin faptul că în măduva osoasă există un proces de "întinerire" patologică a celulelor hematopoietice, cauzat de o creștere difuză a celulelor blastice - celule leucemice atipice pe lângă celulele hematopoietice normale. Celulele blastice atipice din leucoză doar aparent imită celulele normale, în realitate acestea se caracterizează printr-o activitate proliferativă ridicată concomitent cu reducerea sau chiar oprirea procesului de maturare. Examinarea măduvei osoase, obținută prin puncție osoasă, arată că mai mult de 20% din celulele medulare sunt celule leucemice "blaste". La acestea, se poate constata o disociere între maturarea nucleului și a organitelor citoplasmatice. Se poate atesta prezența corpusculului Auer, bazofilia pronunțată a citoplasmei, granulație auzurofilă intensă (granule primare), între timp diferențierea granulelor secundare este perturbată.

**Sângele periferic în leucemii este caracterizat printr-un complex de modificări caracteristice:**

**1. Invazia sângelui cu celule blastice ca urmare a proliferării crescute a celulelor leucemice** atipice. Există o eliberare crescută a acestor celule din măduva osoasă ca urmare a creșterii permeabilității barierei histo-hemice. Prezența celulelor leucemice în țesutul periferic denotă cu siguranță diagnosticul de leucoză, iar atunci când sângele periferic este invadat de celule blastice, există cu siguranță leucoză acută.

În funcție de numărul total de leucocite și celule blastice din sângele periferic, se pot distinge următoarele forme de leucoză:

* *Leucoza leucemică* - caracterizată prin creșterea numărului de leucocite peste 100 000/mm3 în asociere cu un număr foarte mare de celule leucemice blastice în sângele periferic;
* *Leucoza subleucemică* - caracterizată prin creșterea numărului de leucocite până la 80000/mm3 asociată cu un număr ridicat de celule blastice leucemice în sângele periferic;
* *Leucoza leucocitopenică* - caracterizată prin scăderea numărului de leucocite sub 5000/mm3 asociată cu prezența celulelor blastice leucemice în sângele periferic;
* *Leucoza aleucemică* - caracterizată prin număr normal de leucocite - 5000-6000/mm3, nu există celule blastice leucemice în sângele periferic, dar există un număr crescut de celule blastice leucemice atipice în măduva osoasă.

**2. Prezența așa-numitului *"Hiatus leukemicus*"** - simptom hematologic caracteristic pentru leucoza mieloblastică acută, caracterizat prin invazia sângelui periferic cu celule leucemice blastice care circulă cu celule mature, lipsind leucocitele tinere intermediare (promelocite, mielocite). Acest fenomen reflectă tulburări ale proliferării celulelor leucemice și blocarea maturării acestora.

**3. Prezența așa-numitei "*asocieri eozino-basofilice*"** - simptom hematologic caracteristic pentru leucoza mieloidă cronică, caracterizat prin creșterea concomitentă a numărului de eozinofile și bazofile în sângele periferic, ceea ce denotă diferențierea și maturarea celulelor blastice atipice leucemice din seria de eozinofile și bazofile.

**4. Prezența așa-numitelor "*amprente Botkin-Gumpreht*"** - (resturi nucleare de cromatină), care pot fi găsite pe frotiul de sânge la pacienții cu leucoză limfoidă cronică ca urmare a unei labilități crescute a membranei nucleare a celulelor limfoblaste la factorii mecanici.

**5. Prezența granulației azurofile și a corpusculilor Auer** - granulație auzurofilă numeroasă și mare în citoplasma neutrofilelor, cu unele incluziuni care au o formă de baston asemănătoare cristalului. Acesta este un simptom hematologic caracteristic în leucoza mieloblastică acută.

**Atipia structurală** se referă, pe de o parte, la modificări la nivelul celulei - formă, dimensiune (dimensiunea nucleului), relația dintre dimensiunea nucleului și citoplasmă (*atipie celulară*), iar pe de altă parte, la modificări ale corelației cantitative, cu alte cuvinte corelația dintre numărul de celule leucemice și alte celule hematopoietice care pot exista în acea formă de leucoză (*atipie tisulară*).

De exemplu, în leucoza mieloblastică acută se pot găsi 3 populații celulare de neutrofile circulante: neutrofile care au doar granulație ausurofilă, fără granulație secundară specifică; neutrofile care au doar granulație secundară specifică, fără granulație ausurofilă primară; neutrofile cu ambele granulații, primară și secundară, dar aceste granulații nu au peroxidază specifică. Toate acestea confirmă faptul că în leucoza mieloblastică acută este perturbat procesul normal de diferențiere a neutrofilelor.

Atipia structurală poate fi determinată de modificări la nivelul genomului care se vor manifesta prin tulburări ale sintezei acizilor nucleari, proteinelor, grăsimilor, precum și a altor factori de sinteză, care sunt necesari pentru procesele plastice din celulele hematopoietice.

**Atipii biochimice**. Leucoza mieloblastică acută se caracterizează prin tulburări ale sintezei unor enzime, de ex. fosfatază acidă, mieloperoxidază acestea ducând la tulburări metabolice. În limfoleucoză, limfocitele B atipice pot sintetiza imunoglobuline anormale (lipsa legăturii bisulfidice) - *paraproteinemie*.

În leucoză se poate întâlni *disproteinemie* - corelație modificată între albumine și globuline cu supraproducție (de către celulele leucemice) de imunoglobuline. Toate aceste modificări pot fi explicate prin modificarea informației genetice la nivelul celulelor atipice leucemice cu mutații la nivelul unor gene responsabile de sinteza moleculelor proteice modificate calitativ, aceasta ducând la tulburări metabolice diverse.

**Atipia funcțională** - în leucoză aceasta reprezintă disfuncția celulelor leucemice care își pierd activitatea funcțională specifică, manifestată prin diminuarea funcției fagocitare, tulburări ale mecanismelor necesare realizării imunității umorale și celulare cu dezvoltarea la acești pacienți a stărilor de imunodeficiență caracterizate prin reducerea remarcată a rezistenței antitumorale și antiinfecțioase.

Disfuncția celulelor leucemice este rezultatul tulburărilor de maturare ale leucocitelor, caracterizate atât prin diminuarea activității sau modificări structurale ale enzimelor leucocitare (enzimopatii), cât și prin modificări la nivelul membranei leucocitare (mebranopatii). În plus, totalitatea modificărilor determinate de atipia tumorală conduce și la apariția a numeroase manifestări nespecifice în leucoză. Ex. inflamația la pacienții cu leucoză evoluează cu prevalența reacțiilor alterative, exudative și chiar necrotice. O astfel de evoluție a inflamației în leucoză poate fi explicată prin suprimarea profundă a mecanismelor imunitare, suprimarea sintezei anticorpilor, creșterea permeabilității peretelui vascular și alte modificări dezvoltate ca urmare a focarelor extramedulare de hematopoieză.

**Originea clonală a leucozei** reprezintă a doua particularitate importantă a mecanismului de dezvoltare a leucozei, care stipulează că celulele leucemice reprezintă niște clone - cu alte cuvinte, colonii de celule cu origine dintr-o singură celulă mutantă care păstrează toate caracteristicile acesteia. În plus, acestea își au originea în celule "stem", sunt eliberate cu ușurință în sângele periferic și pot forma colonii peste tot în țesutul hematopoietic. Formarea coloniilor a determinat procesul de metastazare chiar de la începutul procesului tumoral, acest fenomen nefiind caracteristic cancerului sau sarcomului, când metastazarea este caracteristică doar stadiilor târzii de dezvoltare.

Există multe fapte că în leucoză nu există tulburări ale activității țesutului hematopoietic, nu există tulburări ale maturării celulelor hematopoietice normale, dar principalele mecanisme patogenetice sunt legate de o celulă mutantă care va duce ulterior la dezvoltarea multor celule leucemice care vor forma *clona leucemică*.

**Progresia tumorală** reprezintă a treia particularitate a patogeniei leucozei. Pe baza progresiei tumorale există o variabilitate cromozomială crescută a celulelor leucemice, ceea ce conduce la dezvoltarea de noi clone mutante în clona primară-maternă, determinând astfel o variabilitate crescută a clonelor leucemice.

Este clar din punct de vedere științific că, din momentul leziunii primare a celulei până la transformarea ulterioară a tuturor fraților în celule tumorale, ar trebui să existe o serie de modificări la nivelul aparatului genetic al celulelor.

Deci, progresia tumorală, în esență, reprezintă un mecanism de creștere, un mecanism de intensificare a malignității procesului tumoral. Hemoblastozele, de obicei trec 2 faze în dezvoltarea lor: a) *faza monoclonală* - numită și forma benignă (forma ușoară) și b) *faza policlonală* - așa-numita fază malignă (faza severă)

**Se disting următoarele legi ale progresiei tumorale:**

1. Transformarea leucozei monoclonale în una policlonală;
2. Transformarea leucozei aleucemice în leucoză;
3. Metastaze ale hemoblastozei extramedulare în măduva osoasă;
4. Metastaze ale celulelor leucemice la distanță de organele hematopoietice în țesuturile extramedulare;
5. Suprimarea hematopoiezei normale cu apariția anemiei, trombocitopeniei și leucocitopeniei;
6. Înlocuirea celulelor diferențiate cu celule blastice marchează transformarea leucozei aleukemice în leucoză;
7. Pierderea specificității biochimice a celulelor blastice, ceea ce le face să devină neidentificate prin reacții citochimice specifice;
8. Schimbarea formei nucleului în celulele blastice - de la rotund la o formă neregulată;
9. Metastazele extramedulare ale hemoblastozei denotă dezvoltarea unei noi clone de celule leucemice;
10. Rezistența crescută a celulelor leucemice la tratamentul citostatic denotă transformarea leucozei monoclonale în una policlonală; aceasta este o nouă etapă calitativă (mai severă, mai malignă) în dezvoltarea leucozei.

Astfel, progresia tumorală reprezintă schimbări calitative în etapele de dezvoltare a leucozei ca rezultat al creșterii variabilității aparatului genetic al celulelor leucemice, ceea ce duce la progresia către forma policlonală cu dezvoltarea de noi clone mutante. Acestea reprezintă mutații specifice (caracteristice fiecărui tip de leucoză) responsabile de proliferarea celulară, pe de o parte, și de stadiile de diferențiere a țesutului hematopoietic, pe de altă parte. Instabilitatea tumorală a genotipului, caracterizată prin noi mutații tumorale, conduce la mutații repetate cu selectarea de noi clone tumorale care au proprietăți noi. Astfel, mai întâi, există o proliferare monoclonală, aceasta reprezentând leucoza benignă, ulterior în celulele leucemice vor exista noi mutații cu dezvoltarea unui subclon de celule leucemice tumorale care marchează proliferarea policlonală și stadiul de leucoză malignă.

***Leucozele***reprezintă tumori care au originea în celulele hematopoietice ale măduvei osoase, iar ***hematosarcoamele*** - au originea în celulele hematopoietice extramedulare. Pe lângă acestea, hematosarcoamele se caracterizează printr-o creștere locală a celulelor tumorale fără răspândirea celulelor tumorale prin țesutul hematopoietic până la dezvoltarea metastazelor.

**Criterii de clasificare a leucoze:**

***În funcție de morfologia celulelor care reprezintă masa tumorală;***

* Gradul de perturbare a diferențierii celulare, atât din punct de vedere structural (structura nucleelor, corelația nucleocitoplasmatică), cât și citochimic (reacții citochimice specifice), pe baza cărora pot fi recunoscute *leucozelă mieloidă* și *limfoidă*.
* Numărul de celule blastice în măduva osoasă și în sângele periferic, fenotipul imunologic și particularitățile genetice ale acestor celule leucemice;
* Evoluția și gradul de progresie tumorală a leucozei.

În orice caz, leucozele se clasifică în funcție de tipul celular predominant (limfocitar sau mielocitar) și dacă afecțiunea este acută sau cronică.

*Leucemia limfocitară* implică limfocite imature și progenitorii lor care își au originea în măduva osoasă, dar care infiltrează ganglionii limfatici și splina, SNC și alte țesuturi periferice.

*Leucemia mielocitară* implică celula stem pluripotentă din măduva osoasă, interferează cu maturarea celulelor sanguine și implică toate liniile granulocitară, eritrocitară și trombocitară.

Trebuie menționat faptul că, clasificărea leucozei în forme acute și cronice, se bazează pe gradul de diferențiere a celulelor la nivelul măduvei osoase, precum și modificării morfologice calitative ale celulelor eliberate în sângele periferic.

**Manifestări clinice generale**

* *Febra* care este frecventă la pacienții leucemici poate fi explicată prin eliberarea de pirogen secundar - *interleukina -1* - ca urmare a intensificării lizei leucocitelor atipice și/sau a persistenței infecțiilor respiratorii sau urinare, a ulcerațiilor bucale.
* *Sindromul hemoragic* (peteșii, echimoza, sângerarea gingivală, epistaxisul) în leucoză este determinat de trombocitopenie, uneori poate fi rezultatul metastazelor care duc la creșterea fragilității vaselor și a predispoziției la sângerare.
* *Anomalii hematologice* în principal *anemie* și *trombocitopenie -* ambele au un mecanism similar de dezvoltare, fiind determinate de suprimarea hematopoiezei normale care poate fi explicată prin următoarele mecanisme:
* Consumul intens de către celulele blastice leucemice de substanțe obligatorii pentru eritrocitopoieza normală (folat, B12 etc.)
* Scăderea activității proliferative a celulelor eritroide din măduva osoasă din cauza celulelor leucemice blastice inhibă eritropoieza normală;
* Celulele leucemice stimulează sinteza anticorpilor antieritrocitare și a limfocitelor T ucigașe T - intensificarea hemolizei;
* În leucoză se poate constata și hipocoagulabilitatea sângelui, determinată de trombocitopenie, anemie, precum și de modificarea capacității hemostatice a trombocitelor, toate acestea fiind induse de celulele leucemice.
* *fatigabilitate*  - determinată de sindromul anemic;
* *Durere în oase* - infiltrarea osoasă subperiostală, expansiunea măduvei osoase și resorbția osoasă;
* *Cefalee, greață, vărsături, edem papilar, convulsii, comă* - explicate prin infiltrarea leucemică a SNC;
* *Disconfort abdominal* - explicat prin limfadenopatie generalizată, splenomegalie, hepatomegalie datorită infiltrării leucemice a acestor organe;
* *Vulnerabilitate crescută la infecții* - explicată prin imaturitatea celulelor albe și funcția imunitară ineficientă; *neutropenie* cu număr de neutrofile sub 500 neutrofile/μL
* *Leucostazia* - o afecțiune în care numărul de celule blastice circulante este semnificativ crescut (100 000 de celule blastice/ μL), acestea crescând vâscozitatea sângelui și predispunând la apariția emboliilor leucoblastice care pot obstrucționa vasele mici din circulația pulmonară și cerebrală. Leucostazia cerebrală se caracterizează prin cefalee difuză, vărsături, letargie și evoluează adesea spre comă cerebrală. Leucostazia pulmonară se caracterizează prin dispnee progresivă.
* *Hiperuricemia și alte tulburări metabolice* - explicate prin proliferarea și metabolismul anormal al celulelor leucemice. Este caracteristică degradarea crescută a nucleotidelor purinice secundară morții celulelor leucemice (poate fi și rezultatul chimioterapiei).

**Leucoză acută**

Leucoze acute reprezintă forme foarte severe (maligne) cu predominanța în măduva osoasă a celulelor blastice atipice. În funcție de celulele blastice care predomină în măduva osoasă și sunt eliberate în sângele periferic, precum și în funcție de particularitățile citochimice ale acestor celule, leucoza acută poate fi clasificată în:

* leucoză acută mieloblastică;
* leucoză acută limfoblastică;
* leucoză acută promielocitară;
* leucoză acută monoblastică;
* leucoză acută eritromieloblastică;
* leucoză acută nediferențiată morfologic și citochimic

**Leucoza acută mieloblastică** (**leucemie mieloidă acută)**

*Leucemia mieloidă acută* (LMA) este o tumoră a progenitorilor hematopoietici cauzată de mutații oncogene dobândite care împiedică diferențierea, ducând la acumularea de blaste mieloide imature în măduvă. Stoparea dezvoltării mieloide duce la insuficiență medulară și la complicații legate de anemie, trombocitopenie și neutropenie. LMA apare la toate vârstele, dar incidența crește de-a lungul vieții, atingând vârful după 60 de ani. Este cea mai frecventă formă de leucoză la adulți. Există aproximativ 13.000 de cazuri noi în fiecare an în Statele Unite. LMA este destul de eterogenă, reflectând complexitatea diferențierii celulelor mieloide.

****

**Fig. 1 Leucemie mieloidă acută fără**

Mieloblastele au cromatină nucleară delicată, nucleoli proeminenți și granule azurofile fine în citoplasmă. **B**, în analiza citometrică în flux prezentată, blastele mieloide, reprezentate de punctele roșii, exprimă CD34, un marker al celulelor stem multipotente, dar nu exprimă CD64, un marker al celulelor mieloide mature. **C**, Aceleași blaste mieloide exprimă CD33, un marker al celulelor mieloide imature, iar un subset exprimă CD15, un marker al celulelor mieloide mai mature. Astfel, aceste blastocite sunt celule mieloide care prezintă o maturare limitată. *(De la Robbins-Cotran; Bazele patologice ale bolii)*

Majoritatea pacienților se prezintă în câteva săptămâni sau câteva luni de la debutul simptomelor cu afecțiuni legate de anemie, neutropenie și trombocitopenie, în special oboseală, febră și sângerări spontane ale mucoaselor și cutanate. Trombocitopenia duce la o diateză hemoragică, care este adesea proeminentă. Peteșiile și echimozele cutanate, hemoragiile seroase în mucoasele cavităților corpului și ale viscerelor și hemoragiile mucoase în gingii și tractul urinar sunt frecvente. Procoagulanții și factorii fibrinolitici eliberați de celulele leucemice exacerbează tendința hemoragică.

Infecțiile sunt frecvente, în special la nivelul cavității bucale, pielii, plămânilor, rinichilor, vezicii urinare și colonului, și sunt adesea cauzate de fungi. Semnele și simptomele legate de afectarea altor țesuturi decât măduva sunt, de obicei, mai puțin marcante în LMA decât în leucemia limfoblastică acută, dar tumorile cu diferențiere monocitică infiltrează adesea pielea (leucemie cutis) și gingia; acest lucru reflectă probabil tendința normală a monocitelor de a extravaza în țesuturi. Răspândirea în sistemul nervos central este mai puțin frecventă decât în leucemia limfoblastică acută.

LMA se prezintă ocazional ca o masă localizată a țesuturilor moi cunoscută sub diferite denumiri: mieloblastom, sarcom granulocitar sau clorom. În lipsa unui tratament sistemic, aceste tumori evoluează inevitabil, în timp, către LMA completă. În această formă de leucoză în sânge se găsesc granulocite foarte tinere (mieloblaste) și granulocite segmentate mature, lipsesc celulele intermediare precum promelocitele, mielocitele și metamelocitele - așa-numitul "*hiatus leucemicus*".

LMA este o boală dificil de tratat. Aproximativ 60% dintre pacienți obțin o remisiune completă cu chimioterapie, dar numai 15% până la 30% rămân liberi de boală timp de 5 ani. LMA de toate tipurile sunt tratate cu transplant de măduvă osoasă atunci când este posibil.

**Leucemiile limfoblastice acute** (LAL) sunt neoplasme compuse din celule imature B (pre-B) sau T (pre-T), care sunt denumite limfoblaste. Aproximativ 85% sunt B-ALL, care se manifestă de obicei ca leucemii acute. Cele mai puțin frecvente T-ALL tind apar la adolescenți de sex masculin sub formă de limfoame. Din cauza similitudinilor morfologice și clinice, diferitele forme de LAL vor fi analizate împreună. LAL este cel mai frecvent depistată la copii. Aproximativ 2 500 de cazuri noi sunt diagnosticate în fiecare an în Statele Unite, cele mai multe apărând la persoane cu vârsta sub 15 an.. Incidența LAL-B atinge vârful în jurul vârstei de 3 ani, probabil pentru că numărul de celule pre-B normale din măduva osoasă (celula de origine) este cel mai mare la virsta fragilă. În mod similar, incidența maximă a T-ALL este în adolescență, vârsta la care timusul își atinge dimensiunea maximă.



**Fig 2. Leucemia limfoblastică acută**.

Limfoblaste cu cromatină nucleară condensată, nucleoli mici și citoplasmă agranulară slabă. **B** și **C** reprezintă fenotipul LAL prezentat în **A**, analizat prin citometrie în flux. **B**, Observați că limfoblastele reprezentate de punctele roșii exprimă deoxinucleotidil-transferaza terminală (TdT) și markerul celulelor B CD22. **C**, Aceleași celule sunt pozitive pentru alți doi markeri, CD10 și CD19, frecvent exprimați pe limfoblastele pre-B. Prin urmare, acesta este un B-ALL (de la Robbins-Cotran; Bazele patologice ale bolii).

Trebuie subliniat faptul că, deși LAL și LMA sunt distincte din punct de vedere genetic și imunofenotipic, ele sunt foarte asemănătoare din punct de vedere clinic. În ambele, acumularea de blastocite neoplazice în măduva osoasă suprimă hematopoieza normală prin aglomerare fizică, competiție pentru factorii de creștere și alte mecanisme puțin cunoscute.

**Trăsăturile comune și cele mai caracteristice ale LAL sunt următoarele:**

- Exzacerbarea tabloului cytologic și manifestărilor clinic la câteva zile sau câteva săptămâni de la primele simptome

- Simptome legate de depresia funcției măduvei, inclusiv oboseală datorată anemiei; febră, reflectând infecții secundare neutropeniei; și sângerări datorate trombocitopeniei

- Efecte de masă cauzate de infiltrarea neoplazică (care sunt mai frecvente în LAL), inclusiv dureri osoase care rezultă din expansiunea măduvei și infiltrarea subperiostului; limfadenopatie generalizată, splenomegalie și hepatomegalie; mărirea testiculară; și în T-ALL, complicații legate de compresia vaselor mari și a căilor respiratorii în mediastin

*- Manifestări ale sistemului nervos central*, cum ar fi cefaleea, vărsăturile și paraliziile nervoase, toate acestea fiind, de asemenea, mai frecvente în LAL.

**Leucoza acută promelocitară** - în măduva osoasă se pot găsi celule atipice și un număr foarte mare de promelocite și mielocite atipice. Citoplasma acestor celule este bogată în granulații violet-maronii, localizate și pe nucleu. Aceste granulații conțin mucopolizaharide acide. Celulele din această formă de leucoză au un număr mare de lizozomi.

**Citochimic există reacție pozitivă la peroxidază, fosfatază acidă, lipide și esterază nespecifică. Glicogenul din citoplasmă este răspândit difuz.**

**Leucoza acută monoblastică** - este o formă rară, care puțin diferă de leucoza acută mieloblastică. În sângele periferic al pacienților cu această formă de leucoză există un număr mare de granulocite tinere. Celulele blastice au mulți nucleoli în nucleu. **Citochimic pot fi identificate prin reacție pozitivă la peroxidază, fosfatază acidă, esterază nespecifică.**

**Leucoza eritromieloblastică acută** - se caracterizează prin hiperplazia celulelor din seria eritroidă fără semne evidente de hemoliză. Celulele blastice au origine din celula mielopoietică. În sângele periferic se constată anemie normo- sau hipercromică fără reticulocitoză, leucocitopenie și trombocitopenie.

**Leucoza cronică**

Leucozele cronice au o evoluție relativ benignă, masa celulară fiind formată din celule diferențiate din toate stadiile de maturare, cu suprimarea parțială a maturării. Acumularea de celule din diferite stadii de maturare denotă un stadiu monoclonal mai lung și mai persistent în leucoza cronică. În funcție de tipul de celule găsite în sângele periferic se pot distinge următoarele tipuri de leucoză cronică:

* leucoză cronică mieloidă;
* leucoză cronică limfoidă;
* leucoză cronică monocitică;
* leucoză cronică megacariocitică;
* eritromieloză cronică;
* eritremie

**Leucemie mieloidă cronică *(LMC***)

LMC este în primul rând o boală a adulților, dar apare și la copii și adolescenți. Există aproximativ 4 500 de cazuri noi pe an în Statele Unite. Debutul este insidios. Anemia ușoară până la moderată și hipermetabolismul datorat creșterii schimbului celular duc la fatigabilitate, slăbiciune, pierdere în greutate și anorexie. Uneori, primul simptom prezintă apariția acută a durerii în cadranul superior stâng din cauza infarctului splenic. Are progresie lentă; chiar și fără tratament, supraviețuirea este de aproximativ 3 ani. După o perioadă variabilă de 3 ani în medie, aproximativ 50 % dintre pacienți intră într-o fază accelerată marcată de creșterea anemiei și trombocitopeniei, însoțite uneori de o creștere a numărului de bazofile din sânge. Apar adesea anomalii citogenetice clonale suplimentare, cum ar fi trisomia 8, izocromosomul 17q sau duplicarea cromozomului Ph.

În decurs de 6 până la 12 luni, faza accelerată se încheie cu un tablou asemănător leucemiei acute (*criză blastică*). La ceilalți 50% dintre pacienți, crizele blastice apar brusc, fără o fază accelerată. În 70% din crize, blastoamele sunt de origine mieloidă (criză blastică mieloidă), în timp ce în majoritatea pacienților rămași, blastoamele sunt de origine preŔB celulară (criză blastică limfoidă).



**Fig.3 Leucemie mieloidă cronică**

Frotiul de sânge periferic prezintă multe neutrofile mature, câteva metamelocite și un mielocit

(De la Robbins-Cotran; Bazele patologice ale bolii)

Acest lucru este considerat o dovadă a faptului că LMC provine de la o celulă stem pluripotentă cu potențial mieloid și limfoid. Recent, s-a observat că, în mai mult de 85 % din cazuri, LMC este asociată cu apariția unor mutații care interferează cu activitatea unui factor de transcripție care reglează diferențierea progenitorilor hematopoietici. Aceleași tipuri de mutații sunt, de asemenea, observate în LAL BCR-ABL-pozitivă, sugerând că aceste două varietăți de leucemie agresivă au o bază patogenică similară.

**Leucemia limfocitară cronică (LLC)**

LLC este cea mai frecventă leucemie a adulților în lumea occidentală. Există aproximativ 15 000 de cazuri noi de LLC în fiecare an în Statele Unite. Vârsta de diagnosticare este de 60 de ani și există o predominanță masculină de 2:1. CLL este mult mai puțin frecventă în Japonia și în alte țări asiatice decât în Occident.



**Fig.4 Leucemie limfocitară cronică**

Acest frotiu de sânge periferic este inundat cu limfocite mici cu cromatină condensată și citoplasmă slabă. O constatare caracteristică este prezența celulelor tumorale perturbate (smudge cells). O anemie hemolitică autoimună coexistentă explică prezența sferocitelor (eritrocite hipercromatice, rotunde). O celulă eritroidă nucleată este prezentă în colțul din stânga jos al câmpului. În acest context, eritrocitele nucleate circulante ar putea proveni din eliberarea prematură a progenitorilor în fața unei anemii severe, din infiltrarea măduvei de către o tumoră (leucoeritroblastoză) sau din ambele (din Robbins-Cotran; Pathologic basis of diseases).

În sângele periferic există un număr considerabil de limfocite, pot fi prezente prolimfocite unice, precum și limfoblaste. Adesea, în frotiul de sânge se găsesc așa-numitele corpusculi *Gumpreht* - urme ale nucleelor limfocitelor distruse în timpul preparării frotiului. Măduva osoasă se caracterizează morfologic prin creșterea difuză sau focală a limfocitelor.

Pacienții sunt adesea asimptomatici la momentul diagnosticului. Atunci când apar simptomele, acestea sunt nespecifice și includ fatigabilitate ușoară, pierdere în greutate și anorexie. Limfadenopatia generalizată și hepatosplenomegalia sunt prezente la 50% până la 60% dintre pacienții simptomatici. Numărul de leucocite este foarte variabil; leucopenia poate fi observată la indivizii cu LLC și afectarea măduvei. LLC perturbă funcția imună normală prin mecanisme incerte.

Hipogammaglobulinemia este frecventă și contribuie la o susceptibilitate crescută la infecții, în special la cele cauzate de bacterii.

10% până la 15% dintre pacienți dezvoltă anemie hemolitică sau trombocitopenie din cauza autoanticorpilor produși de celulele B non-neoplastice. Evoluția și prognosticul sunt extrem de variabile și depind în primul rând de stadiul clinic. Supraviețuirea este de 4 până la 6 ani. Pacienții sunt, în general, tratați cu chimioterapie. Transplantul de măduvă osoasă este oferit celor relativ tineri.

**Leucoza monocitică cronică** se caracterizează printr-un proces tumoral cu număr mare de monocite în măduva osoasă și în sângele periferic. În frotiul de sânge periferic, pe lângă monocitele mature se găsesc și eritrocariocite și promonocite simple. **Semnul caracteristic al acestei leucoze cronice este nivelul ridicat de lizozim în sânge și urină, precum și reacția pozitivă la esterază nespecifică**.

**Leucoza eritromieloidă cronică** se caracterizează printr-un proces tumoral cu hiperplazie medulară, prezența în sângele periferic a eritrocariocitelor, uneori se pot găsi promielocite, mielocite, eritroblaste și mieloblaste. De asemenea, este prezentă o anemie normocromă cu număr moderat crescut de reticulocite în sângele periferic. În aspiratul de splină, există semne de metaplazie și număr crescut de eritrocariocite. Pentru această formă de leucoză cronică există o reacție pozitivă caracteristică la fosfataza acidă.

**Leucoza cronică megacariocitică** reprezintă un proces tumoral care implică predominant seria megacariocitică a măduvei osoase. În sângele periferic există hipertrombocitoză (800 000 - 1 000 000 trombocite/mm3), bazofilie și trombocite distorsionate. Uneori, în ficat poate fi prezent un infiltrat mieloid și megacariocit.

**Leucoza cronică mieloidă neidentificată** - un grup de leucoze cronice care nu pot fi identificate în mod specific. În aceste forme de leucoză este caracteristică hiperplazia polimorfocelulară mieloidă a măduvei osoase și bazofilia, al cărei mecanism este încă necunoscut.

**Limfoame**

Limfoamele reprezintă un grup de tumori caracterizate prin proliferarea blastomatoasă locală a țesutului limfoid, în special la nivelul ganglionilor limfatici, unde limfocitele T și B suferă diferențiere și proliferare pe măsură ce interacționează cu antigenul. Acestea reprezintă tumori solide care sunt compuse din celule limfoide neoplazice. Tabloul clinic al limfoamelor este dominat de manifestări legate de creșterea necontrolată a ganglionilor limfatici și a țesutului limfoid, afectarea măduvei osoase și simptome constituționale (febră, oboseală, scădere în greutate, transpirații nocturne, frisoane) legate, de asemenea, de creșterea rapidă a celulelor și țesuturilor limfoide anormale.

**Există limfoame Hodgkin și non-Hodgkin recunoscute.**

**Limfoamele Hodgkin** (HL), cunoscute în trecut și sub denumirea de boala Hodgkin (*limfogranulomatoză*), reprezintă o formă specializată de limfom, caracterizată prin prezența unor celule anormale caracteristice - **celulele *Reed-Sternberg****.*

Etiologia limfoamelor Hodgkin este în mare parte necunoscută, deși se speculează expunerea la unii viruși și agenți cancerigeni. Limfomul Hodgkin reprezintă 0,7% din toate cancerele noi din Statele Unite; există aproximativ 8000 de cazuri noi în fiecare an. Vârsta medie la diagnosticare este de 32 de ani. Este unul dintre cele mai frecvente cancere ale adulților tineri și adolescenților, dar apare și la persoanele în vârstă. A fost primul cancer uman care a fost tratat cu succes prin radioterapie și chimioterapie și este vindecabil în majoritatea cazurilor.

Limfomul Hodgkin cuprinde un grup de neoplasme limfoide care diferă de LNH în mai multe privințe. În timp ce LNH apar frecvent în situsuri extranodale și se răspândesc într-un mod imprevizibil, HL apare într-un singur nodul limfatic sau într-un lanț de noduli și se răspândește mai întâi în țesuturile limfoide. HL are, de asemenea, caracteristici morfologice distinctive. Se caracterizează prin prezența unor celule giganet neoplazice numite ***celule Reed-Sternberg***. Aceste celule eliberează factori care induc acumularea de limfocite reactive, macrofage și granulocite, care reprezintă de obicei mai mult de 90% din celule tumorii. În marea majoritate a HL, celulele neoplazice Reed-Sternberg sunt derivate din celulele B din centrul germinativ sau din centrul postgerminativ. Originea celulelor neoplazice Reed-Sternberg din HL clasic a fost explicată prin studii bazate pe analiza moleculară a celulelor Reed-Sternberg isolate.

Deși au semnătura genetică a unei celule B, celulele Reed-Sternberg din HL clasic nu exprimă majoritatea genelor specifice celulelor B, inclusiv genele Ig. Cauza acestei reprogramări totale a expresiei genelor nu a fost încă pe deplin explicată.

Activarea factorului de transcripție NF-κB este un element comun în HL clasic. NF-κB este activat fie de infecția cu EBV, fie de un alt mecanism și activează gene care promovează supraviețuirea și proliferarea limfocitelor. Celulele tumorale EBV+ exprimă proteina membranară latentă-1 (LMP-1), o proteină codificată de genomul EBV care transmite semnale care reglează activarea NF-κB. Activarea NF-κB apare, de asemenea, în tumorile EBV-, în unele cazuri ca urmare a mutațiilor dobândite în IκB, un regulator supresor al NF-κB. Se presupune că activarea NF-κB de către EBV sau de către alte mecanisme reprimă apoptoză celulelor B din centrul germinative, care nu pot exprima Igs, pregătind terenul pentru dobândirea altor mutații necunoscute care participă la producerea celulelor Reed Sternberg.

Se cunoaște puțin despre baza morfologiei celulelor Reed-Sternberg, dar este interesant faptul că celulele B infectate cu EBV care seamănă cu celulele Reed-Sternberg se găsesc în ganglionii limfatici ai persoanelor cu mononucleoză infecțioasă, ceea ce sugerează că proteinele codificate de EBV joacă un rol în metamorfoza celulelor B în celule Reed-Sternberg.

Acumularea abundentă de celule reactive în țesuturile afectate de HL clasic apare ca răspuns la o mare varietate de *citokine* (precum IL-5, IL-10, IL-13 și TGF-β) și *chemokine* (precum TARC, MDC, IP-10 și CCL28) secretate de celulele Reed-Sternberg. Odată atrase, celulele reactive produc factori care susțin creșterea și supraviețuirea celulelor tumorale și modifică în continuare răspunsul celulelor reactive. De exemplu, eozinofilele și celulele T exprimă liganzi care activează receptorii CD30 și CD40 găsiți pe celulele Reed-Sternberg, producând semnale care reglează activarea NF-κB.

HL se prezintă cel mai frecvent ca limfadenopatie nedureroasă. Pacienții cu scleroză nodulară sau cu predominanța limfocitelor tind să prezinte boala în stadiul IŔII și de obicei nu au manifestări sistemice. Pacienții cu boală diseminată (stadiile IIIŔIV) sau subtipurile cu varietate mixtă celulară sau cu depleție limfocitară sunt mai susceptibili de a prezenta simptome constituționale, cum ar fi febră, transpirații nocturne și pierdere în greutate. Anergia cutanată care rezultă din scăderea imunității mediate celular este observată în majoritatea cazurilor. Factorii eliberati de celulele Reed-Sternberg suprimă răspunsurile imune TH1 și pot contribui la dereglarea imunității.

Răspândirea HL este stereotipă: mai întâi boala ganglionară, apoi boala splenică, boala hepatică și, în final, afectarea măduvei și a altor țesuturi. Din cauza acestui comportament, radioterapia poate fi curativă pentru persoanele cu boală în stadiu incipient. Astfel, stadializarea HL nu numai că determină prognosticul, dar și orientează terapia. Stadializarea implică examinarea fizică, imagistica radiologică a abdomenului, pelvisului și toracelui și biopsia măduvei osoase. Tratamentul sistemic este preferat atunci când stadializarea este echivocă.

**Limfoamele non-Hodgkin** reprezintă un grup de cancere limfocitare heterogene care se pot răspândi în diferite țesuturi din organism, inclusiv în măduva osoasă. Acesta poate fi un neoplasm al celulelor B - sau T -, a cărui etiologie este în mare parte necunoscută. însă s-a remarcat faptul că limfoamele Non-Hodgkin sunt întâlnite cu o frecvență crescută la persoanele cu HIV, persoanele care au primit terapie imunosupresoare cronică, după transplantul de organe, persoanele cu imunodeficiențe dobândite sau moștenite.

Deși limfomul non-Hodgkin poate lua naștere în oricare dintre țesuturile limfoide din organism, cel mai frecvent ia naștere în ganglionii limfatici (cel mai adesea sunt implicați ganglionii limfatici retroperitoneali, mezenterici și pelvieni). Limfoamele cu celule B tind să prolifereze în zonele cu celule B ale ganglionilor limfatici, în timp ce limfoamele cu celule T se dezvoltă de obicei în zona paracorticală cu celule T a ganglionilor limfatici. Limfoamele non-Hodgkin au potențialul de a se răspândi în orice țesut limfoid din organism, în special în ficat, splină și măduvă osoasă. Frecvent la acești pacienți există o susceptibilitate crescută la infecții (bacteriene, virale și fungice), hipogammaglobulinemie și răspuns umoral slab. Există două forme mai frecvente:

***Limfocitoame***- tumori formate din prolimfocite și limfocite mature care provin din populațiile T și B de limfocite. Tumora are o structură identică cu cea a ganglionilor limfatici. Limfocitoamele sunt considerate tumori benigne.

***Limfosarcoamele***- sunt tumori maligne, care constau din celule blastice de linie limfoidă (limfoblaste și pro-limfoblaste).