

Fiziopatologia sângelui alb

Leucocitozele

Leucemiile

Leucopeniile

**Catedra Patologie
Disciplina Fiziopatologie și fiziopatologie clinică**

Dr., conferențiar universitar, Hangan Corneliu

Generalități:

Leucocitele sunt elementele figurate ale sângelui implicate în apărarea organismului.

1. La adulți numărul normal de leucocite în sângele periferic atinge cifra de 4 000 – 9 000 /mm³,
2. la nou-născuților 12 000 - 20 000 leucocite/mm³,
3. la sugari 9 000—12 000 /mm³.

1. După morfologia lor leucocitele pot fi divizate în două grupe:

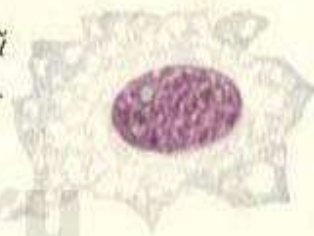
a) leucocitele a caror citoplasmă conține granulații sunt denumite *granulocite*, iar acelea după aspectul nucleului – *leucocite nesegmentate și leucocite segmentate*;

b) leucocitele în citoplasmă cărora granulația lipsește sunt denumite *agranulocite*, iar după aspectul nucleului se mai numesc – *leucocite mononucleare*.

Hemograma normală

Hemoglobina	130 – 160 г/л
Eritrocite	$4,0 \cdot 10^{12}/л - 5,1 \cdot 10^{12}/л$
Indice cromatic	0,85 – 1,05
Leucocite (Nr total)	$4,0 \cdot 10^9/л - 9,0 \cdot 10^9/л$
Bazofile	0.5 – 1.0 %
Eozinofile	2,0 – 4,0 %
Neutrofile ne segmentate (tinere)	1,0 – 6,0 %
Neutrofile segmentate (mature)	45,0 – 62,0 %
Monocite	5,0 – 7,0 %
Limfocite	25,0 – 35,0 %
Trombocite	$180 \cdot 10^9/л - 320 \cdot 10^9/л$
Reticulocite	0.2 – 1.2 %

Ретикулярная клетка (ретикулярный синцитий) стромы кроветворных органов



Гемогистиобласт — трансформированная ретикулярная клетка

Medical-Enc.ru



Гемоцитобласт — материнская клетка всех кровяных элементов

Миелобласт

Промиелоциты

Лимфобласт

Прозритробласт

Мегакариобласт

Эритробласт базофильный

Эритробласт полихроматофильный

Промегакариоцит

Зозинофильный

Нейтрофильный

Базофильный

Промоноцит

Пролимфоцит

Нормобласт полихроматофильный

Нормобласт оксифильный

Мегакариоцит

Зозинофильный

Нейтрофильный

Базофильный

Промоноцит

Пролимфоцит

Ретикулоцит

Эритроцит

Тромбоциты

Зозинофильный

Нейтрофильный

Базофильный

Моноцит

Лимфоцит

Зрелые

Зозинофил

Сегментоядерные

Палочкоядерные

Базофил

Селезенка

Лимфатические узлы, селезенка

Миелоидная ткань костного мозга

Лимфоидная ткань

Granulocitopoieza reprezintă procesul de formare și maturizare a granulocitelor

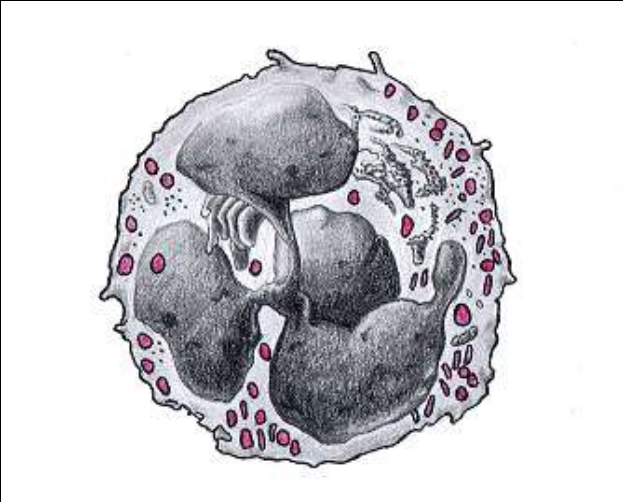
- **Etapele:**
 - celula medulară „stem”
 - celula formătoare de colonii a granulocitelor și monocitelor (CFC-GM)
 - celula formătoare de colonii a granulocitelor (CFC-G)
 - mieloblastul.
- **Maturația granulocitelor:**
 - promielocit, mielocit, metamielocit, granulocit nesegmentat și granulocit matur cu nucleu segmentat

Reglarea granulocitopoiezei

- a) granulopoietinei tisulare (cu acțiune similară eritropoietinei);
- b) sistemului de factori inhibitori și factori stimulatori (blochează sau stimulează sinteza AND-lui și mitoza)
- c) sistemul chalon-antichalon.
- **mecanisme neuro-endocrine:** stimularea centrilor simpatici ai granulocitopoiezei din hipotalamus conduce la creșterea numărului de leucocite circulante și în același timp stimulează fagocitoza.
- Hormonii somatotrop și prolactinei, hormonii tiroidei și androgeni stimulează granulocitopoieza .
- Factorului stimulator splenic

Limfocitopoieza proces de formare și maturizare al limfocitelor.

- **Acest proces se desfășură în:**
- a) măduva roșie a oaselor, unde are loc diferențierea celulelor formătoare de colonii limfocitare (CFC-Li B+T) în limfocite pre-B și apoi în limfocite B;
- b) timus, unde limfocitopoieza depinde doar de vitalitatea celulelor stem;
- c) ganglionii limfatici și splină, unde limfocitopoieza este antigen determinantă.



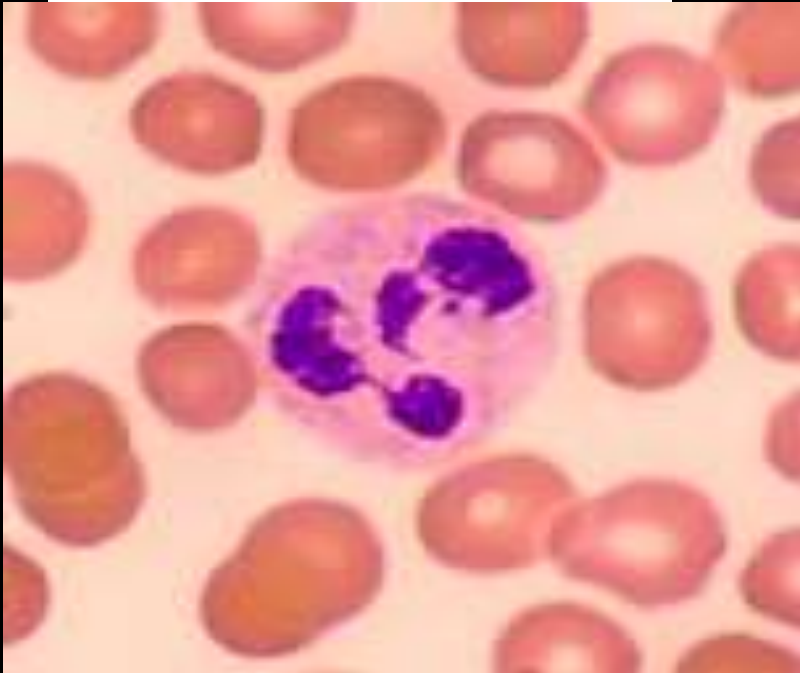
Neurtofilul

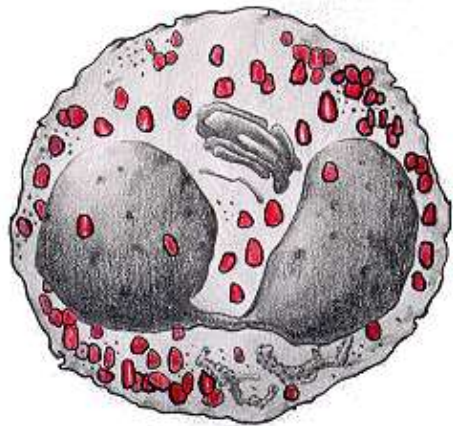
Diametrul - 12-15 μm .

- Matur - nucleul 2 - 5 segmente

-Tânăr – nucleu – bastonaș

Citoplazma transparentă, cu granule mici slab colorate





Eozinofil

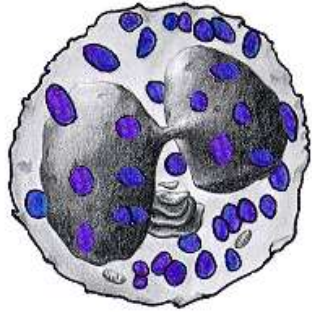
În normă în sânge se întâlnesc mai rar

Mai mare ca Neutrofilul

Nucleul din două segmente (mai rar 3-4 segmente)

Citoplazma conține granule mari colorate în roz-oranj





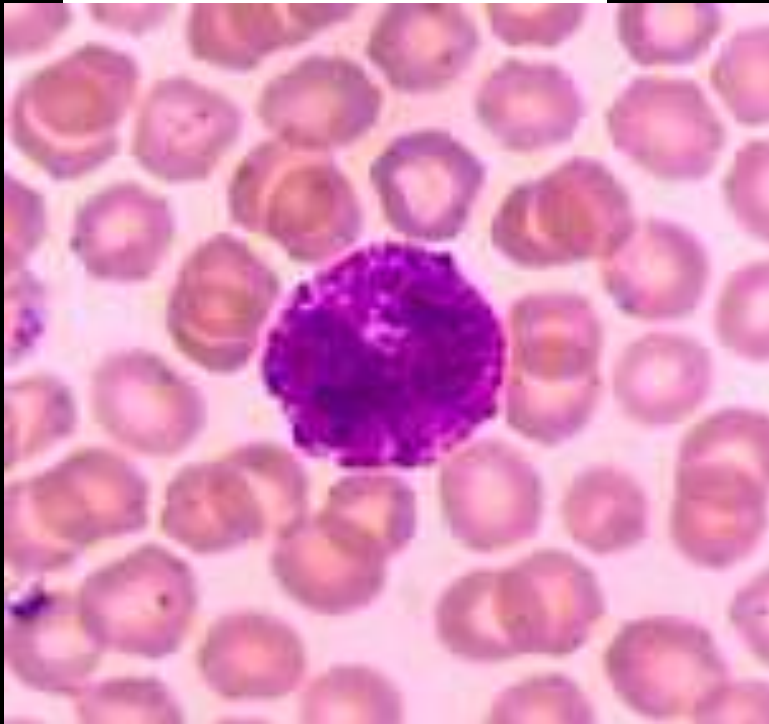
Bazofil

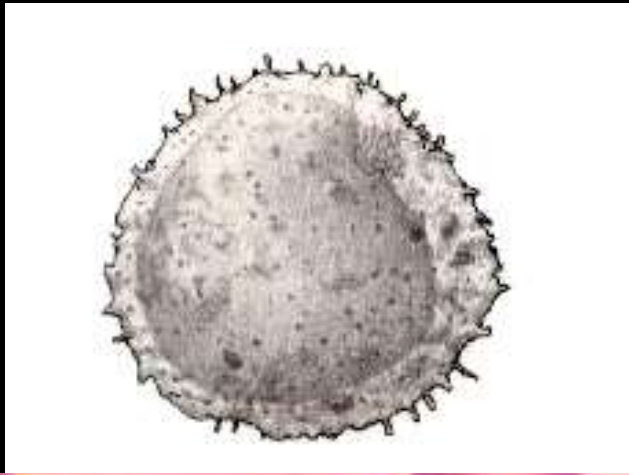
În normă în sânge se întâlnesc cel mai rar

Diametrul 9-10 μm

Citlasma semitransparentă, conține granule colorate în indigo-violet

Nucleul din 2-3 segmente





Limfocit

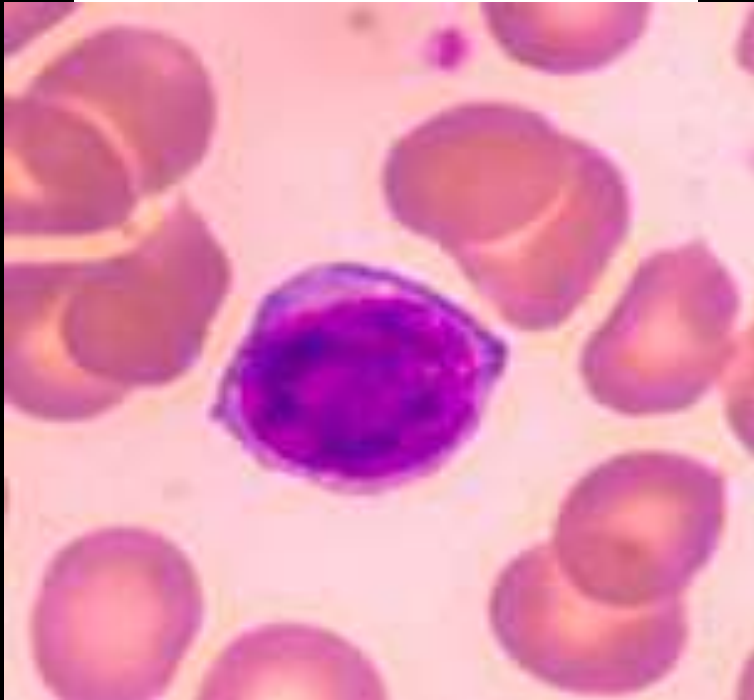
are quite common in the blood:

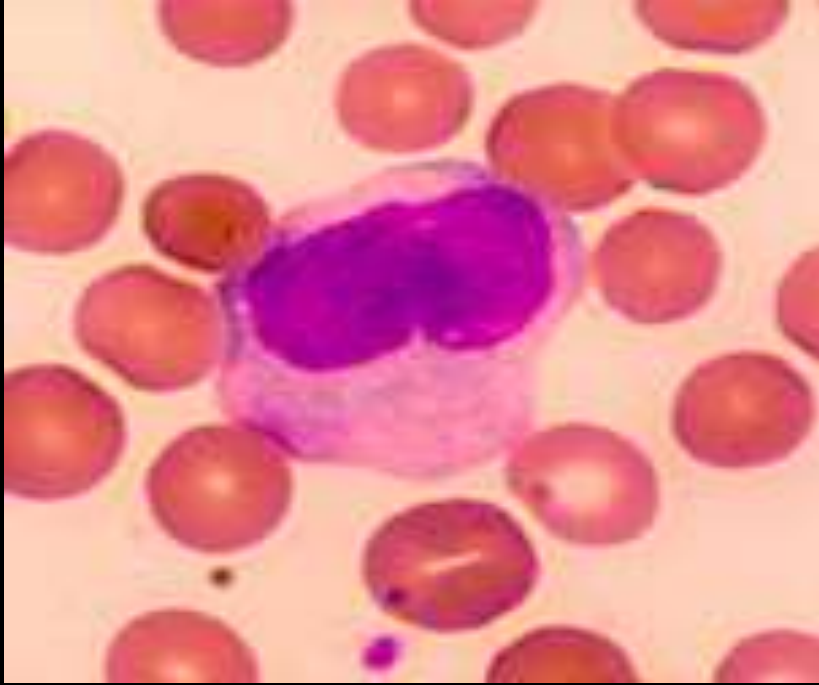
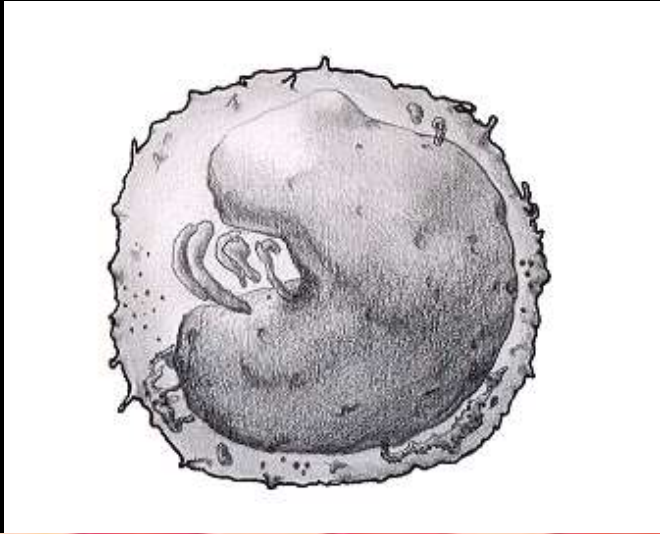
Diametrul 8-10 μm (mai mici ca celele leucocite)

Citoplazma transparentă

Nucleul rotund, ocupă aproape toată citoplazma

Limfocitele după dimensiuni se mai impart în: mici, medii, mari.





Leucocitozele -

reprezintă creșterea numărului de leucocite într-o unitate volumetrică de sânge peste limita maximă normală (9.000 leucocite/mm³).

- Leucocitoza apare ca o reacție temporară a sistemului hematopoietic la acțiunea diverșilor factori etiologici: fizici, chimici, biologici.
- Deosebim leucocitoze fiziologice și patologice.

Leucocitoza se poate instala prin următoarele mecanisme:

- a) prin intensificarea leucocitopoiezei cu ieșirea leucocitelor în patul vascular (leucocitoză regeneratorie sau absolută).
- b) prin activarea blastomatoasă a leucopoiezei se instalează în cazul în care are loc acțiunea factorilor cancerigeni cu declanșarea leucozei, leucocitoza fiind doar ca o urmare a creșterii atât a numărului de leucocite care se multiplică normal cât și celor blaste cu ieșirea lor din măduva osoasă în sângele periferic.

Leucocitoza se poate instala prin următoarele mecanisme:

- c) **prin redistribuirea leucocitelor în patul vascular** are caracter temporar și nu este însoțită de intensificarea leucopoiezei și de mărirea numărului de leucocite tinere. Se atestă creșterea numărului de leucocite local, de exemplu, în vasele microcirculatorii ale plămânilor, intestinului, ficatului, în caz de șoc traumatic și anafilactic.
- d) **prin hemoconcentrație** reprezintă o consecință a deshidratării organismului de exemplu, în diaree, vomă incoercibilă, poliurie etc.

Leucocitozele fiziologice

Alimentară – peste 2-3 ore după consumul hrăni, mai ales proteice

Miogenă – după efort fizic intens (ma sportivi, la copii după plâns îndelungat)

Emoțională – la activarea SN Simpatic (exitație, frică, stres)

Ortostatică – la trecerea corpului din poziție verticală în orizontală

Premenstruală cu 3-4 zile înainte de hemoragie

La gravide – de la 5-6 luni de graviditate cu creștere până la naștere (12000-15000/mcl),

La lăuze – la 2 săptămâni după nastere

La nou-născuți – în primele 2 saptamâni de viață (până la 12000-20000/mcl_

**prin mecanism
de redistribuție**

**Prin stimularea
leucopoiezei**

Leucocitozele patologice

de origine tumorală (hemoblastoze: leucemii, limfoame)

prin activarea
blastomatoasă

de origine infecțioasă (de exemplu, apărută în meningită, scarlatină, pneumonie etc.),

inflamatorie – în diverse boli inflamatorii,

toxică exogenă - în intoxicații cu benzol, anilină),

prin intensificarea
leucocitopoiezei

toxică endogenă – în uremie, coma diabetică etc.,

posthemoragică – apărută după sângerările acute.

prin
redistribuire

Leucocitozele neutrofile (neutrofilia)

- creșterea numărului de neutrofile în sângele periferic în cifre absolute peste limita valorilor normale (6 000 – 6 500 /mm³), în hemogramă peste 65% din numărul total al leucocitelor.

Neutrofilia se constată în: intoxicații de origine endogenă, procese inflamatorii acute, infecții strepto-, stafilococice, hipoxie, infarct miocardic, pneumonie, scarlatină, difterie etc.

Mecanismul - acțiunea diverșilor factori etiologici care provoacă intensificarea elaborării leucopoietinelor,

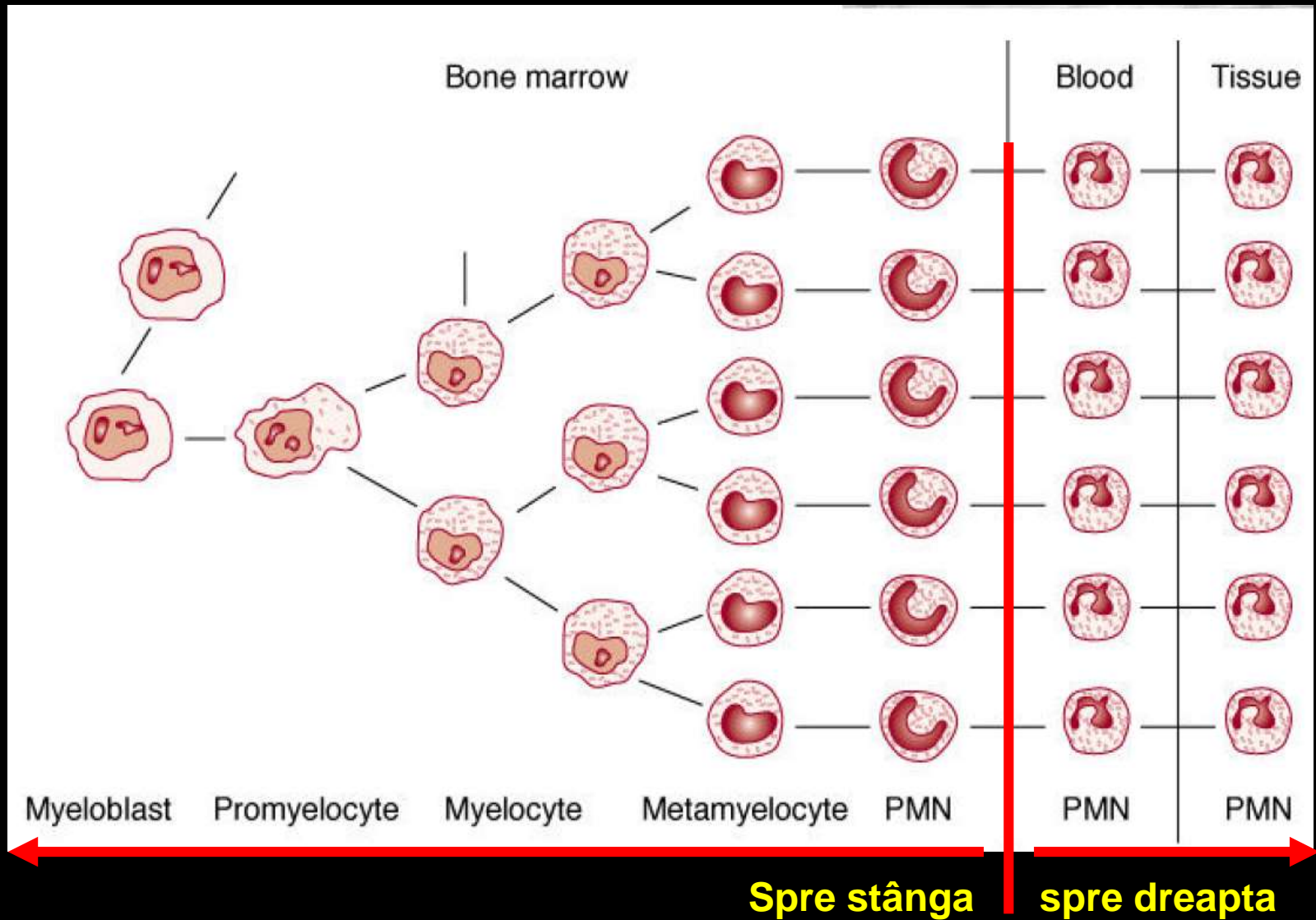
Creșterea numărului de neutrofile intermediare imature (a mielociților, metamielociților și neutrofilelor nesegmentate) e considerată ca **deviere nucleară “spre stânga”** și invers, mărirea numărului de neutrofile segmentate și celor polisegmentate poartă denumirea de **deviere nucleară “spre dreapta”**.

Leucocitoza neutrofilă cu deviere nucleară “spre stânga” moderată tip hiporegenerativ se caracterizează print-o neutrofilie moderată (9000 - 10000 /mm³), concomitent cu creșterea în formula leucocitară a neutrofilelor nesegmentate (peste 5- 6%). De exemplu, în inflamație.

Leucocitoza neutrofilă cu deviere nucleară “spre stânga” pronunțată tip regenerativ se caracterizează print-o neutrofilie pronunțată (13 000 – 15 000 leucocite/mm³), prin creșterea în formula leucocitară a neutrofilelor nesegmentate (peste 6- 8%) și a metamielociților (peste 2- 4%). Se constată în procese purulente.

Leucocitoza neutrofilă cu deviere nucleară “spre stânga” foarte pronunțată tip hiperregenerativ se caracterizează prin creșterea exagerată a numărului total de leucocite (30 000 – 40 000 leucocite/mm³). În formula leucocitară se constată neutrofile nesegmentate (peste 6- 8%), metamielociți (peste 2- 4%) și 2% de mielociți; mai mult ca atât în frotiul sanguin se observă granulația toxică a citoplasmei neutrofilelor. O astfel de leucocitoză poartă denumirea de *reacție leucemoidă a rândului mieloid*

Leucocitoze neutrofile cu devierea formulei leucocitare



Leucocitoza neutrofilă (particularități)

Stimulatorii neutrofilopoiezei –

ACTH, cortizolul,

Vit b12, Vit. C,

catecolaminele,

pirogenalul,

Razele UV,

unele vaccinuri,

infecțiile,

metaboliții oncogeni,

IL-3, FSC-GM, FSC-G, Leucotriene C4, -B4, IL-6,

Stimulatorii eșirii din mad. roșie - IL-1, C3a,

Prezența în sânge 6 – 10 ore -

Factorii chimiotactici (c%a, Lb4, si a.) – marginalizare -
extravazare

În țesuturi persistă - 1-4 zile

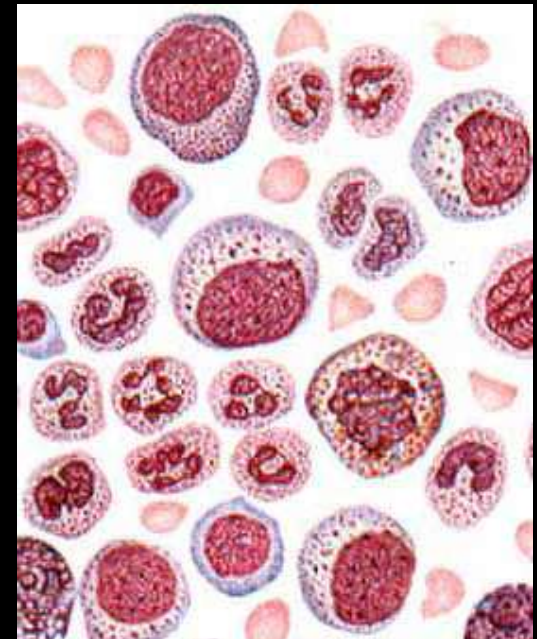
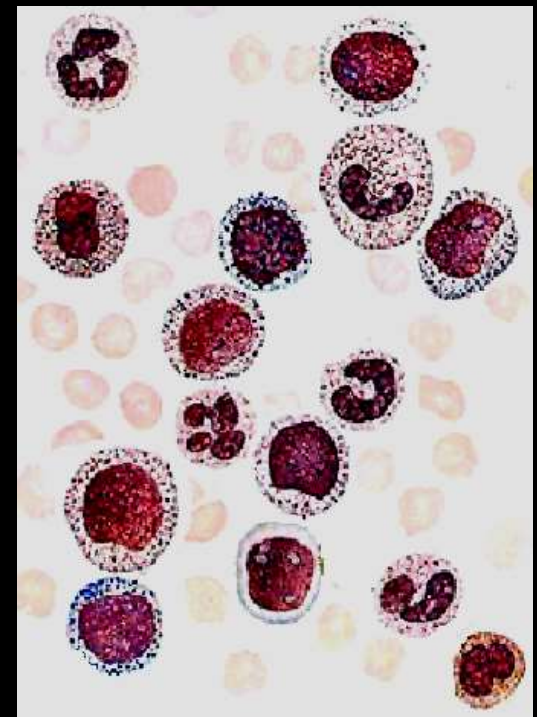
Înhibitorii neutrofilopoiezei – PGE1, PGE2, IL-10, IL-13, keilone
leucocitare

Reacțiile leucemoide

caracterizate atât prin creșterea considerabilă a numărului total de leucocite, cât și prin creșterea numărului de neutrofile intermediare imature (promielociților, mielociților), asemănătoare cu cele apărute în leucoze, dar care dispar din sânge la înlăturarea factorului etiologic.

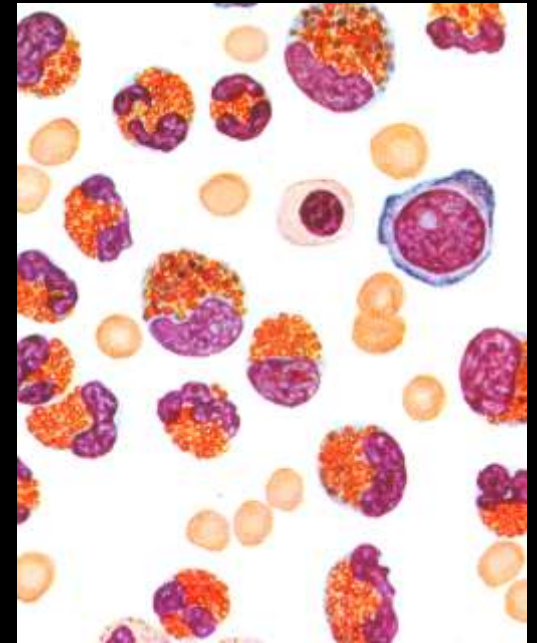
Reacția leucemoidă a rândului mielod apare la acțiunea microorganismelor, substanțelor biologic active eliberate în reacțiile imune sau alergice, în bolile infecțioase și parazitare, septicemie, reumatism, intoxicații severe.

Reacția leucemoidă a rândului granulocitar se întâlnește mai frecvent în septicemie, tuberculoză, scarlatină, difterie, pneumonie, procese purulente, colagenoze etc.



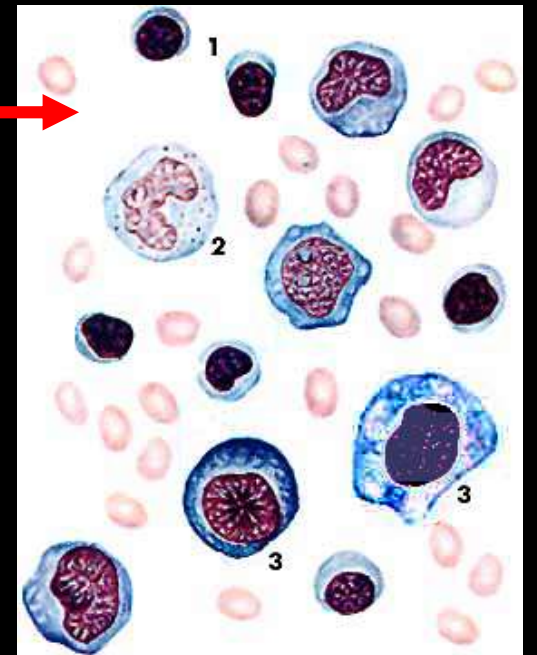
Reacția leucemoidă tip eozinofil se

constată în bolile alergice, în ascaridoză, psoriază, bolile imune și autoimune – situații în care în sângele periferic se constată **cantități mari de histamină, substanțe biologice active** ceea ce duce la amplificarea elaborării stimulenților eozinofilopoiezei.



Reacția leucemoidă tip monocitar se

observă în bolile cronice: tuberculoză, sifilis, pielonefrită etc.



Reacția leucemoidă tip limfocitar se

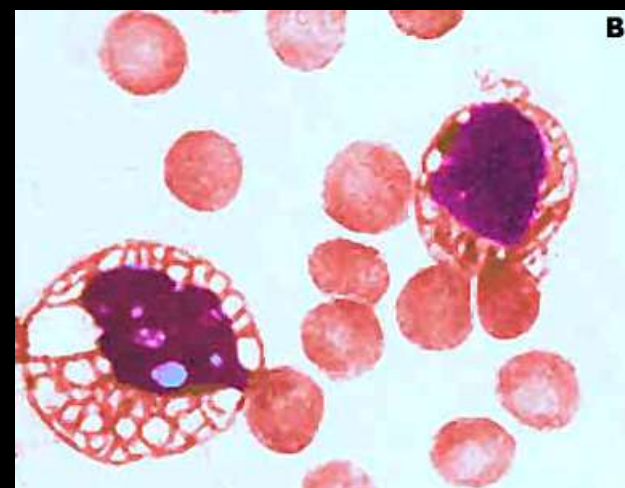
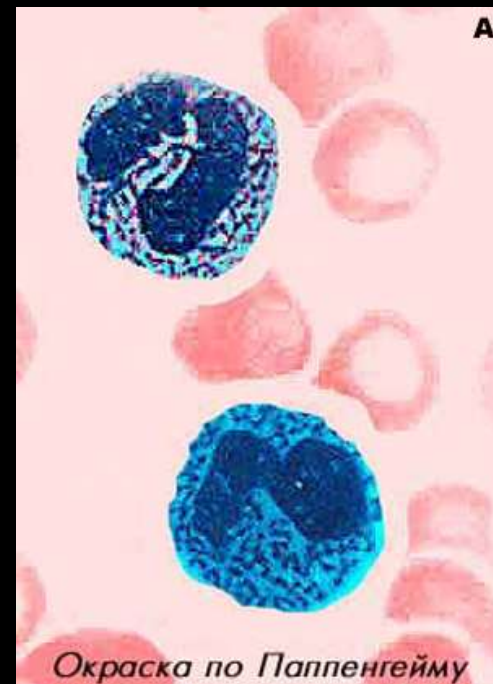
atestă în mononucleoza infecțioasă, hepatita cronică agresivă, colagenoze.

Leucocitoza neutrofilă cu devierea nucleară “spre stânga“ tip regenerativ-degenerativ

se caracterizează prin creșterea moderată a numărului de neutrofilele nesegmentate, metamielociților și prezența mielociților, iar numărul de neutrofile mature - diminuat. În frotiul sanguin se atestă neutrofile cu picnoză a nucleelor, vacoalizarea citoplasmei, granulația toxică. O astfel de leucocitoză se constată în intoxicații severe.

Leucocitoza neutrofilă cu devierea nucleară “spre dreapta“ tip degenerativ se

caracterizează prin lipsa sau reducerea considerabilă în formula leucocitară a neutrofilelor tinere (metamielociților și neutrofilelor nesegmentate), asociată cu prezența în frotiul sanguin a neutrofilelor gigante. În neutrofile se constată vacuolizarea citoplasmei și hipersegmentarea nucleelor (5-6 și mai multe segmente), ceea ce denotă suprimarea activității măduvei osoase. Caracteristic pentru anemia pernicioasă, boala actinică și pentru alte afecțiuni cu caracter degenerativ.



Leucocitoza eozinofilă (eozinofilia)

reprezintă o creștere a numărului de eozinofile peste 700 eozinofile/mm³.

FSC-GM, FSS-G, LC4, LB4, IL-6, IL-5 – stimulează eozinofiloipoieza

- prezența în sânge – 15 ore
- prezența în țesuturi (dermă, TGI, țesut conjunctiv) - zile 8-12
- posedă capacitate de intravazare din țesuturi în sânge

Eozinofilia este o reacție specifică a organismului la pătrunderea proteinelor heterogene, limitând leziunile de complexe imune, inactivează histamina (efecul histaminazei), înlătura fibrina în procesul inflamator

Eozinofilia denotă o hiperreactivitate alergică, fiind atestată, de regulă, în boli alergice, infestări parazitare, dermatoze, astm bronșic, urticarie, colagenoze, insuficiența suprarenalelor, infarct miocardic (perioada de însănătoșire), alergia alimentară, leucoza mieloidă cronică, la administrarea de antibiotice, sulfanilamide, etc.

Leucocitoza bazofilă (bazofilia)

reprezintă creșterea numărului de bazofile din sânge peste 150 /mm³

- Durata de viață – 8-12 zile
- Posedă Receptori pentru IgE
- Granulele bazofilelor conțin: heparină, histamină, serotonină, peroxidaza, fosfataza acidă.
- Particică în reglarea proceselor de coagulare,
- și permeabilizare a vaselor

Bazofilia însoțește de obicei nivelurile crescute de IgE;

1. se întâlnește în
2. leucoza mieloidă cronică,
3. policitemie,
4. anemia pernicioasă,
5. hipersensibilitate tip imediat și tip întârziat,
6. hipotireoză,
7. diabet zaharat,
8. hepatita acută (perioada icterică) etc.

Limfocitoza

reprezintă creșterea numărului de limfocite peste limitele valorilor maxime – 3 200 limfocite/mm³ , fiind denumită și **limfocitoză absolută**.

1. Este întâlnită constant în leziunile neoplazice ale seriei limfatice - leucoza limfoidă cronică, limfoamele nonHodgkiniene și Hodgkiniene,
2. Limfocitoza absolută secundară se poate constata în infecții virale (de ex., în mononucleoza infecțioasă, tusa convulsivă), în care limfocitoza este asociată cu monocitoza.
3. O limfocitoză reactivă se observă și în alte boli infecțioase acute (de ex., în parotidita epidemică, varicelă, rubeolă, rujeolă etc.), în bolile infecțioase cronice (tuberculoză, toxoplasmoză, bruceloză sifilis, și a.)

Limfocitoza relativă

- **sau falsă** o numim în cazul în care numărul total de leucocite este micșorat sub valorile normale, în timp ce valoarea procentuală a limfocitelor în formula leucocitară crește pe seama micșorării valorii procentuale a altor leucocite de exemplu, a neutrofilelor. Numărul absolut de limfocite nu depășește 3000 limfocite/mm³.
- Limfocitoza relativă se constată în afecțiunile **însoțite de neutropenie**, agranulocitoză, în bolile virotice, febra tifoidă ș.a., reflectând o suprimare a granulocitopoiezei.

Monocitoza

reprezintă creșterea numărului absolut de monocite peste 800/mm³.

Mecanisme – stimularea producției medulare de monocite. De ex., endotoxinele, antigenele tumorale și complexe imune.

1. Monocitoza este întâlnită frecvent în diverse neoplazii specifice (leucemiile monocitare și mielomonocitare, și cele cronice (policitemia vera etc.).
2. Bolile infecțioase - infecțiile granulomatoase (tuberculoza și histoplasmoza), listerioza, febră tifoidă și paratifoidă, luesul, infecțiile cu fungi și protozoare etc., în care monocitele sunt implicate în procesul de fagocitoză.
3. Lupus eritematos diseminat
4. Boli ale tractului gasrointestinal și ficatului (colita ulceroasă, enterita regională, colita granulomatoasă, ciroza etc.).
5. În convalescența infecțiilor acute, în neutropeniile cronice, fiind interpretată ca un semn de vindecare, de ex., în agranulocitoză.

Leucemiile

reprezintă afecțiuni de origine tumorală a sistemului hematopoietic (hemoblastoze), caracterizate prin proliferarea abundentă a țesutului hematopoietic (*hiperplazie*), pierderea capacității de diferențiere și maturizare a celulelor hematopoietice (*analazie*) și invadarea organelor nehematopoietice cu celule tumorale (*metaplazie*).

Etiologia.

Actualmente există mai multe teorii referitor la apariția leucozelor.

Radiației ionizante.

Factorilor chimici: metilcolantrenul și dimetilbenzantracenu, metaboliții triptofanului și tirozinei, benzolul și alți solvenți organici etc.

Virusurile oncogene: în limfomul Burkitt (virusul Epstein Barr, ce conține ADN), virusurile oncogene (care conține ARN).

Eredității. S-a constatat o frecvență de îmbolnăviri de leucoză cu mult mai mare la bolnavii cu anomalii cromozomiale (boala Down, sindromul Klinefelter, Turner), la bolnavii cu defecte ereditare ale sistemului imun etc.

Hemoblastoze

(tumori din organele hematopoietice)

A. Leucemii

(originare din măduva
roșie)

B. Limfoame

(originare din țesutul
limfoid extramedular)

Leucoze

ACUTE

Leucoza
ne diferențiată



Limfoblastă



Promieloblastă



Mieloblastă



Eritroblastă



Monoblastă



CRONICE

Limfoidă



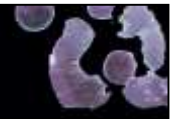
Mieloidă



Eritromieloidă



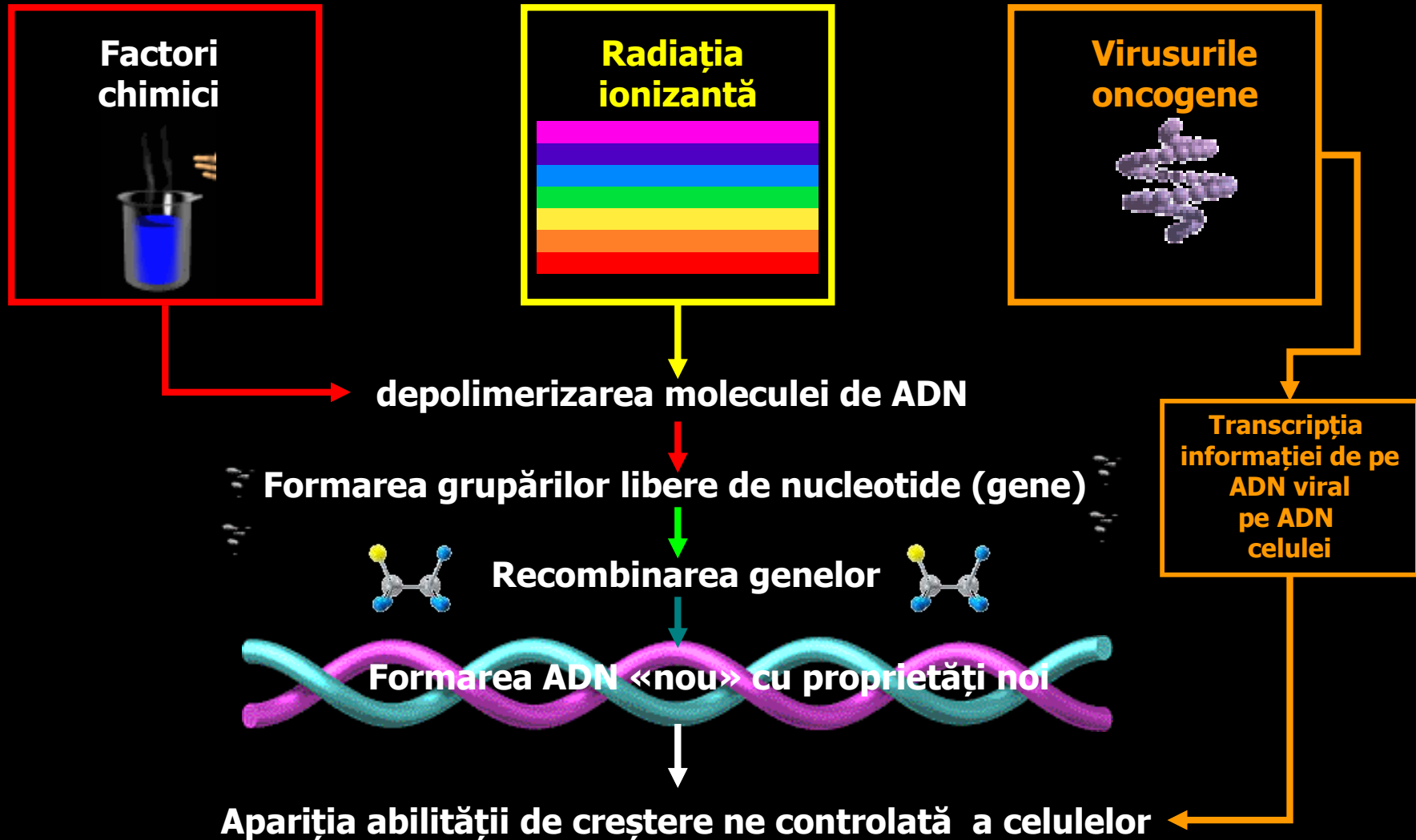
Megacariocitară



Monocitară



Patogenia generală a leucozelor



Patogenia generală a leucozelor acute

Blocarea diferențierii celulelor
hematopoietice

Oprirea maturării este cauzată de
mutațiile unor factori de specifici de
transcripție ce reglează diferențierea
celulelor progenitoare limfoide sau
mieloide imature

PATOGENIA GENERALĂ

a leucozelor cronice

Progresia lentă și treptată a bolii, cu substrat celular atipic și diferit grad de maturizare (de la blaști până la celula matură).

Bolile mieloproliferative- mutații dobândite care conduc la activarea consecutivă a tirozin kinazelor ce mimează semnale produse de Factorii de creștere.

Cele mai comune kinaze mutante sunt BCL-ABL (asociată cu Leucoza mieloidă cronică și Jak 2

PATOGENIA GENERALĂ

Proliferarea tumorală este determinată de:

1. mutații dobândite care conduc la activarea consecutivă a tirozinkinazelor **ce mimează** semnalele produse de Factorii de creștere

2. Cele mai comune kinaze mutante sunt

- **BCL-ABL** (asociată cu Leucoza mieloidă cronică și
- **Jak 2** cu *policitemia vera* și *mielofibroza primară*).

Patogenia generală a leucozelor

A. Atipismul tumoral

B. Originea clonală în producerea leucozelor

C. Progresia tumorală a leucozelor.

A. Atipismul tumoral

Transformarea programei genetice normale a celulei în programa atipismului tumoral determinat de schimbările aparute în genom sub acțiunea factorilor cancerigeni.

În leucoze celulele normale din țesutul hematopoietic sunt înlocuite cu celule leucozice.

Particularitățile esențiale ale atipismului tumoral include:

*atipismul de creștere,
structural,
biochimic,
funcțional etc.*

Atipismul de creștere

se caracterizează prin faptul că în măduva osoasă se produce o creștere difuză a numărului de celule blaste leucozice atipice, alături de cele normale.

În dependență de numărul total de leucocite precum și de numărul de celule blaste în sângele periferic deosebim următoarele forme de leucoze:

1. Leucoza leucemică, caracterizată prin mărirea numărului de leucocite peste $100.000/\text{mm}^3$, cu un *număr foarte mare de celule blaste* în sângele periferic;

2. Leucoza subleucemică, caracterizată prin mărirea numărului de leucocite până la $80.000/\text{mm}^3$, cu un *număr mare de celule blaste* în sângele periferic;

3. Leucoza leucocitopenică, caracterizată prin micșorarea numărului de leucocite mai jos de $5\ 000/\text{mm}^3$, cu *prezența de celule blaste* în sângele periferic;

4. Leucoza aleucemică, caracterizată prin numărul normal de leucocite – $5000 - 6000/\text{mm}^3$, nu se depistează celule blaste în sângele periferic, în schimb se mărește numărul de leucocite atipice și de celule blaste în măduva osoasă.

Atipismul de creștere

2. Apariția așa-numitului “Hiatus leucemicus”- simptom hematologic în leucoza mieloblastă acută, caracterizat prin invadarea sângelui periferic cu celule blaste alături de celule mature, iar cele intermediare lipsesc (de exemplu, sunt prezenți mieloblaști și neutrofile segmentate, iar promielociții și mielociții lipsesc), ceea ce denotă tulburarea diferențierii celulelor leucozice cu blocarea maturației acestora.

3. Apariția așa-numitei asociații eozino-bazofile - simptom hematologic în leucoza mieloidă cronică, caracterizat prin creșterea concomitentă a numărului de leucocite eozinofile și bazofile în sângele periferic, ceea ce denotă maturizarea și diferențierea celulelor atipice blaste ale seriei mieloide angajate în direcția eozinofilelor și bazofilelor.

4. Apariția așa-numitelor amprente Botkin - Gumprecht – pete specifice (rămășiță nucleară de cromatină), apărute în froțiile sanguine la bolnavii cu leucoza limfoidă cronică ca rezultat a labilității sporite a membranei nucleelor celulelor limfoblaste la acțiunea factorilor mecanici.

5. Apariția granulației azurofile și corpusculilor Auer- granulații azurofile mari și numeroase în citoplasma neutrofilelor și formațiuni, având formă de bastonașe asemănătoare cu cristale. Reprezintă un simptom hematologic caracteristic al leucozei acute mieloblaste.

Atipismul structural

prevede pe de o parte schimbările ce au loc la nivelul celulei - forma celulei, mărimea ei și a nucleului, coraportul dintre mărimea nucleului și cea a citoplasmei (**atipism celular**), pe de altă parte schimbările coraportului cantitativ, adică a numărului de celule leucozice și alte celule hematopoietice existente în leucoza respectivă (**atipism tisular**).

Atipismul biochimic

1. În leucoza mieloblastă acută se caracterizează prin **dereglarea sintezei unor enzime**, de exemplu, a fosfatazei acide, mieloperoxidazei cu perturbarea proceselor metabolice în care aceste enzime iau parte.
2. În limfoleucoză limfocitele-B atipice pot sintetiza **umunoglobuline anormale** (lipsite de legături bisulfidice), structura și componența cărora se deosebesc de cele normale (*paraproteinemia*).
3. În leucoze se constată **disproteïnemia** - modificarea coraportului dintre albumine și globuline cu supraproducerea (de către celulele leucozice) a imunoglobulinelor.

Atipismul funcțional

În leucoze reprezintă o disfuncție a celulelor leucozice care î-și pierd activitatea sa funcțională, manifestată prin diminuarea **activității fagocitare**, dereglarea mecanismelor de **realizare a imunității umorale și celulare** cu instalarea la asemenea bolnavi a stărilor imunodeficitare, însoțite de o micșorarea pronunțată a rezistenței anticancerigene și antiinfecțioase.

Febra apărută în leucoze poate fi explicată prin eliberarea pirogenului secundar – interleukinei-1, ca rezultat al lizei intense a leucocitelor atipice, sau/și ca rezultat al existenței mai îndelungate a infecțiilor respiratorii și urinare, ulcerațiilor bucale etc.

Sindromul hemoragic în leucoze este determinat de **trombocitopenie**

Anemia și trombocitopenia are mecanism asemănător, fiind determinate de **suprimarea hematopoiezei normale, aceasta din urmă fiind explicată prin următoarele mecanisme:**

1. utilizarea intensă de către celulele blaste leucozice a substanțelor necesare eritrocitopoiezei (de ex., a acidului folic, vitaminei B12 etc);
2. micșorarea activității proliferative a celulelor eritroide (celulele leucozice blaste inhibă eritrocitopoieza);
3. instalarea hemolizei (celulele leucozice stimulează formarea de anticorpi antieritrocitari și de limfocite T- killer).

Atipismul funcțional

În leucoze reprezintă o disfuncție a celulelor leucozice care î-și pierd activitatea sa funcțională, manifestată prin diminuarea **activității fagocitare**, dereglarea mecanismelor de **realizare a imunității umorale și celulare** cu instalarea la asemenea bolnavi a stărilor imunodeficitare, însoțite de o micșorarea pronunțată a rezistenței anticancerigene și antiinfecțioase.

Febra apărută în leucoze poate fi explicată prin eliberarea pirogenului secundar – interleukinei-1, ca rezultat al lizei intense a leucocitelor atipice, sau/și ca rezultat al existenței mai îndelungate a infecțiilor respiratorii și urinare, ulcerațiilor bucale etc.

Sindromul hemoragic în leucoze este determinat de **trombocitopenie**

Anemia și trombocitopenia are mecanism asemănător, fiind determinate de suprimarea hematopoiezei normale, aceasta din urmă fiind explicată prin următoarele mecanisme:

1. utilizarea intensă de către celulele blaste leucozice a substanțelor necesare eritrocitopoiezei (de ex., a acidului folic, vitaminei B12 etc);
2. micșorarea activității proliferative a celulelor eritroide (celulele leucozice blaste inhibă eritrocitopoieza);
3. instalarea hemolizei (celulele leucozice stimulează formarea de anticorpi antieritrocitari și de limfocite T- killer).

B. Originea clonală

celulele leucozice reprezintă anumite *clone* – adică colonii de celule provenite dintr-o celulă mutantă cu caractere specifice ale acesteea.

1. Ele au proveniență din celula “stem”, ușor pătrund în sângele periferic și pot forma colonii pretutindeni în țesutul hematopoietic.

2. Formarea de colonii determină *metastazarea* chiar de la începutul instalării procesului tumoral.

C . Progresia tumorală

La baza progresiei tumorale stă variabilitatea crescută cromozomială a celulelor leucozice, ceea ce duce la apariția de noi clone mutante în clona tumorală primara

Deosebim următoarele legități ale progresiei tumorale:

- 1) transformarea leucozei monoclonale în cea policlonală;
- 2) transformarea leucozei aleucemice în cea leucemică;
- 3) metastazarea hematoblasozelor extramedulare în măduva osoasă;
- 4) metastazarea celulelor leucozice în organele la distanță de cele hematopoietice;
- 5) reprimarea hematopoiezei normale cu apariția anemiei, trombocitopeniei și leucocitopeniei;
- 6) pierderea specificității citochimice a celulelor blaste ceea ce le fac să devină neidentificate prin reacții citochimice;
- 7) modificarea formei nucleelor celulelor blaste – de la cea rotundă la o formă neregulată cu o suprafață mult mai mare;
- 8) creșterea rezistenței leucozei la tratamentul citostatic denotă trecerea (transformarea) formei monoclonale în cea policlonală; apare o etapă calitativ nouă (mai severă, mai malignă) în dezvoltarea acestei tumori.

Leucocitopenia

reprezintă micșorarea numărului de leucocite mai jos de valorile minime normale 3000 – 4 000 leucocite/mm³ sânge.

Leucocitopenia poate fi reprimată din cauza elaborării insuficiente a leucopoietinei sau din cauza carenței de factori plastici (carența proteică, insuficiența cianocobalaminei și acidului folic etc.).

Cauze:

1. acțiunea radiației ionizante,
2. metastaze tumorale,
3. alergia medicamentoasă etc.
4. administrarea îndelungată a unor preparate medicamentoase din grupul acidului salicilic (brufen, ibobrufen, amidopirinei etc.) agranulocitoza apare ca rezultat al lezării selective a seriei granulocitare.

CLASIFICAREA LEUCOPENIILOR

A. adevărate (absolute) –

micșorarea conținutului de leucocite în sânge **sub $4 \times 10^9/L$** concomitent cu micșorarea procentajului în formula leucocitară

Patogenia -

1. supresia leucocitopoiezei
2. distrugerea leucocitelor în sânge
3. pierderea leucocitelor

B. false (relative) –

micșorarea numărului de leucocite sub $4 \times 10^9/L$ cu păstrarea conținutului total de leucocite în organism la nivel normal

Patogenia:

- 1. hemodiluția,**
- 2. redistribuirea leucocitelor în patul vascular**
- 3. modificarea raportului de leucocite în**
- 4. leucogramă (scăderea procentului unei forme pe seama creșterii procentului altei forme de leucocite)**

Clasificarea leucopeniilor

În funcție de micșorarea fiecărei forme de leucocit

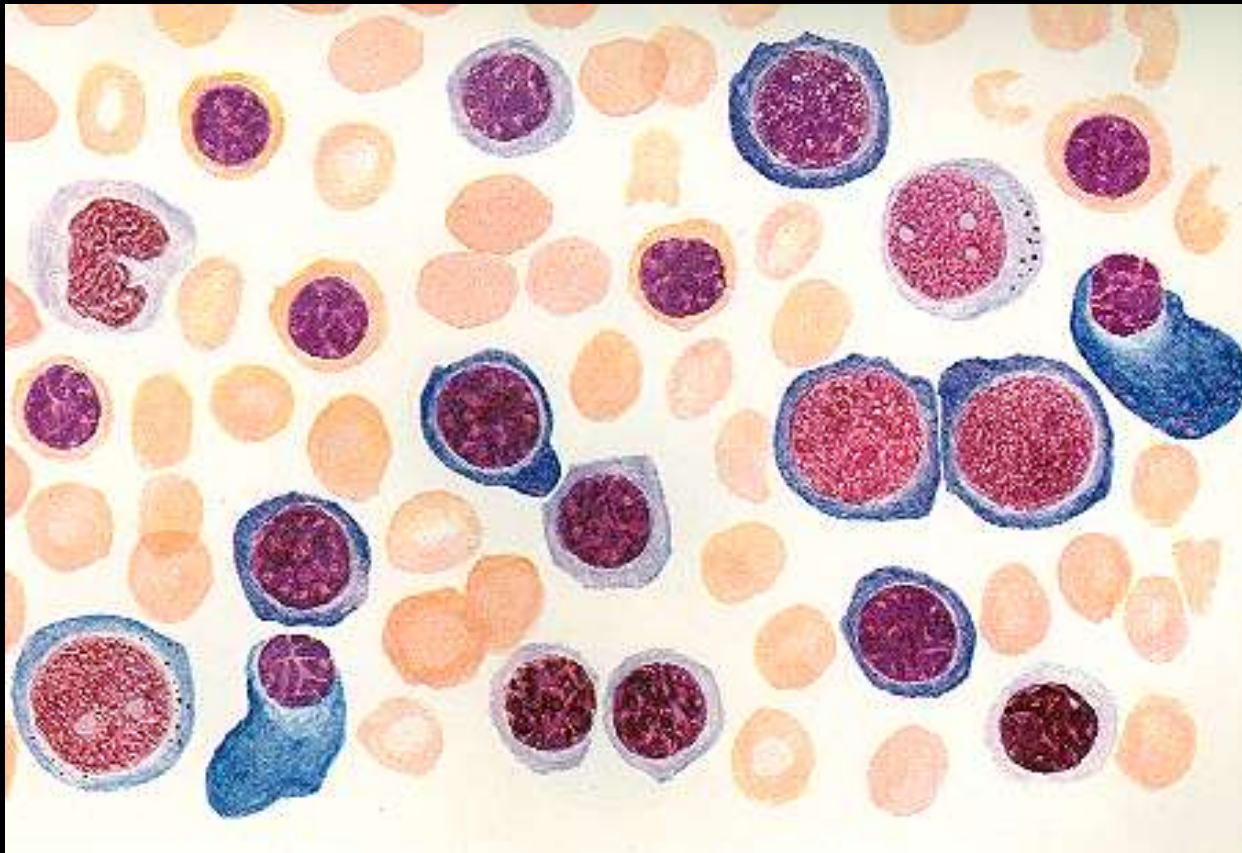
Neutropenii (cea mai frecventă) – este micșorarea numărului absolut de neutrofile în sângele periferic mai jos de 2000 neutrofile/mcl sânge.

- În cazul în care această diminuare atinge cifrele 200-300/mm³, concomitent cu lipsa eozimofilelor și bazofilelor se instalează **agranulocitoza**

- Eozinopenii
- Granulocitopenii (agranulocitoze)
- Limfocitopenii
- Monocitopenii

Punctatul măduvei osului în agranulocitoză

Lipsa totală a seriilor granulocitare (după M.Г.Абрамов)



Semnificația biologică a leucocitopeniilor

Neutropeniile – imunodeficiență nespecifică antimicrobiană (fagocitoza);
predispoziție la infecția coccică

- **Eozinopeniile** – indică stresul;
- hipercorticismul

- **Limfocitopeniile** –
 - lipsa limfocitelor B – imunodeficiență umorală;
 - lipsa limfocitelor T – imunodeficiență celulară;
 - lipsa ambelor forme – imunodeficiență mixtă