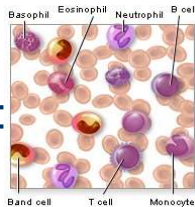




Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara  
Departamentul III - Disciplina de Fiziopatologie

## FIZIOPATOLOGIE MEDICINĂ an III



### LP\_02

## Explorarea afecțiunilor SERIEI LEUCOCITARE

2022

1

### OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

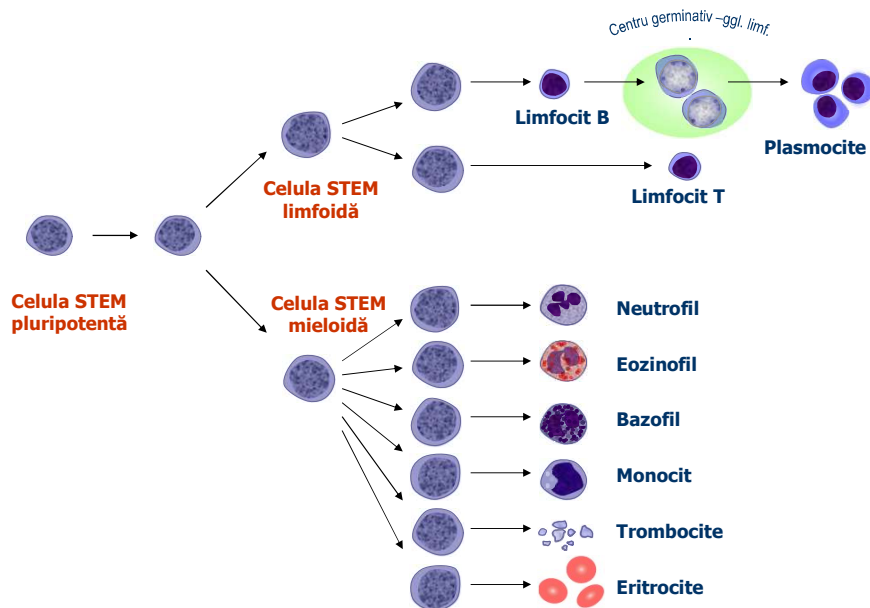
#### La sfârșitul acestui capitol, studenții trebuie să:

- Cunoască și interpreteze modificările cantitative ale seriei leucocitare
- Solicite investigațiile necesare diagnosticului leucemiilor acute și cronice
- Discute diagnosticul diferențial al leucemiilor acute și cronice
- Solicite investigațiile necesare diagnosticului limfoamelor și neoplasmelor limfo-plasmocitare

2

2

## HEMATOPOIEZA – Scurt rapel fiziologic



3

## AFEȚIUNILE SERIEI LEUCOCITARE

### CLASIFICARE

#### I. Afecțiuni NON-MALIGNE

- **Cantitative:** alterarea numărului
  - Leucocitoză
  - Leucopenie
- **Calitative:** alterarea funcției (rare)

#### ▪ **Investigații de RUTINĂ:**

- Numărătoarea leucocitelor (formula leucocitară, leucograma)
- Frotiul de sg. PERIFERIC

#### II. Afecțiuni MALIGNNE

- Leucemii
- Limfoame
- Neoplasme limfo-plasmocitare

#### ▪ **Frotiul MEDULAR**

#### ▪ **Biopsia GANGLIONARĂ**

#### ▪ **Investigații SPECIFICE:**

- Citometria în flux
- Teste citogenetice

4

4

## AFEȚIUNILE SERIEI LEUCOCITARE

### I. AFEȚIUNILE NON-MALIGNE

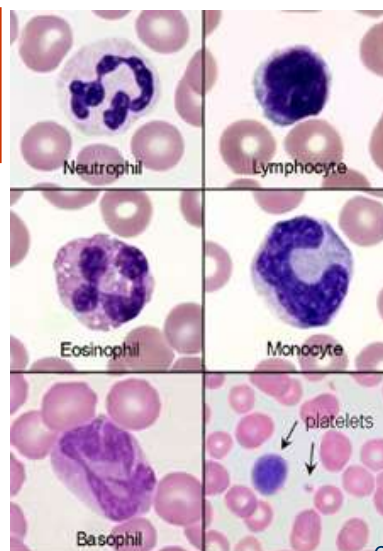
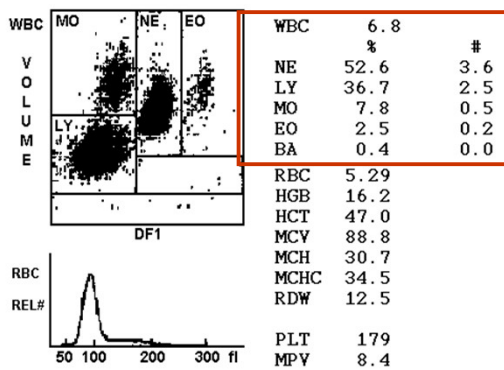
5

5

## NUMĂRĂTOAREA LEUCOCITELOR

Det. automată → hemoleucogramă

Frotiu de sânge periferic




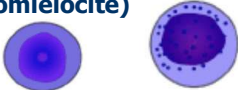
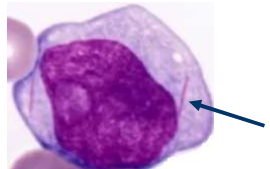
#### Modificările cantitative (-oze/penii):

- ◇ Infecții
- ◇ Inflamații (acute și cronice)
- ◇ Boli metabolice și endocrine
- ◇ Hemopatii maligne

6

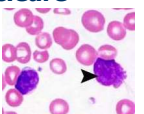
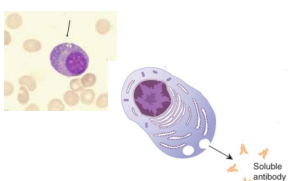
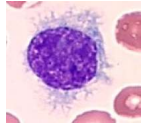
6

## FROTIUL DE SÂNGE PERIFERIC

Anomalie	Descriere	Cauze
<b>Neutrofile hipersegmentate</b> 	Nucleul are <b>mai mult de 5 lobi</b>	<b>Anemii megaloblastice</b> Sdr. mielodisplazice Infecții cronice
<b>Blaști (mielo-/limfoblaști, promielocite)</b> 	Aspect variabil <b>! Prezența lor în sângele periferic este întotdeauna patologică</b>	<b>Leucemia mieloidă acută</b> <b>Leucemia limfoidă acută</b>
<b>Corpui Auer</b> 	Incluziuni sub forma unor <b>bastonașe azurofile</b> în citoplasma <b>mieloblaștilor &amp; promielocitelor</b> (rezultate din fuziunea granulațiilor primare azurofile) → <b>prognostic prost</b>	Leucemia <b>mieloidă acută</b> = <b>patognomonici</b> <b>! Sunt absenți în leucemia limfoidă acută</b>

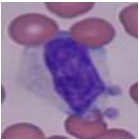
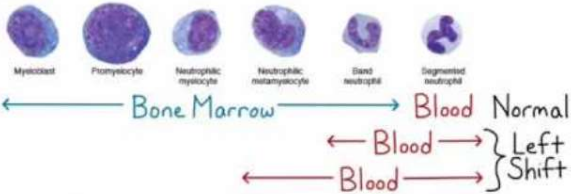
7

## FROTIUL DE SÂNGE PERIFERIC

Anomalie	Descriere	Cauze
<b>Umbrele nucleare Gumprecht</b> 	Limfocite lezate la întinderea frotiului pe lamă (semn de <i>fragilitate celulară</i> )	<b>Leucemia limfoidă cronică (LLC)</b>
<b>Plasmocite</b> 	Celule cu citoplasmă intens <b>bazofilă</b> , vacuolară și <b>nucleu excentric</b> cu cromatina cu aspect în „ <i>spije de roată</i> ”	<b>Mielom multiplu</b> Infecții bact. și virale cr. Alergii, hipersensibilizări, imunizări (condiții cu $\gamma$ -globuline serice $\uparrow$ ) Mononucleoză infecțioasă Colagenoze
<b>Celule păroase (“hairy cells”)</b> 	Celule mononucleare, gri/albastru-deschis, cu margini neregulate, nucleu mare cu cromatină fină - sunt <i>limfocite B maligne</i>	Leucemia cu celule “păroase” (“hairy cell leukemia”) - subtip de leucemie limfoidă cr. (LLC)

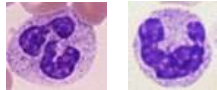




8

## FROTIUL DE SÂNGE PERIFERIC

Anomalie	Descriere	Cauze
<b>Limfocite atipice (limfocite T reactive, celule Downey)</b> 	Celule mari, cu nucleu oval și citoplasmă abundentă cu multiple granulații azurofile - patologic, > <b>10%</b> din totalul limfocitelor. <i>! Pot fi prezente în proporție de până la 10% la persoanele sănătoase</i>	<b>Mononucleoza infecțioasă</b> Infecții virale sau uneori, postvaccinare Reacții alergice, boli autoimune Infecții cronice i.c. (TBC, sifilis, toxoplasmoză)
<b>Devierea la stânga a formulei leucocitare</b> 	Prezența excesivă în sângele periferic a leucocitelor imature: NeNS, metamielocite	<b>Reacția leucemoidă</b> <b>Leucemia mieloidă cronică</b>

9

## LEUCOGRAMA (adult)

<b>1. Nr. total leucocite</b>	<b>4 000 – 11 000/mm<sup>3</sup> (adult)</b>
<b>2. Formula leucocitară</b>	
<b>Aspect pe frotiul de sânge periferic</b>	<b>Procent (%)</b>
<b>NE</b> 	<b>Segmentate</b> 50 – 70
	<b>Nesegmentate</b> 1 – 3
<b>EO</b> 	0,4 – 4
<b>BA</b> 	0,1 – 1
<b>LY</b> 	15 – 40
<b>MO</b> 	2 – 8

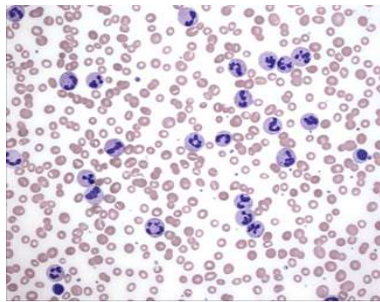
**! Obs.** La copii există limfocitoză fiziologică – LY = 50-70% iar NE = 15-40%

10

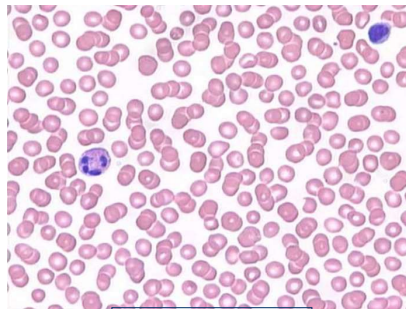
10

## Modificările CANTITATIVE

Leucocitoză	Leucopenie
Nr.L > 11 000/mm <sup>3</sup>	Nr.L < 4 000/mm <sup>3</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neutrofilie</li> <li>▪ Eozinofilie</li> <li>▪ Bazofilie</li> <li>▪ Limfocitoză</li> <li>▪ Monocitoză</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neutropenie</li> <li>▪ Eozinopenie</li> <li>▪ Bazopenie</li> <li>▪ Limfopenie</li> <li>▪ Monocitopenie</li> </ul>



NEUTROFILIE

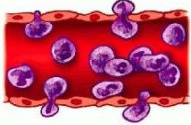




NEUTROPENIE

11

11

## A. LEUCOCITOZA

1. NEUTROFILIA	Mecanism	Cauze
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Creșterea NE</b></li> </ul>   <b>NeNS</b>  <b>NeS</b> <p>NeNS – neutrofile nesegmentate, NeS – neutrofile segmentate</p>	<p><b>1. Scăderea aderenței NE &amp; redistribuirea</b> din compartiment <u>marginal</u> ↓ compartiment <u>circulant</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Fiziologică</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sarcină (trimestrul III)</li> <li>– Temperaturi extreme</li> <li>– Eliberare ↑ de catecolamine (stres acut, efort fizic intens, postoperator)</li> </ul> </li> </ul>
	<p><b>2. Creșterea eliberării din rezervele medulare</b> ≥ 10% NeNS (band forms, stab cells)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Infecții bacteriene acute</b> (coci, bacili)</li> <li>▪ <b>Inflamații acute:</b> apendicită, IMA, AVC, atac de gută, GNA</li> <li>▪ <b>Postoperator, arsuri</b></li> <li>▪ <b>Hemoragii acute</b></li> <li>▪ <b>Corticoterapia</b></li> </ul>
	<p><b>3. Creșterea producției prin hiperplazia medulară a seriei granulocitare</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Infecții bacteriene cronice</b></li> <li>▪ <b>Inflamații cr. acutizate</b></li> <li>▪ <b>B. endocr/metab. decomp.</b></li> <li>▪ <b>Neopl. mieloproliferative</b></li> <li>▪ <b>Preeclampsie</b></li> </ul>

12

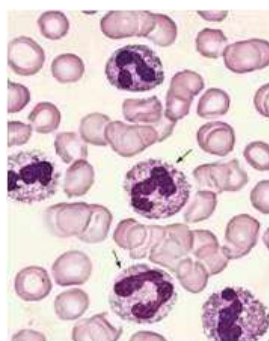
12

## A. LEUCOCITOZA

### ❑ Reacția LEUCEMOIDĂ

- **Definiție:** ↑ persistentă a nr. leucocite între **30.000 - 50.000/mm<sup>3</sup>**
- **Cauze:** leucocitoză reactivă reversibilă (reacție de apărare) în:
  - **infecții bacteriene severe:** meningită, tuberculoză, pneumonie
  - **necroze de organ**
  - **efecte secundare medicamentoase:** corticoterapie, factori de creștere

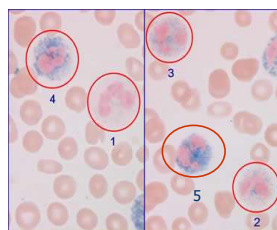
Caracteristici	Reacție leucemoidă
<b>Formula leucocitară</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ↑↑ Ne</li> <li>▪ Nr. E, nr.T = normale</li> </ul>
<b>Frotiu de sg. periferic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ↑↑ NeS, NS + precursori:</li> <li>– ↑ elemente <b>intermediare:</b> mielocite, metamielocite</li> <li>– ± promielocite, blaști (rar)</li> </ul>



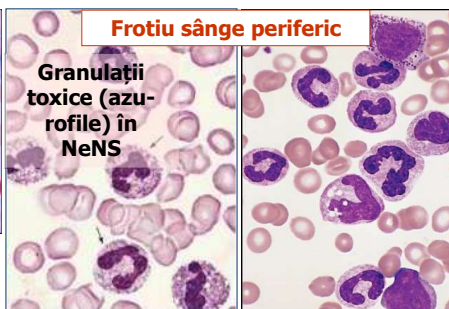
13

### Reacție leucemoidă *sau* leucemie mieloidă cronică (LMC)?

Parametri	Reacție leucemoidă	Leucemia mieloidă cronică
<b>Formula leucocitară</b>	<b>NeS + NeNS + f.int.</b>	<b>NE ↑+ BA ↑+ MO ↑</b>
<b>Scorul FAL (N=10-100)</b>	N/↑	<b>↓↓ sau absentă</b>
<b>B<sub>12</sub> + transcobal. serice</b>	N/↑	<b>↑↑</b>
<b>Cromozom Philadelphia</b>	Absent	<b>Prezent (95% cazuri)</b>

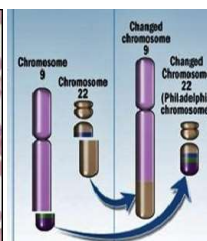


**Scorul FAL/100 de neutrofile mature (de la 0 la 5 pe baza nr. de granulații)**



Reacție leucemoidă

Leucemie mieloidă cr.


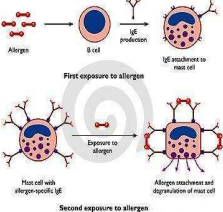


**Cromozom Philadelphia**

14


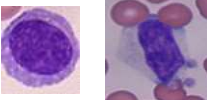
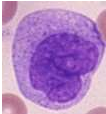
14

## A. LEUCOCITOZA

2. EOZINOFILIA	Mecanism	Cauze principale
<ul style="list-style-type: none"> <li>Creșterea EO</li> </ul> 	<ol style="list-style-type: none"> <li>Eliberarea <b>ECF</b> de către mastocite ⇒ reacția HS de tip I</li> </ol> 	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Afecțiuni alergice:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Astm/Rinita alergică</li> <li>Urticaria</li> <li>Reacții alergice medicamentoase la <b>bolnavii spitalizați!</b></li> </ul> </li> <li><b>Afecțiuni parazitare:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infestații cu helminți</li> <li>Lambliaza (giardioza)</li> <li>Trichineloză</li> </ul> </li> </ul>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>Eliberarea EO din ggl. limfatici</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Afecțiuni endocrine cu hipocorticism (b. Addison)</b></li> </ul>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>Creșterea producției medulare</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Afecțiuni maligne: LMC, limfom Hodgkin</b></li> <li><b>Sdr. hipereozinofilice</b> (sdr. Loeffler)</li> </ul>

15

## A. LEUCOCITOZA

Modificare	Mecanism	Cauze principale
<ol style="list-style-type: none"> <li><b>BAZOFILIA</b></li> </ol> 	<p>Creșterea producției</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Afecțiuni alergice</b></li> <li><b>Inflamații cronice:</b> colită ulcerativă, artrită reumatoidă</li> <li><b>Afecțiuni maligne: LMC, PV</b></li> </ul>
<ol style="list-style-type: none"> <li><b>LIMFOCITOZA</b></li> </ol> 	<p>Creșterea producției</p> <p><b>LY hiperreactive (celule Downey)</b> ⇒ <b>Mononucleoză infecțioasă!</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Infecții virale acute</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mononucleoza infecțioasă</li> </ul> </li> <li><b>Infecții bacteriene cronice</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>TBC, sifilis</li> </ul> </li> <li><b>Afecțiuni maligne: LLC</b></li> </ul>
<ol style="list-style-type: none"> <li><b>MONOCITOZA</b></li> </ol> 	<p>Creșterea producției</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Infecții virale acute</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mononucleoza infecțioasă</li> </ul> </li> <li><b>Infecții bacteriene cronice</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>TBC, bruceloză, endoc.bact</li> </ul> </li> <li><b>Inflam. cr. granulomatoase:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>sarcoidoză, b. Crohn</li> </ul> </li> <li><b>Af. maligne: LMC, LA monocitară</b></li> </ul>

16

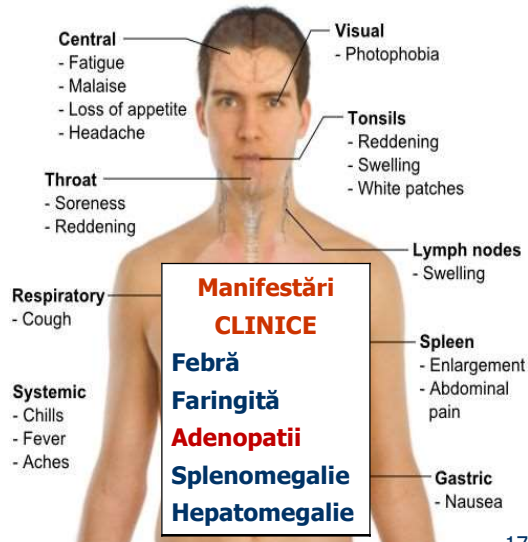


## Mononucleoza INFECȚIOASĂ

### Caracteristici GENERALE

- afecțiune limfo-proliferativă **benignă** produsă cel mai frecvent de infecția cu **virusul Epstein-Barr** (v. E- B)
- transmitere **pe cale orală** ("boala sărutului")
- afectează **adolescenții și adulții tineri**
- asociată cu favorizarea unor **afecțiuni maligne**:
  - o Limfoame (Hodgkin, Burkitt)
  - o Cc. nazo-faringian

### Main symptoms of Infectious mononucleosis



17

17

## Mononucleoza INFECȚIOASĂ

### Virusul E-B invadează țesutul limfoid oro-faringian


#### 1. Infectarea LB:

- ☞ Distrugerea LB
- ☞ Incorporarea v. → risc **recurențe!**
- ☞ Proliferarea LB & diferențierea în **plasmocite** secretante de:
  - *Ac heterofili* - T. Paul – Bunnell)
  - *Ac orientați față de Ag virali*:
    - o VCA –IgG, VCA – IgM (VCA = Viral Capsid Antigen)
    - o EBNA – IgG (EBNA = Epstein-Barr Nuclear Antigen)

#### 2. Activarea LTc cu apariția:

- ☞ LY atipice/reactive în sg. periferic > 10% din nr. total de LY

### Diagnostic PARACLINIC

<b>Formula leucocitară</b>	<b>LY ↑↑, MO ↑↑</b> (Limfo-monocitoză)
<b>Frotiu sânge periferic -cel. Downey</b> "Ballerina skirt"	<b>LY reactive</b> 
<b>Ac heterofili</b> (aglutinează eritrocitele altei specii)	<b>Pozitivi (+)</b> ☞ <b>Testul Paul-Bunell</b> cu rol diagnostic !
<b>Ac anti VCA</b> <b>Ac EBNA-IgG</b>	<b>Pozitivi (+)</b> ☞ Se determină când Ac heterofili sunt absenți !
<b>ASAT + ALAT</b>	<b>±↑ (hepatocitoliză)</b>

18

18

## AFECȚIUNILE SERIEI LEUCOCITARE

### CLASIFICARE

#### I. Afecțiuni NON-MALIGNE

- **Cantitative:** alterarea numărului
  - Leucocitoză
  - Leucopenie
- **Calitative:** alterarea funcției

#### II. Afecțiuni MALIGNE

- Leucemii
- Limfoame
- Neoplasme limfo-plasmocitare

#### ▪ **Investigații de RUTINĂ:**

- Numărătoarea leucocitelor (formula leucocitară, leucograma)
- Frotiul de sg. PERIFERIC

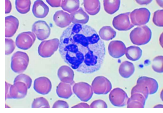
#### ▪ **Frotiul MEDULAR**

- **Biopsia GANGLIONARĂ**
- **Investigații SPECIFICE:**
  - Citometria în flux
  - Teste citogenetice

19

19

## B. LEUCOPENIA

I. NEUTROPENIA	Mecanism	Cauze principale
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Scăderea NE</b> <b>&lt; 1.500/mm<sup>3</sup></b> ☞ Este întotdeauna patologică!</li> <li>▪ <b>NE &lt; 500/mm<sup>3</sup></b> <b>=</b> <b>agranulocitoză</b> ☞ Risc crescut de deces prin infecții bacteriene și fungice severe!</li> </ul>	1. Scăderea <b>producției</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Supresia cel. stem</li> <li>▪ Supresia seriei granulocitare</li> <li>▪ Hematopoieză ineficientă</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Anemia aplastică</b></li> <li>▪ <b>Infiltrarea MOH (leucemii)</b></li> <li>▪ <b>Toxicitate medicamentoasă</b> ☞ chimioterapia</li> <li>▪ <b>Anemia megaloblastică</b> <b>+ Ne HIPERsegmentate</b></li> </ul> 
	2. Creșterea <b>utilizării</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Infecții bacteriene</b> (septicemii, TBC miliară) <b>sau fungice severe</b></li> </ul>
	3. Creșterea <b>distrucției</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Splenomegalie+H-splenism</b></li> <li>▪ <b>Sdr. Felty</b> (artrită reumatoidă +splenomegalie+neutropenie)</li> <li>▪ <b>Boli autoimune (LES - Ac)</b></li> </ul>

20

20

## B. LEUCOPENIA

	Mecanism	Cauze principale
<b>II. LIMFOPENIA</b>	<b>a. Scădere acută</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IMA</li> <li>▪ Septicemii</li> </ul>
	<b>b. Scădere cronică</b>	
	<b>1. Scăderea producției/ sechestrare</b> ggl.limfatici	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Imunodeficiențe B, T, mixte</li> <li>▪ Postradio-/chimioterapie</li> <li>▪ Aplazii medulare</li> <li>▪ Corticoterapie</li> </ul>
	<b>2. Creșterea distrucției</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SIDA</li> <li>▪ Boli autoimune (LES)</li> </ul>
<b>III. EOZINOPENIA</b>	<b>1. Scăderea producției</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Șoc, arsuri, traumatisme</li> <li>▪ Interv. chirurgicale</li> </ul>
	<b>2. Sechestrare</b> în ggl.limfatici	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HIPERCorticism (s. Cushing)</li> <li>▪ Corticoterapie</li> </ul>
<b>IV. MONOCITOPENIA</b>	<b>1. Scăderea producției</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anemia aplastică</li> <li>▪ Leucemii acute</li> </ul>
	<b>2. Sechestrare</b> în ggl.limfatici	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HIPERCorticism (s. Cushing)</li> <li>▪ Corticoterapie</li> </ul>

21

## AFECȚIUNILE SERIEI LEUCOCITARE

---

### II. AFECȚIUNILE MALIGNNE

22

22

## AFECȚIUNILE SERIEI LEUCOCITARE

### CLASIFICARE

#### I. Afecțiuni NON-MALIGNE

- **Cantitative:** alterarea numărului
  - Leucocitoză
  - Leucopenie
- **Calitative:** alterarea funcției

#### II. Afecțiuni MALIGNE

- A. Leucemii
- B. Limfoame
- C. Neoplasme limfo-plasmocitare

- **Investigații de RUTINĂ:**
  - Numărătoarea leucocitelor (formula leucocitară, leucograma)
  - Frotiul de sg. PERIFERIC

- **Frotiul MEDULAR**
- **Biopsia GANGLIONARĂ**
- **Investigații SPECIFICE:**
  - Citometria în flux
  - Teste citogenetice

23

23

## A. LEUCEMIILE

- **Definiție:** afecțiuni proliferative **MALIGNE** ale celulelor seriei leucocitare (granulocite și limfocite) **la nivelul MOH CU descărcarea lor în sg. periferic** de unde **invadează diverse țesuturi și organe**

**Etapa I. MOH:** înlocuirea precursorilor hematopoietici normali

#### a) Leucemia ACUTĂ

- proliferarea + acumularea formelor celulare **IMATURE, slab diferențiate**

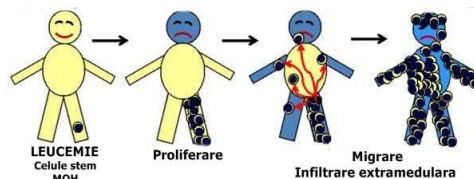
#### b) Leucemia CRONICĂ

- proliferarea + acumularea celulelor **MATURE, bine diferențiate**

**Etapa II. Sânge periferic:** apariția celulelor ANORMALE

#### Etapa III. Metastazare

- splină ⇒ splenomegalie
- ficat ⇒ hepatomegalie
- ggl. limfatici ⇒ adenopatie



24

## A. LEUCEMIILE: CLASIFICARE

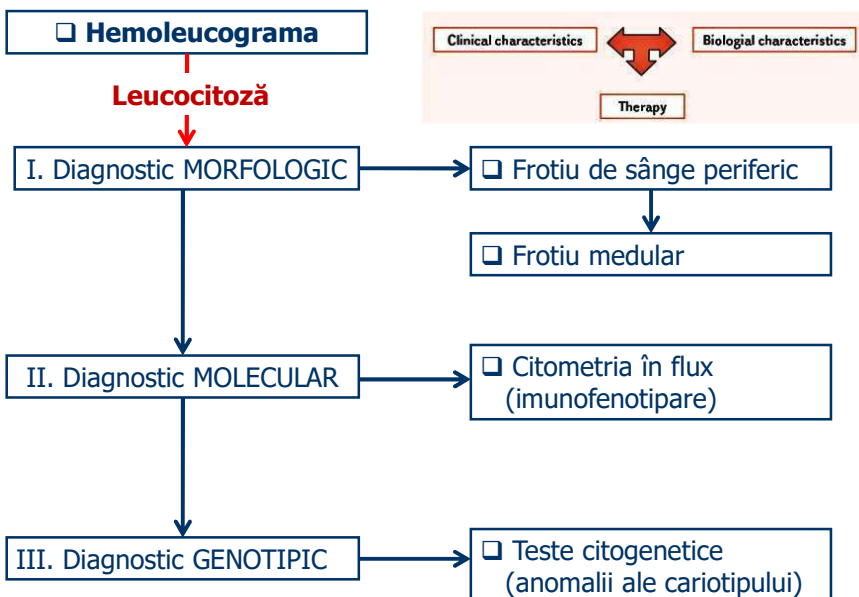
<b>1. După debut și evoluție clinică</b>		Leucemie <b>acută</b> (LA)
		Leucemie <b>cronică</b> (LC)
<b>2. După tipul celular care proliferază</b>		Leucemie <b>mieloidă</b> (LM)
		Leucemie <b>limfoidă</b> (LL)
<b>3. După nr. de celule descărcate în periferie</b>		
<b>Forme</b>	<b>Leucocitoză</b>	<b>Prezența blaștilor în periferie</b>
<b>Forme hiperleucemice</b>	> 50.000/mm <sup>3</sup>	++
<b>Forme leucemice</b>	> 20.000/mm <sup>3</sup>	++
<b>Forme subleucemice</b>	7.000-20.000/mm <sup>3</sup>	+
<b>Forme aleucemice</b>	< 7.000/mm <sup>3</sup>	-

▪ Debut: 0 14\_15 39\_40 59\_60 ani  
LLA      LMA      LMA (60%)      LLC  
            LMC (40%)

25

25

## A. LEUCEMIILE: Etapele DIAGNOSTICULUI



26

26

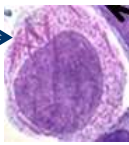
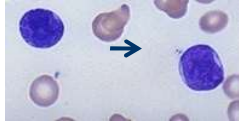
## Leucemia ACUTĂ vs. CRONICĂ

Caracteristici	Leucemie acută	Leucemie cronică
Vârsta	Copii/tineri	Adulți/vârstnici
Debut	Brusc, sever	Insidios
Clinic	<p>☐ <b>Triada:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Anemie</b> severă</li> <li>2. <b>Granulocitopenie</b> + sdr. infecțios</li> <li>3. <b>Trombocitopenie</b> + purpură</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transpirații</li> <li>▪ Febră</li> <li>▪ Scădere în greutate</li> <li>▪ Splenomegalie</li> </ul>
Nr. L descărcate în sângele periferic	Variabil	Variabil
Frotiul din sângele periferic	Nr. ↓↓ de cel.mature <b>Nr.↑↑ de blaști</b>	<b>Nr.↑↑ de cel.mature</b> Nr. ↓ de blaști
Frotiu medular	<b>&gt; 20% blaști</b>	<b>&lt; 20% blaști</b>

27

27

## Leucemia ACUTĂ mieloidă (LMA) vs. limfoidă (LLA)

Caracteristici	LMA	LLA
<b>I. Leucograma</b>		
Nr.L	Variabil	Variabil
NE	↓↓ + <b>blaști</b> ↑↑	↓
LY	↓	↓↓ + <b>blaști</b> ↑↑
<b>II. Frotiul de sânge periferic</b>	<p><b>Cel. imature + <i>hiatus leucemic</i>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mieloblaști</li> <li>○ Promielocite cu corpi Auer</li> </ul> 	<p><b>Limfoblaști</b></p> 
<b>III. Frotiu medular</b>	> 20% mieloblaști	> 20% limfoblaști

28

28

## Clasificarea LEUCEMIEI LIMFOIDE ACUTE

---

□ Clasificarea **French-American-British (FAB)** bazată pe caracteristicile morfologice:

- **L1:**
  - limfoblaști mici fără markeri de suprafață pentru liniile B sau T (celule nule)
  - frecventă la copii și are prognosticul cel mai bun
- **L2:**
  - limfoblaști mari cu markerii de suprafață ai limfocitelor T
  - frecventă la adulți și are prognostic prost
- **L3:**
  - limfoblaști cu markerii de suprafață ai limfocitelor B
  - formă rară, denumită și limfom Burkitt, cu cel mai grav prognostic.

29

29

## Clasificarea LEUCEMIEI MIELOIDE ACUTE

---

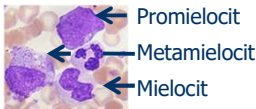
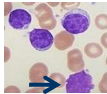
□ Clasificarea **French-American-British (FAB)** bazată pe caracteristicile morfologice:

- **M0** - leucemie acută mieloblastică cu diferențiere minimă
- **M1** - leucemie acută mieloblastică fără maturație
- **M2** - leucemie acută mieloblastică cu maturație
- **M3** - leucemie acută promielocitară
- **M4** - leucemie acută mielomonocitară
- **M5** - leucemie acută monocitară
- **M6** - eritroleucemia
- **M7** - leucemie acută megakariocitară

30

30


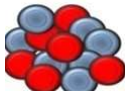


## Leucemia mieloidă CRONICĂ (LMC) vs. limfoidă (LLC)

Caracteristici	LMC	LLC
<b>I. Leucograma</b>		
Nr. L	> 15 000/mm <sup>3</sup>	> 15 000/mm <sup>3</sup>
NE	↑↑ + BA ↑	↓
LY	↓	↑↑
<b>II. Frotiul din sângele periferic</b>	<p><b>Cel. imature fără hiatus leucemic</b></p>  <p>← Promielocit ← Metamielocit ← Mielocit</p>	<p><b>LY mici, fragile + umbre nucleare Gumprecht</b></p> 
<b>III. Frotiu medular</b>	< 20% mieloblaști	< 20% limfoblaști
<b>IV. Teste biochimice</b>	Scor FAL ↓↓ + vit.B <sub>12</sub> ↑	AutoAc + ↓ γ - globuline
<b>V. Teste citogenetice</b>	<b>Cromozomul Philadelphia (95%)</b> <b>Gena BCR-ABL cu act. tirozin-kinazică</b>	-

31

31

## Leucemia mieloidă CRONICĂ – Faze EVOLUTIVE

				
	Normal	Faza CRONICĂ	Faza ACCELERATĂ	Faza ACUTĂ
<b>Hemogramă</b>		Nr. L > 15.000 /mm <sup>3</sup> Bazofilie Eozinofilie ± Trombocitoză	Nr. L ↑ progresiv Ba, Eo agravată Anemie Trombocitopenie	Nr. L > 100.000/mm <sup>3</sup> Anemie severă Trombocitopenie
<b>Frotiu de sg. periferic</b>		Granulocitoză Nr. ↓ de blaști		Blaști ≥ 20% (criza blastică)
<b>Frotiu medular</b>		Mieloblaști < 10%	Mieloblaști 10 - 19%	Mieloblaști ≥ 20%

32

32



## B. LIMFOAMELE

- **Definiție:** tumori solide ale țesutului limfatic **FĂRĂ** prezența celulelor maligne în sângele periferic ⇒ **Leucograma + frotiu inițial normale !**
  - **Adenopatie !** + tablou clinic comun cu leucemia
  - Diagnosticul de certitudine: **biopsia ggl.** ⇒ celula Sternberg-Reed
  - **$\beta_2$  – microglobulina plasmatică ↑** (și în plasmocitom)

Caracteristici	Limfom HODGKIN	Limfoame NON-NODGKIN
<b>Debut</b>	Adenopatie izolată (latero-cervicală)	Poliadenopatie
<b>Cel. Sternberg-Reed</b>	+	-



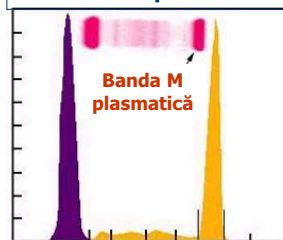
33

33

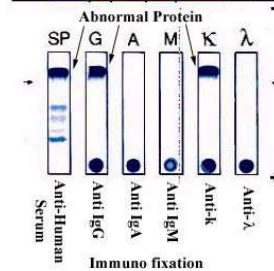
## C. MIELOMUL MULTIPLU (plasmocitom)

- **Definiție:** proliferarea malignă a unei **clone de plasmocite** cu apariția în ser a unor proteine patologice (paraproteinemie) care migrează ELFO ca **bandă unică M:**
  - **Ig întregi:** IgG sau IgA ⇒ ↑  $\gamma$ -glob
  - **lanțuri uşoare Ig** (k sau  $\lambda$ ) ⇒ paraproteinuria Bence-Jones

### ELFO Gamapatie monocl.



ELFO	Valori normale	Patologic
Albumine	50-60%	↓
$\alpha_1$ - globuline	3-6%	
$\alpha_2$ - globuline	7-10%	
$\beta$ - globuline	11-14%	
<b><math>\gamma</math> - globuline</b>	15-23%	↑↑



### ELFO + imunofixare

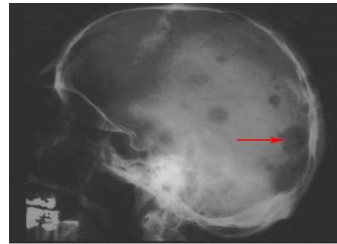
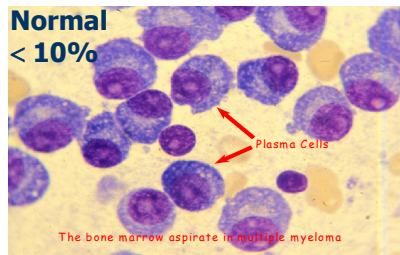
34

34

## MIELOMUL MULTIPLU

### Caracteristici

<b>C</b>	<b>Hipercalcemie</b>	Infiltrarea os. ⇒ <b>fracturi spontane, colaps verteb.</b>
<b>R</b>	<b>IRen</b>	Excreția lanțurilor ușoare & hipercalcemia ⇒ <b>nefropatie tubulară + ↑ β<sub>2</sub>-microglobulinei</b>
<b>A</b>	<b>Anemie</b>	Deficit medular primar ⇒ <b>pancitopenie!</b>
<b>B</b>	<b>Leziuni osoase</b>	Focare de osteoliză ≥ 5mm pe <b>Rx, CT, PET-CT</b>



**Frotiu medular:** plasmocite > **30%**

**Ex. radiologic:** osteoliză

**β<sub>2</sub> – microglobulina plasmatică ⇒ factor de prognostic**

35

35

## STUDII DE CAZ



36

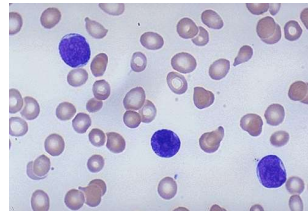
36

**Caz 1:** Următoarele date aparțin unui subiect de sex M, 14 de ani

	Valoare normală	Valoare actuală		Valoare normală	Valoare actuală
<b>WBC</b>	4.000-11.000/mm <sup>3</sup>	<b>60.000 ↑</b>	<b>RBC</b>	4,5-6 mil/mm <sup>3</sup>	<b>2,5 ↓</b>
<b>NE</b>	50 – 70%	<b>14% ↓</b>	<b>HB</b>	15,5±2 g/dL	<b>5 ↓</b>
<b>EO</b>	0,4 – 4%	<b>0</b>	<b>HCT</b>	45 ± 5%	<b>15 ↓</b>
<b>BA</b>	0,1 – 1%	<b>0</b>	<b>MCV</b>	80 - 96 μm <sup>3</sup>	<b>80</b>
<b>LY</b>	15 – 40%	<b>14% ↓</b>	<b>MCH</b>	27 - 32 pg/E	<b>28</b>
<b>MO</b>	2 – 8%	<b>2%</b>	<b>MCHC</b>	32-36 g/dL	<b>33</b>
<b>Blaști</b>	-	<b>70%</b>	<b>RDW</b>	11-15%	<b>17 ↑</b>
<b>PLT</b>	150.000-400.000/mm <sup>3</sup>	<b>50.000 ↓</b>	<b>Rt<sub>corectată</sub></b>		<b>0,1 ↓</b>

**Ce diagnostic suspionați?**

- A. Anemie microcitară
- B. Leucemie acută mieloidă
- C. Reacție leucemoidă
- D. Leucemie cronică limfoidă
- E. Leucemie acută limfoidă



Frotiu sânge periferic

37

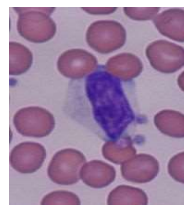
37

**Caz 2:** Ce putem suspiona la un pacient cu febră și adenopatie latero-cervicală, în vârstă de 20 de ani, cu următorul tablou hematologic?

	Valoare normală	Valoare actuală		Valoare normală	Valoare actuală
<b>WBC</b>	4.000-11.000/mm <sup>3</sup>	<b>13.000 ↑</b>	<b>RBC</b>	4,2-5,9 mil/mm <sup>3</sup>	<b>4,5</b>
<b>NE</b>	50 – 70%	<b>44%</b>	<b>HGB</b>	15,5±2 g/dL	<b>14,7</b>
<b>EO</b>	0,4 – 4%	<b>2%</b>	<b>HCT</b>	47±5%	<b>43</b>
<b>BA</b>	0,1 – 1%	<b>1%</b>	<b>MCV</b>	80-100 μm <sup>3</sup>	<b>82</b>
<b>LY</b>	15 – 40%	<b>41% ↑</b>	<b>MCH</b>	27 - 33 pg/E	<b>28</b>
<b>MO</b>	2 – 8%	<b>12% ↑</b>	<b>MCHC</b>	32-36 g/dL	<b>32</b>
<b>Blaști</b>	-	<b>-</b>	<b>RDW</b>	11-15%	<b>14</b>
<b>PLT</b>	150.000-400.000/mm <sup>3</sup>	<b>240.000</b>	<b>Frotiu sânge: LY hiperreactive</b>		

**Răspuns:**

- A. Limfom Hodgkin
- B. Infecție bacteriană acută
- C. Leucemie cronică mieloidă
- D. Mononucleoză infecțioasă
- E. Leucemie acută limfoidă



38

38

**Caz 3:** Un bărbat în vârstă de 65 de ani se prezintă pt durere persistentă la nivelul coloanei lombare care s-a acutizat de 2 zile. Paraclinic:

	Valoare normală	Valoare actuală		Valoare normală	Valoare actuală
<b>WBC</b>	4.000-11.000/mm <sup>3</sup>	<b>3.800 ↓</b>	<b>RBC</b>	4,5-6 mil/mm <sup>3</sup>	<b>3,2 ↓</b>
<b>NE</b>	50 – 70%	<b>53%</b>	<b>HGB</b>	15,5±2 g/dL	<b>9,1 ↓</b>
<b>EO</b>	0,4 – 4%	<b>1%</b>	<b>HCT</b>	45 ± 5%	<b>29 ↓</b>
<b>BA</b>	0,1 – 1%	<b>0</b>	<b>MCV</b>	80 - 96 μm <sup>3</sup>	<b>87</b>
<b>LY</b>	15 – 40%	<b>38%</b>	<b>MCH</b>	27 - 32 pg/E	<b>28</b>
<b>MO</b>	2 – 8%	<b>8%</b>	<b>MCHC</b>	32 - 36 g/dL	<b>33</b>
<b>Blaști</b>	-	<b>0</b>	<b>Ca</b>	8,5 - 10,5 mg/dL	<b>13,2 ↑</b>
<b>PLT</b>	150.000-400.000/mm <sup>3</sup>	<b>135.000 ↓</b>	<b>Cr.</b>	0,6-1,2 mg/dL	<b>1,6 ↑</b>

**(a) Ce diagnostic suspionați ?**

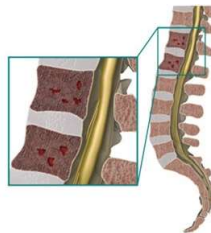
- A. Leucemie cronică limfoidă
- B. Limfom Hodgkin
- C. Leucemie cronică mieloidă
- D. Leucemie acută limfoidă
- E. Mielom multiplu

39

39

**Care dintre următoarele investigații vă sunt necesare pentru confirmarea diagnosticului?**

- A. Rx coloană
- B. Biopsie medulară
- C. PET/CT
- D. Proteinemia
- E. ELFO plasmatică cu imunofixare
- F. Dozarea β<sub>2</sub>-microglobulinei în plasmă
- G. Dozarea lanțurilor ușoare libere în ser
- H. LDH
- I. ELFO serică
- J. Testul Paul-Bunell
- K. Testul Coombs
- L. Puncție-biopsie ganglionară
- M. Teste citogenetice



40

40