

## Investigarea seriei albe

Organismul prezinta un sistem de aparare impotriva agentilor patogeni, reprezentat de leucocite, elemente celulare nucleate, cu activitate metabolica intensa si capacitate de fagocitoza. Alterarea numărului și a funcțiilor leucocitelor apare în numeroase boli hematologice, infecțioase, inflamatorii, metabolice și maligne.

Patologia seriei albe cuprinde modificări cantitative și calitative.

### I. Modificările cantitative

#### LEUCOGRAMA

Leucograma cuprinde urmatorii parametrii:

- numararea leucocitelor totale
- formula leucocitara

Pe frotiul de sânge periferic, cu ajutorul colorației MGG se pot identifica pe baza criteriilor morfologice si functionale tipurile de leucocite care alcatuiesc formula leucocitara .

<i>Număr total de leucocite</i>	4.300 - 10.000/mm <sup>3</sup>
<i>Neutrofile nesegmentate</i>	1- 21 %
<i>Neutrofile segmentate</i>	25 - 62 %
<i>Eozinofile</i>	0.3 - 5 %
<i>Bazofile</i>	0.6 – 1.8 %
<i>Limfocite</i>	20 - 53 %
<i>Monocite</i>	2.4 – 11.8 %

Modificarile cantitative pot fi:

-**Leucocitoza**, care reprezinta cresterea numarului de leucocite in singele periferic peste 10.000/mm<sup>3</sup> Modificările cantitative ale elementelor formulei leucocitare pot interesa oricare din elementele componente

-**Leucopenia**, care reprezinta scaderea numarului de leucocite in singele periferic sub 4000/mm, pe seama oricăruia dintre subtipurile de leucocite

● **Neutrofilia** - creșterea numărului de granulocite neutrofile peste 10.000/mm<sup>3</sup>.

#### Cauze:

a) Fiziologice: sarcină, efort fizic intens, stress (eliberare de epinefrină)

b) Patologice:

- infecții mai ales bacteriene, dar și fungice și parazitare
- afecțiuni mieloproliferative: leucemia mieloidă cronică, policitemia vera
- inflamații – infarctul miocardic, arsuri, bolile de collagen
- afecțiuni metabolice: insuficienta renala acuta , cetoacidoza diabetică, intoxicații acute

- hemoragie sau hemoliză acute

- neoplasme - pulmonar, gastric, uterin, pancreatic

- corticoterapia

#### ● Reacțiile leucemoide

**Definiție:** creșterea numărului de leucocite între 30.000 – 60.000/mm<sup>3</sup> in singele periferic, cu cresterea in principal a numarului de neutrofile mature peste 30.000-50.000/mm<sup>3</sup>, alaturi de prezenta unui numar redus de metamielocite.

#### Cauze:

- infecții bacteriene severe: meningita pneumococică, pneumonii, septicemii, TBC
- afecțiuni maligne cu metastaze osoase ( carcinom gastric, de prostata, bronhopulmonar ).

Reactia leucemoida este o reactie reversibila, de aparare a organismului.

Alte caracteristici ale reacției leucemoide sunt:

- fosfataza alkalina leucocitara crescuta
- nivelul seric al vitaminei B12 este normal sau usor crescut
- Cromozomul Philadelphia este absent (cromozomul 22 care suferă o deleție a brațului lung, fragment ce este translocat pe cromozomul 9)

Aceste criterii sunt utilizate în diagnosticul diferential cu leucemia mieloida cronica, care:

- este o proliferare neoplazica maligna
- fosfataza alkalina este scazuta
- nivelul seric al vitaminei B12 este mult crescut
- cromozomul Philadelphia este prezent

Reacția leucemoidă	Leucemia mieloidă cronică
Este o reacție de apărare, <i>reversibilă</i> (leucocitoză reactivă)	Este o afecțiune malignă, <i>irreversibilă</i>
Nr. De leucocite 30.000 – 60.000/mm <sup>3</sup>	Nr. de leucocite 50.000 – 500.000/mm <sup>3</sup>
Lipsa bazofilelor în formula leucocitară	Prezența bazofilelor în formula leucocitară
Nr. redus de neutrofile imature în periferie	Nr. crescut al neutrofilelor imature, cu predominanța formelor intermediare
Fosfataza alcalină leucocitară crescută	Fosfataza alcalină leucocitară ↓/absentă
Nivelul seric al vit. B <sub>12</sub> normal /ușor crescut	Nivelul seric al vit.B <sub>12</sub> mult crescut
Absența cromozomului Philadelphia	Prezența cromozomului Philadelphia
Celule fără atipii	Celule cu atipii

●**Neutropenia** - scăderea numărului de neutrofile circulante 2.000/mm<sup>3</sup>. Absența lor în periferie se numește *agranulocitoză*.

**Cauze :**

- infecții bacteriene severe – bruceloză, febra tifoidă, septicemii, TBC miliară
- infecții virale – mononucleoza infecțioasă, gripa, rujeola, rubeola, varicela, hepatita,

SIDA

- deficite nutriționale: de acid folic și vitamina B12 mai ales la alcoolici
- afecțiuni hematologice: aplazii medulare, leucemii, limfoame
- postradioterapie indusă medicamentos: după citostatice (agenți alkilanți și antimetaboliți), antiinflamatoare (fenilbutazona), anticonvulsivante, antitiroidiene, fenotiazine
- afecțiuni asociate cu splenomegalie: sarcoidoza, sdr. Felty (artrită reumatoidă asociată cu splenomegalie)

Pacienții sunt predispuși la infecții oportunistice și pot dezvolta septicemii severe

●**Eozinofilia** - creșterea numărului de granulocite eozinofile peste 500/mm<sup>3</sup> în singele periferic.

**Cauze :**

- afecțiuni parazitare - trichinoza, giardioza, echinococoza, schistosomiaza
- afecțiuni alergice - astm bronic, urticarie, rinita alergică, boala serului, reacțiile alergice medicamentoase (iod, aspirină, peniciline)
- afecțiuni maligne: leucemia mieloidă cronică, leucemia cu eozinofile, postsplenectomie, tumori de orice tip și cu orice localizare metastazate sau necrozate
- sindroame cu hipereozinofilie: infiltratul pulmonar cu eozinofile (sdr. Loeffler), leucemia eozinofilică
- bolile vasculare de collagen (dermatomiozita, periarterita nodoasă)

●**Eozinopenia** - scăderea numărului de eozinofile

**Cauze :**

-scaderea numarului de eozinofile apare in starile de stress de orice fel si in urma administrarii de corticosteroizi .  
Semnificatia clinica este redusă.

● **Bazofilia** - creșterea numărului de granulocite bazofile

**Cauze :**

- afecțiuni alergice: urticarie, astm bronșic, șoc anafilactic
- afecțiuni proliferative: leucemia mieloidă cronică, policitemia vera, mielofibroza
- alte afecțiuni: colită ulcerată, postsplenectomie, mixedem

● **Bazopenia** - scăderea numărului de bazofile.

**Cauze:**

- stări de stress
- administrare de corticoizi

Are o semnificație clinică redusă.

● **Monocitoza** - creșterea numărului de monocite circulante. Monocitele sunt fagocite cu capacitate bactericide și au un rol important în sinteza antigenilor, esențială capacitatea de apărare celulară și umorală a organismului.

**Cauze :**

- boli infecțioase: endocardita bacteriană subacută, bruceloză, mononucleoză infecțioasă, malarie, TBC pulmonară
- boli maligne: leucemii monocitare și mielomonocitare, neoplasme de ovar, sân, rinichi, tract gastrointestinal
- boli granulomatoase: sarcoidoză, enterită regională (boala Crohn)

● **Monocitopenia** - scăderea numărului de monocite

**Cauze :**

- stress
- indusă medicamentos: imunosupresoare, corticoterapie
- anemie aplastică

● **Limfocitoza** - creșterea numărului de limfocite. Limfocitele sunt celule mici, cu un nucleu mare central. Există două tipuri de limfocite: limfocitele T, implicate în imunitatea celulară, și limfocitele B, implicate în imunitatea umorală.

**Cauze :**

- boli infecțioase: tuse convulsivă, parotidită epidemică, mononucleoză infecțioasă, sifilis, TBC
- afecțiuni maligne: leucemia limfatică cronică, limfoame
- afecțiuni endocrine: tireotoxicoză, insuficiență CSR

● **Limfopenia** - scăderea numărului de limfocite

**Cauze :**

- limfopenii acute: stări de stress (pneumonii, septicemii, infarct miocardic)
- limfopenii cronice: limfoame, anemie aplastică, lupus eritematos, SIDA, imunodeficiențele primare, boli maligne.

## II. Modificări proliferative

### . LEUCEMIILE

**Definiție:** afecțiuni proliferative maligne ale celulelor hematopoetice la nivelul măduvei hematogene, de unde ajung în circulația periferică și invadează diverse țesuturi și organe.

#### **Clasificare:**

a. După debut și evoluția clinică:

1. Leucemii **acute**
2. Leucemii **cronice**

b. După tipul celular care proliferază:

1. Leucemii **granulocitare (mieloide)**
2. Leucemii **limfocitare**

c. După numărul de celule descărcate în sângele periferic:

1. Forme **leucemice**: leucocitoză  $>20.000/\text{mm}^3$ ; prezența celulelor blastice, atipice
2. Forme **subleucemice**: leucocitoză între  $7.000 - 20.000/\text{mm}^3$ ; prezența celulelor blastice, atipice în periferie
3. Forme **aleucemice**: număr normal de leucocite; absența blastilor în periferie

### **1. Leucemiile acute (LA)**

A. Caracteristici clinice:

1. Debut *brusc*, evoluție rapidă, prognostic sever.
2. Proliferarea *formelor celulare imature, blastice*, cu blocarea diferențierii și a maturării celulare
3. Infiltrarea *rapidă* a măduvei hematogene cu suprimarea hematopoiezei normale și apariția insuficienței medulare manifestată prin triada clasică a leucemiilor acute:
  - *anemie severă*
  - *granulocitopenie cu sindrom infecțios*
  - *trombocitopenie cu purpură*

B. Diagnosticul paraclinic:

1. *Examenul sângelui periferic*: leucocitoză cu apariția celulelor tinere - blastii maligni (excepție, formele aleucemice)
2. *Examenul măduvei hematogene*:
  - a) hipercelularitatea extremă
  - b) infiltrarea cu celule blastice
3. *Teste citochimice* care utilizează colorații specifice pentru identificarea tipului celular care proliferază (leucemie limfocitară sau mielocitară)

C. Tipuri celulare:

#### ● **Leucemia acută mielocitară (LAM)**

1. Proliferarea malignă a precursorilor **seriei mieloide sau granulocitare**
2. Apare la orice vârstă cu predilecție la **tineri** (15-20 ani)
3. Particularități:
  - prezența hiatusului leucemic( prezența excesivă a blastilor alături de un număr redus de elemente mature, fără forme de trecere)
  - prezența corpilor Auer în mieloblaști și promielocite (bastonase azurofile în citoplasma care iau naștere prin includerea granulațiilor primare azurofile în vacuole autofage).

#### **4. Teste citochimice**

##### **a. Testul peroxidazelor**

Principiu : Peroxidazele celulare descompun apa oxigenată eliberând oxigenul care va oxida benzidina. Aceasta se colorează galben brun la nivelul granulațiilor peroxidazo

pozitive. *Testul diferențiază LA mieloidă de LA limfoidă: în LAM peste 3% din blaști sunt peroxidazo pozitivi, în LAL limfoblaștii sunt peroxidazo negativi.*

**b. Colorația cu negru de Sudan**

Principiu: colorantul are afinitate pentru fosfolipide și steroli. *Testul diferențiază LAM de LAL: în LAM peste 3% din blaști se colorează cu negru de Sudan; în LAL limfoblaștii nu se colorează.*

**c. Testul esterazelor**

Principiu : naftol-acetatul și derivații săi sunt hidrolizați de esteraza celulară.

Testul este pozitiv pentru seria granulocitară și intens negativ pentru cea monocitară.

*LAM sunt esterazo-pozitive LAL sunt esterazo-negative.*

**d. Reacția PAS pentru evidențierea glicogenului**

Principiu: colorația PAS (Periodic acid- reactiv Schiff) evidențiază glicogenul, mucopolizaharidele și glicoproteinele intracelulare.

Reacția este pozitivă pentru limfoblaștii din LAL în 2/3 dintre cazuri.

Reacția PAS nu poate fi utilizată pentru diferențierea LAM de L

**●Leucemia acuta limfocitară (LAL)**

1. Proliferarea malignă a limfoblaștilor în măduva osoasă și țesutul limfoid
2. Prezența constantă a adenopatiilor
3. Apare cu predilecție la **copii** ( 3 – 4 ani)
4. Frotiul periferic și puncția sternală sunt dominate de prezența limfoblaștilor.

**2. Leucemiile cronice**

**A. Caracteristici clinice:**

- Apare cu predilecție la virstnici (60 ani)
- Debut insidios, evoluție mai lentă, prognostic rezervat
- Limfocitoza , adeseori numarul de elemente depasind 100000/mm<sup>3</sup>.
- Proliferarea și acumularea într-o primă fază a celulelor leucemice bine differentiate, de tip matur, care pot fi identificate ca tip celular
- Infiltrarea lentă a măduvei hematogene cu instalarea progresivă a sindromului anemic, infecțios și hemoragipar.
- Infiltrarea diverselor organe cu celule leucemice (ficat, inima, rinichi)
- Sunt caracteristice adenopatiile si hepatosplenomegalia.

**B. Tipuri celulare:**

Leucemia **mieloidă (granulocitară)** cronică

Leucemia **limfoidă** cronică

**C. Diagnostic paraclinic:**

Explorările pe baza cărora se pune diagnosticul de leucemie cronică sunt :

- studiul frotiului de sânge periferic
- studiul frotiului medular
- teste citochimice
- teste citogenetice

**Leucemia mieloidă cronică (LMC)**

Prezintă 2 faze evolutive:

**a) Faza cronică (mieloproliferativă)** caracterizată prin:

*1. Studiul frotiului de sânge periferic:*

- numărul de eritrocite este moderat scăzut - anemie moderată
- numarul de trombocite este normal sau crescut
- numarul de leucocite este mult crescut (frecvent peste 50.000/mm<sup>3</sup>); în formula leucocitară.

- domină granulocitele neutrofile
- sunt reprezentați toți precursorii seriei mieloide - toate treptele de maturare de la mieloblast la granulocitul segmentat; predomină mielocitele, metamielocitele și segmentatele. Numărul blastilor nu depășește 5%.
- eozinofilia și bazofilia sunt elemente importante de diagnostic

LMC se diferențiază de alte cauze de neutrofilie prin:

- Nivelul scăzut al fosfatazei alcaline leucocitare
- Nivelul seric crescut al vitaminei B12
- Prezența cromozomului Philadelphia în 90% din cazuri.

## 2. Studiul frotiului medular:

- hiperplazie medulară granulocitară

## 3. Teste citochimice

### **Evidențierea fosfatazei alcaline leucocitare(FAL)**

Principiu : FAL se evidențiază prin incubare cu un substrat glicerofosfat la pH alcalin. Granulele fosfatazo-alkaline pozitive apar colorate în cenușiu până la negru intens.

Se determină indicele FAL la 100 leucocite (normal 10-60). În LMC acest indice este foarte scăzut (până la 0), spre deosebire de reacția leucemoidă în care este crescut.

## 4. Testul citogenetic

Evidențiază **cromozomul Philadelphia** ( cromozomul 22 care suferă o deleție a brațului lung, fragment ce este translocat pe cromozomul 9). Aceasta anomalie apare la 90% dintre bolnavii cu LMC, este prezentă în toate cele trei serii și persistă în perioadele de remisiune ale bolii.

### **b) Faza acută (de transformare blastică)**

Îmbracă aspectul unei leucemii acute (sindrom anemic, infectios și hemoragic).

## **Leucemia limfatică cronică**

Se caracterizează prin proliferarea malignă a unei clone de limfocite mici, incompetente imunologic, care infiltrează progresiv țesuturile și organele (ganglioni, splină, ficat).

- număr de eritrocite moderat scăzut
- număr de trombocite moderat scăzut
- numărul de leucocite este crescut ( $20.000/\text{mm}^3 - 200.000/\text{mm}^3$ )
- în formula leucocitară domina limfocitele mici (60 -90 %)
- caracteristică este prezența *umbrelor nucleare Gumprecht*, care apar sub forma unor nuclei fără citoplasmă, deoarece celulele leucemice fiind foarte fragile, se sparg la întinderea pe lamă.