

ANATOMIA PATOLOGICĂ SPECIALĂ

Anatomia patologică specială studiază substratul material al bolii, adică este subiectul nozologiei. **N o z o l o g i a** (din lat. *nosos* – boală și *logos* – știință), sau știința despre boală, preconizează cunoașterea etiologiei, patogeniei, manifestărilor (clinice și morfologice) și consecințelor bolii, clasificării și nomenclaturii bolilor, variabilității (patomorfozei), precum și stabilirea diagnosticului, principiilor de tratament și profilaxie.

B o a l a prezintă o tulburare a activității vitale a organismului sub influența unei sau altei cauze. Cauza bolii trebuie căutată în ecologie (grec. *oikos* – casă, locuință), adică în perturbarea relațiilor normale ale organismului cu mediul ambiant. O astfel de interpretare a bolii s-a instituit în a doua jumătate a secolului XIX. Eminentul clinician rus A.A.Ostroumov privea boala ca o dereglare a vieții normale a omului de către condițiile mediului de existență. S.P.Botkin considera, că boala este o reacție a organismului la influențele nocive ale mediului ambiant. C.Bernar definea boala ca o violare a echilibrului fiziologic al organismului.

Interpretarea bolii în plan ecologic permite de a lansa următoarele postulate teoretice, care se cer respectate la studierea bolii.

1. Boala nu este introdusă din exterior, ci reprezintă un proces de coexistență a organismului omului cu mediul ambiant – un conflict al omului cu mediul lui de viață și muncă. De aceea nu este justificată contrapunerea bolii sănătății. Și una și alta sunt doar niște forme de coexistență a organismului omului cu mediul ce îl înconjoară.

2. Rolul principal în etiologia bolii revine factorilor cauzali externi. Factorii cauzali interni, în special factorii ereditari ai bolii, în trecutul îndepărtat au avut cauzele lor externe.

3. Boala, ca o nouă calitate în activitatea vitală a organismului, se dezvoltă pe baze fiziologice din care cauză studierea patogeniei se bazează pe analiza proceselor fiziologice, care în boală capătă doar o altă calitate.

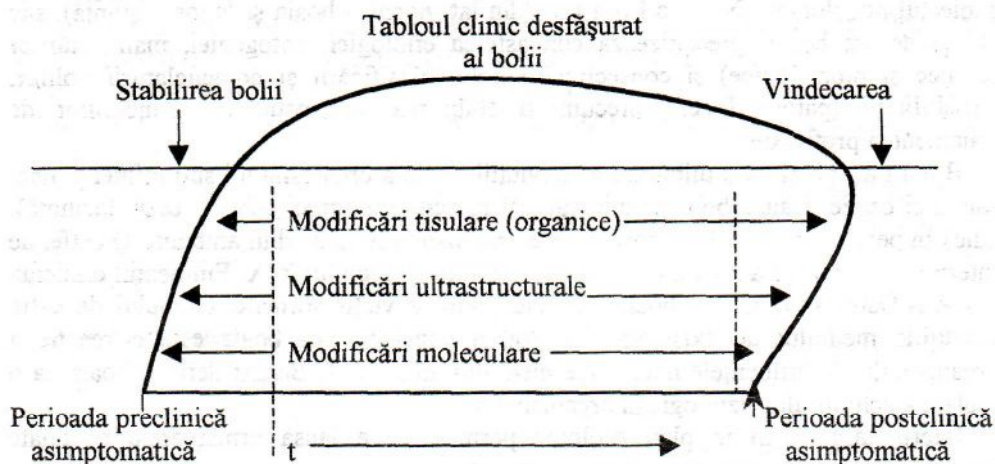
4. Manifestările bolii, în afară de leziunile ("deteriorare" după I.P.Pavlov) condiționate de o cauză sau alta, includ și reacțiile de adaptare și compensare, componenți ai patogenezei.

5. Manifestările clinice ale bolii nu sunt derivate ale modificărilor morfologice în genere, ci a corelației dintre procesele distructive (alterație) și procesele de refacere (regenerare, adaptare, compensare), reflectând ori predominarea celor din urmă sau (vindecarea) deficiența lor (progresarea bolii, cronizarea ei) (Sarkisov D.S., 1988).

6. Corelația dintre modificările structurale și manifestările clinice se schimbă pe parcursul evoluției bolii (Sarkisov D.S., 1988): în perioada de stabilire a bolii modificările structurale ale organelor și țesuturilor grație activării proceselor de adaptare și compensare depășesc manifestările ei clinice (perioada preclinică asimptomatică), în perioada de convalescență, din contra, funcțiile dereglate se normalizează înaintea restabilirii structurii lezate, adică manifestările morfologice ale

însănătoșirii complete întârzie comparativ cu cele clinice (perioada postclinică asimptomatică) – schema XVI.

S c h e m a XVI. Corelația dintre modificările structurale și manifestările clinice ale bolii (după D.S.Sarkisov)



7. Divizarea bolilor în organice și funcționale actualmente nu se mai practică, deoarece orice tulburare funcțională și-a găsit expresia sa materială (structurală).

8. Boala poate suporta o anumită evoluție, adică se poate modifica (patomorfoză). Variabilitatea bolii poate fi naturală (patomorfoza naturală) sau indusă de om (patomorfoză indusă).

C l a s i f i c a r e a bolilor se face în baza următoarelor criterii:

1. *Etiologic*, care permite de a diferenția boli *ereditare* (congenitale) și *dobândite*, iar printre acestea – *infecțioase* și *neinfecțioase*.

2. *Anatomo-topografic*, adică localizarea focarului principal al bolii. În legătură cu aceasta se disting *maladii ale sistemelor* (de ex., afecțiunile aparatului cardiovascular), *organelor* (de ex., boli cardiace) și ale *țesuturilor* (de ex., afecțiunile țesutului conjunctiv).

3. *Comunitatea mecanismelor patogenice* în baza cărora se disting afecțiuni alergice, boli autoimune, boli reumatice etc.

4. *Comunitatea acțiunii social mediate asupra organismului uman a factorilor mediului ambiant* care stă la baza delimitării bolilor profesionale, patologiei geografice, patologiei militare etc.

5. *Comunitatea formelor de dezvoltare și evoluție a bolilor* permite de a distinge afecțiuni *supraacute*, *acute*, *subacute* și *cronice*, *ciclice* și *aciclice*.

6. *Sexul și vârsta*, în dependență de care se disting boli de femei, de copii și ale senescentei.

La clasificarea bolilor se ține cont și de nomenclatura lor.

AFEȚIUNILE ȚESUTULUI HEMATOPOIETIC ȘI LIMFATIC

Afețiunile țesutului hematopoietic și limfatic constituie subiectul hematologiei clinice, ai cărei fondatori în Rusia sunt I.I.Mecnikov, Ș.P.Botkin, M.I.Arinkin, A.I.Kriukov, I.A.Kassirski. Aceste boli sunt consecința tulburării reglării hematopoiezei și hemolizei, ceea ce schimbă componența sângelui periferic. De aceea examenul sângelui periferic ne poate caracteriza starea sistemului hematopoietic în ansamblu, modificările seriei albe și roșii, precum și ale plasmei sanguine – atât cantitative, cât și calitative.

Modificări ale seriei roșii a țesutului hematopoietic sunt micșorarea conținutului de hemoglobină și a cantității de hematii (*anemii*) sau mărirea lor (*policitemia vera sau eritremia*); dereglarea formei hematiilor – *eritrocitopatii* (microsferocitoza, ovalocitoza) sau a sintezei hemoglobinei – *hemoglobinopatii sau hemoglobinoze* (talassemia, drepanocitoza).

În modificările seriei albe a țesutului hematopoietic pot fi antrenate atât leucocitele, cât și trombocitele. Numărul de leucocite în sângele periferic se poate mări (*leucocitoza*) sau micșora (*leucopenie*), ele pot căpăta calitățile celulei tumorale (*hemoblastoză*). Acelorași modificări sunt supuse și trombocitele: majorarea cantității lor (*trombocitoză*) sau micșorarea ei (*trombocitopenie*) în sângele periferic, precum și modificarea calității lor (*trombocitopatie*).

Modificările plasmei sanguine se referă mai cu seamă la proteinele ei. Cantitatea lor poate spori (*hiperproteinemie*) sau scădea (*hipoproteinemie*); se poate schimba și calitatea proteinelor plasmatică (*disproteinemie*).

Cea mai amplă informație despre starea țesutului hematopoietic o oferă examenul punctatului medular (sternal) și al biopsiei prin trepanație (din creasta iliacă), utilizate pe scară largă în clinica hematologică.

Bolile țesutului hematopoietic și limfatic sunt extrem de diverse. Cea mai mare importanță o au anemiile, hemoblastozele (procesele tumorale, care iau naștere din celule hematopoietice), trombocitopeniile și trombocitopatiile.

ANEMIILE

Anemiile (din grec. *an* – prefix negativ și *haima* – sânge) sunt un grup de afecțiuni și stări, caracterizate prin micșorarea cantității generale de hemoglobină, manifestată de obicei prin scăderea conținutului ei într-o unitate de volum de sânge. În majoritatea cazurilor anemia este însoțită de reducerea numărului de hematii într-o unitate de volum de sânge (excepție fac stările asiderotice și talassemia). În anemii în sângele periferic apar adesea hematii de diverse dimensiuni (*poikilocitoză*), formă (*anizocitoză*), cu intensitate diferită a colorației (*hipocromie, hipercromie*); în hematii uneori se depistează *incluziuni* – granule bazofile (așa-numiții corpusculi Jolly), inele bazofile (așa-numitele inele Cabot) etc. În unele anemii în sânge se depistează *reprezentanți nucleați* (eritroblaști, normoblaști, megaloblaști) și *forme imature* (policromatofile) ale hematiilor.

La studierea punctatului sternal se obține informație despre starea (*hiper* – sau *hiporegenerare*) și tipul eritropoiezei (*eritroblastic, normoblastic, megaloblastic*), proprii unei sau altei forme de anemie.

Etiologia și patogenia. Anemiile pot fi cauzate de hemoragii, insuficiența funcției eritropoietice a măduvei oaselor, hemoliza exagerată:

În hemoragii anemia apare atunci, când micșorarea numărului de hematii din sânge depășește potențialul regenerativ al măduvei oaselor. Același lucru se poate spune și despre hemoliză care poate fi condiționată de factori exogeni și endogeni. Insuficiența funcției eritropoietice a măduvei osoase este cauzată de deficitul de substanțe necesare pentru hematopoieză normală: fier, vitamina B₁₂, acid folic (așa-numitele *anemii deficitare* sau *carențiale*), sau de neasimilarea acestor substanțe de către măduva oaselor (așa-numitele *anemii acrestice*).

Clasificarea. În funcție de etiologie și în primul rând de patogenie se disting trei grupe principale de anemii (Alexeev G.A., 1970): 1) prin pierderi de sânge – anemii posthemoragice; 2) condiționate de dereglarea hematopoiezei – anemii dishematopoitice; 3) cauzate de distrucția exagerată a eritrocitelor – anemii hemolitice. În fiecare grup se disting câteva forme de anemii. După caracterul evoluției anemiile se împart în *acute și cronice*. În conformitate cu starea morfologică și funcțională a măduvei oaselor, care reflectă potențialul ei regenerativ, anemia poate fi *regenerativă, hiporegenerativă, hipoplastică, aplastică, displazică*.

ANEMIILE POSTHEMORAGICE

Anemiile prin pierderi de sânge (posthemoragice) pot fi acute sau cronice.

Anemia posthemoragică acută se observă după hemoragii masive din vasele stomacului în boala ulceroasă, din ulcerul intestinului subțire în febra tifoidă, în ruptura trompei uterine în sarcină extrauterină, în erodarea ramurii arterei pulmonare în tuberculoza pulmonară, în ruptura anevrismului aortic sau rănirii peretelui ei și a ramurilor mari ce pornesc de la aortă.

Cu cât e mai mare calibrul vasului lezat și cu cât aceasta e localizat mai aproape de inimă, cu atât hemoragia e mai periculoasă pentru viață. Astfel, în ruptura arcului aortei moartea survine la pierderea 1 l de sânge, în legătură cu scăderea bruscă a tensiunii arteriale și deficitul de umplere a cavităților cordului. Moartea în aceste cazuri precedează exsangvinizarea organelor și la necropsia cadavrelor anemizarea e puțin vizibilă. În hemoragiile din vase de calibru mic moartea survine de obicei când se pierde mai mult de jumătate din cantitatea totală de sânge. În astfel de cazuri de anemie posthemoragică se observă o paloare a tegumentelor și organelor interne; hipostazele cadaverice sunt slab pronunțate.

Anatomia patologică. Dacă hemoragia s-a dovedit a fi subletală, atunci pierderea de sânge se compensează grație proceselor regenerative din măduva osoasă. Celulele osteomedulare din oasele late și diafizele oaselor tubulare proliferază intensiv, măduva osoasă devine succulentă și roșie aprinsă. Măduva galbenă a oaselor tubulare de asemenea devine roșie, bogată în celule din seria eritropoietică și mieloidă. Focare de hematopoieză extramedulară apar în splină, ganglionii limfatici, timus, țesutul perivascular, țesutul celular din hilul renal, în mucoase și seroase, piele.

Anemia posthemoragică cronică se dezvoltă în cazurile, când are loc o pierdere de sânge lentă, dar de lungă durată, fenomen observat în hemoragiile nu prea mari dintr-o tumoare necrozată a tractului gastrointestinal, dintr-un ulcer gastric hemoragic, din

vene hemoroidale ale intestinului, cavitatea uterului, în sindromul hemoragic, hemofilie etc.

A n a t o m i a p a t o l o g i c ă. Tegumentele și organele interne sunt palide. Măduva oaselor plate are aspectul obișnuit; în măduva oaselor tubulare se observă fenomene de regenerare și transformare a măduvei grase în cea roșie cu divers grad de manifestare. Adesea se remarcă multiple focare de hematopoieză extramedulară. Hemoragia cronică induce hipoxia țesuturilor și organelor, care condiționează dezvoltarea distrofiei grase a miocardului, ficatului, rinichilor, modificări distrofice în celulele țesutului cerebral. Apar hemoragii punctiforme multiple pe seroase și mucoase, în organele interne.

ANEMIILE DISHEMATOPOIETICE

Anemiile condiționate de dereglarea hematopoiezei sunt reprezentate de așa-numitele anemii carentiale, generate de deficiența de fier, vitamina B₁₂, acid folic, de anemiile hipo- și aplastice.

Anemiile prin carență de fier sau anemiile feriprive. Ele se pot dezvolta în primul rând la pătrunderea insuficientă în organism a fierului cu alimentele (*anemia feriprivă din copilărie*); în insuficiența exogenă a fierului în legătură cu necesitățile crescute ale organismului gravidelor și femeilor care alăptează, în unele boli infecțioase, la fete în cloroză (*cloroză juvenilă*). Anemia feriprivă poate fi cauzată și de insuficiența resorbtivă a fierului, întâlnită în afecțiunile tractului gastrointestinal, precum și după rezecția gastrică (*anemia agastrică*) sau intestinală (*anemie anterată*). Anemiile feriprive sunt *hipocrome*.

În ultimul timp se decelează anemii condiționate de dereglarea sintezei sau utilizării porfirinelor. Printre ele se deosebesc forme ereditare (cuplate cu cromozomul X) și dobândite (satumism).

Anemia prin deficiența vitaminei B₁₂ și / sau a acidului folic. Se caracterizează prin denaturarea eritropoiezei. Acestea sunt *anemii hiperchrome megaloblastice*.

Vitamina B₁₂ și acidul folic sunt factori necesari hematopoiezei. Vitamina B₁₂ pătrunde în organism prin tractul gastrointestinal (factorul extrinsec). Absorbția vitaminei B₁₂ în stomac e posibilă numai în prezența factorului intrinsec Castle, sau gastromucoproteinei, produsă de celulele accesorii ale glandelor fundice ale stomacului. Combinarea vitaminei B₁₂ cu gastromucoproteina duce la formarea unui complex proteo-vitaminic, absorbit de mucoasa stomacului și a intestinului subțire și depusă în ficat, unde activează acidul folic. Pătrunderea vitaminei B₁₂ și a acidului folic activat în măduva osoasă determină eritropoieza hormonală normală, stimulează maturizarea celulelor seriei roșii a sângelui.

Insuficiența endogenă a vitaminei B₁₂ și / sau a acidului folic ca urmare a abolirii secreției gastromucoproteinei și a dereglării asimilării vitaminei B₁₂ din alimente duce la dezvoltarea *anemiei pernicioase sau pernicioziforme*.

Anemia pernicioasă a fost descrisă pentru prima dată în a.1855 de către Addison, iar mai tâziu în a. 1868 de Biermer (*anemia Addison-Biermer*). Boala se dezvoltă de obicei la vârsta matură (după 40 de ani). Timp îndelungat, până la stabilirea rolului vitaminei B₁₂, acidului folic și a gastromucoproteinei în patogenia anemiei pernicioase, ea evolua malign (*anemie malignă*) și, de regulă, se solda cu moartea bolnavilor.

Etiologia și patogenia. Boala este condiționată de abolirea secreției gastromucoproteinei în legătură cu insuficiența ereditară a glandelor fundice ale stomacului, finalizată cu involuția lor prematură (sunt descrise cazuri de anemie

pernicioasă familială). O mare importanță au procesele autoimune = apariția a trei tipuri de anticorpi: primul blochează combinarea vitaminei B₁₂ cu gastromucoproteina, al doilea – gastromucoproteina sau complexul gastromucoproteină – vitamina B₁₂, al treilea – celulele parietale. Acești anticorpi se întâlnesc la 50-90% din bolnavii de anemie pernicioasă. În urma blocajului gastromucoproteinei și a vitaminei B₁₂ survine denaturarea hematopoiezei, eritropoieza *producându-se după tipul megaloblastic*; procesele de hemoliză prevalează asupra proceselor de hematopoieză. Scindarea megaloblaștilor și a megalocitelor se produce în primul rând în măduva oaselor și în focarele de hematopoieză extramedulară până la ieșirea celulelor în sângele periferic. De aceea eritrofagocitoza în anemia Addison-Biermer e bine pronunțată în măduva osoasă, o bună parte din pigmenții hemoglobinogeni (porfirină, hematină) nu se utilizează, circulând doar în sânge și eliminându-se din organism.

Distrugerea elementelor seriei roșii a sângelui generează hemosideroza generalizată, iar hipoxia progresivă – distrofia grasă a organelor parenchimotoase și deseori obezitatea. Carența vitaminei B₁₂ duce la tulburarea mielinogenezei în măduva spinării.

A n a t o m i a p a t o l o g i c ă . La examenul extern al cadavrului se remarcă paloarea tegumentelor (pielea e de nuanță gălbuie), culoarea icterică a sclerelor. Paniculul e dezvoltat bine. Hipostazele cadaverice nu sunt pronunțate. Cantitatea de sânge în cord și vasele mari e redusă, sângele e apos. Pe piele, mucoase și seroase se văd hemoragii punctiforme. Organele interne, îndeosebi splina, ficatul, rinichii, pe secțiune au aspect ruginiu (hemosideroză). Cele mai pronunțate modificări se constată în tractul gastrointestinal, măduva oaselor și spinării.

În tractul gastrointestinal sunt prezente modificări atrofice. L i m b a e netedă, lucioasă, aparent lăcuită, acoperită cu pete roșii. La examen microscopic se constată atrofia epitelului și a foliculilor limfoizi, infiltrație difuză a țesutului subepitelial cu celule limfoide și plasmatic. Aceste modificări sunt desemnate ca *glosită Hunter* (în numele lui Hunter, care a descris-o pentru prima dată). M u c o a s a g a s t r i c ă (fig.127, p.245), îndeosebi în porțiunea fundică, e efilată, netedă, lipsită de pliuri. Glandele sunt micșorate și distanțate; epiteliul lor e atrofie, persistă doar celulele adelorfe. Foliculii limfoizi de asemenea sunt atrofici. Aceste modificări ale mucoasei gastrice finalizează prin scleroză. În m u c o a s a i n t e s t i n u l u i se dezvoltă modificări atrofice similare.

F i c a t u l e mărit, dens; pe secțiune are o nuanță cafenie-ruginie (hemosideroză). Depuneri de fier se decelează nu numai în reticuloendoteliocitele stelate, dar și în hepatocite. P a n c r e a s u l e dens, sclerozat.

M ă d u v a o a s e l o r plate e zmeurie, suculentă; în oasele tubulare ea are aspect de peltea din zmeură. În măduva osoasă hiperplaziată predomină forme imature de eritropoieză – *eritroblaști*, *normoblaști* și în deosebi *megaloblaști* (vezi fig.127), prezente și în sângele periferic. Aceste elemente sanguine sunt fagocitate de macrofagi (eritrofagie) nu numai în măduva oaselor, dar și în splină, ficat, ganglionii limfatici, ceea ce condiționează dezvoltarea hemosiderozei generalizate.

S p l i n a e mărită, dar neînsemnat, flască, cu capsula ridată, țesutul e roz-roșiatic, cu nuanță ruginie. La examen histologic se observă foliculi atrofici cu centre germinative slab pronunțate, iar în pulpa roșie – focare de hematopoieză extramedulară și un mare număr de siderofagi.

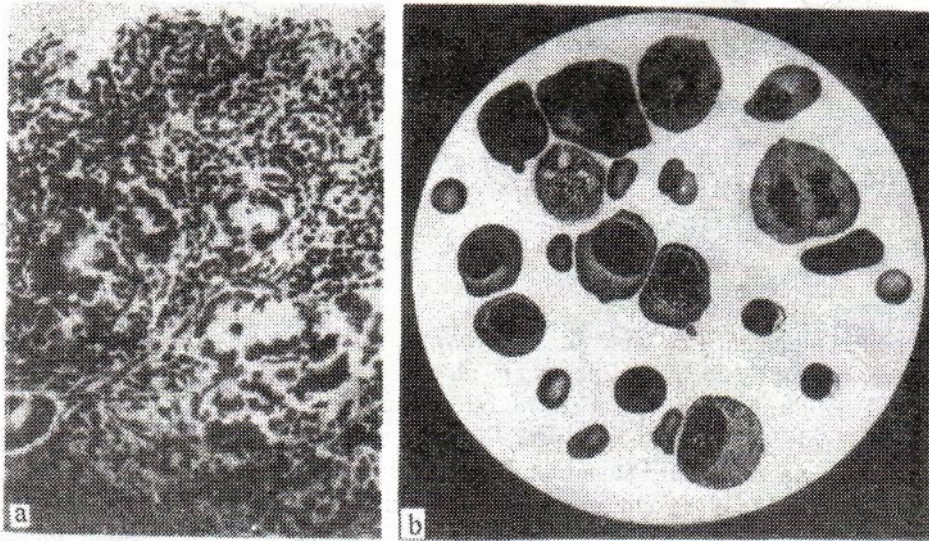


Fig. 127. Anemie pernicioasă.

a – atrofia mucoasei stomacului; b – măduva osoasă (biopsie prin trepanație); printre elementele celulare sunt mulți megaloblaști.

Ganglionii limfatici sunt moi, de dimensiuni obișnuite, cu focare de hematopoieză extramedulară, care uneori pe zone extinse substituie țesutul limfoid.

În măduva spinării, mai cu seamă în cordoanele posterioare și laterale, e pronunțată dezintegrarea mielinei și a cilindracșilor. Acest proces se numește *mieloză funiculară*. Uneori în măduva spinării apar focare de ischemie și ramolisment. Modificări similare rareori se observă și în cortexul cerebral.

Evoluția anemiei Addison-Biermer de obicei e progresivă, însă perioadele de acutizare alternează cu remisiuni. În ultimii ani tablourile clinic și morfologic ale anemiei pernicioase s-au schimbat considerabil, grație tratamentului cu preparatele vitaminei B₁₂ și acidului folic. Cazuri letale se înregistrează rar.

Deficitul de gastromucoproteină condiționează dezvoltarea *anemiilor carențiale-B₁₂ pernicioziforme* în cancer, limfogranulomatoză, sifilis, polipoză, gastrita corosivă și alte procese patologice din stomac. Aceste procese generează apariția unor modificări secundare inflamatorii, distrofice și atrofice în glandele porțiunii fundice cu tulburarea secreției gastromucoproteinei și deficiență endogenă a vitaminei B₁₂. Geneză similară este caracteristică și anemiei pernicioziforme, care apare la câțiva ani după gastrectomie (*anemie carențială-B₁₂ agastrică*).

Dereglaarea absorbției vitaminei B₁₂ și / sau acidului folic în intestin stă la baza unei serii de *anemii carențiale ale vitaminei B₁₂ și acidului folic* și anume anemia helmintică–botriocefalică – în invazia cu *Diphyllobothrium latum*, anemia în *sprue* – *sprueanemia*, precum și anemia după rezecția intestinului subțire – *anemie carențială B₁₂ (folică) anenterală*.

Anemiile carențiale ale vitaminei B₁₂ și acidului folic pot fi cauzate și de deficiența exogenă a vitaminei B₁₂ și / sau a acidului folic de natură alimentară, de exemplu la

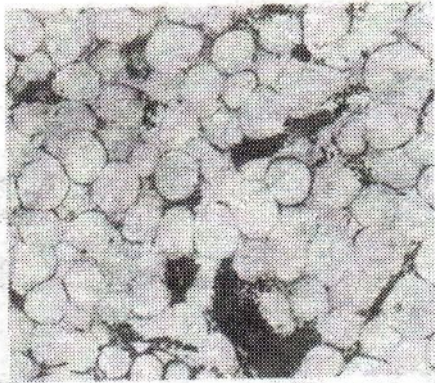


Fig. 128. Anemia aplastică. Măduva osoasă activă este înlocuită cu cea grasă.

copii în alimentația cu lapte de capră (*anemia alimentară*) sau în tratamentul cu unele preparate medicamentoase (*anemia medicamentoasă*).

Anemiile hipo- și aplastice. Aceste anemii sunt consecința inhibiției profunde a hematopoiezei, îndeosebi a elementelor tinere ale hemopoiezei.

Cauza dezvoltării anemiilor de acest gen pot fi atât factorii endogeni, cât și exogeni. Printre factorii endogeni un lor important îl ocupă cei ereditari, de care e legată dezvoltarea anemiei aplastice familiale (Fanconi) și a anemiei hipoplastice (Erich).

Anemia aplastică familială (Fanconi) se întâlnește foarte rar, de obicei la copii, mai frecvent la câțiva membri ai familiei. Anemia hiper Cromă cronică gravă se caracterizează prin megalocitoză, reticulocitoză și microcitoză, leuco- și trombocitopenie, hemoragii, aplazia măduvei osoase, deseori se asociază vicii de dezvoltare.

Anemia hipoplastică (Erich) are o evoluție acută și subacută, se caracterizează printr-o distrucție progresivă a măduvei active a oaselor, însoțită de diateză hemoragică, uneori de sepsis. În sânge se observă micșorarea numărului tuturor elementelor sanguine figurate fără semne de regenerare.

Anemiile hipo- și aplastice endogene se caracterizează prin afectarea seriei eritroblastice a sângelui (eritronului) cu pierderea capacității măduvei osoase de a regenera. Are loc distrugerea măduvei active a oaselor plate și tubulare, și substituirea ei cu măduvă galbenă grasă (fig.128). Printre masele de țesut grasos în măduva oaselor se întâlnesc celule hematopoietice solitare. Devastarea completă a măduvei osoase și substituirea ei prin cea grasă este numită "ftizia" măduvei osoase – *panmieloftizie*.

Factorii exogeni ai anemiilor hipoplastice și aplastice pot fi considerați energia radiantă (*anemie actinică*), substanțe toxice (*anemia toxică, benzenică, de ex.,* preparate medicamentoase așa ca citostaticele, amidopirina, atofanul, barbiturații etc. (*anemie medicamentoasă*).

În anemiile hipo- și aplastice exogene, spre deosebire de cele endogene, inhibiția completă a hematopoiezei nu se produce, se observă doar o inhibiție a capacității regenerative a măduvei oaselor. De aceea în punctatul sternal se pot decela forme celulare tinere ale seriei eritro- și mielopoietice. La o acțiune de lungă durată măduva osoasă activă se devastează și se substituie prin cea grasă, se dezvoltă panmieloftizia. Se asociază hemoliza, apar hemoragii multiple în mucoase și seroase, fenomene de hemosideroză generalizată, distrofia grasă a miocardului, ficatului, rinichilor, procese ulcero-necrotice și purulente, mai cu seamă în tractul gastrointestinal.

Anemiile hipo- și aplastice apar și la substituirea măduvei osoase prin celule leucemice, metastaze ale tumorilor maligne, de obicei ale cancerului (prostatai, glandei mamare, tiroidian, gastric), sau prin țesut osos în osteoscleroză (*anemie osteosclerotică*). Anemia pe bază de osteoscleroză se întâlnește în *displazia osteomielopoietică*, *boala oaselor de marmoră* (anemia osteosclerotică Albers-Schöberg) ș.a. (vezi *Afecțiunile sistemului osteo-muscular*).

ANEMII HEMOLITICE

Anemiile hemolitice reprezintă un grup mare de afecțiuni ale sângelui, în care procesele de hemoliză predomină asupra proceselor de hematopoieză. Distrugerea hematiilor, hemoliza lor poate fi atât intravasculară, cât și extravasculară (intracelulară). În legătură cu hemoliza anemiile hemolitice sunt însoțite permanent de hemosideroza generalizată și icter (hemolitic) suprahepatic, manifestat în mod diferit în funcție de intensitatea hemolizei. Într-un șir de cazuri se dezvoltă "nefroza acută de eliminare" a produselor hemolizei – *nefroza hemoglobinurică*. Măduva osoasă reacționează la distrugerea hematiilor prin hiperplazie și de aceea devine roză-roșiatică, succulentă în oasele spongioase și roșie în cele tubulare. În splină, ganglionii limfatici, țesutul conjunctiv apar focare de *hematopoieză extramedulară*.

Anemiile hemolitice se subdivizează în anemii condiționate de hemoliză predominant intravasculară sau predominant extravasculară (intracelulară) (Kassirski I.A., Alexeev G.A. 1970).

Anemiile hemolitice, condiționate de hemoliza predominant intravasculară apar din diverse cauze: toxine hemolitice, arsuri grave (*anemii toxice*), malaria, sepsis (*anemii infecțioase*), transfuzie de sânge heterogrup și Rh-incompatibil (*anemii posttransfuzionale*). Un mare rol în dezvoltarea anemiilor hemolitice îl joacă procesele imunopatologice (*anemiile hemolitice imune*). Astfel sunt *anemiile hemolitice izoimune* (boala hemolitică a nou-născuților) și *anemiile hemolitice autoimune* (în leucemia limfoidă cronică, carcinomatoza măduvei osoase, lupusul eritematos diseminat, infecțiile virale, tratamentul cu unele preparate medicamentoase; hemoglobinuria paroxistică a frigore).

Anemiile hemolitice condiționate de hemoliza predominant extravasculară (intracelulară) au un caracter ereditar (familiar). Distrucția hematiilor în aceste cazuri se produce cu predilecție în macrofagii splinei și într-o măsură mai mică a măduvei oaselor, ficatului și ganglionilor limfatici. Splenomegalia devine un semn clinicomorfologic elocvent al anemiei. Prin hemoliză se explică apariția precoce a icterului, hemosiderozei. Pentru acest grup de anemii e caracteristică triada – *anemia, splenomegalia și icterul*.

Anemiile hemolitice, condiționate de hemoliza predominant intracelulară, se împart în eritrocitopatii, eritrocitofermentopatii și hemoglobinopatii (hemoglobinoze).

Eritrocitopatii sunt microsferocitoza ereditară (anemia hemolitică microsferocitară) și ovalocitoza ereditară sau eliptocitoza (anemia hemolitică ovalocitară ereditară). La baza acestor forme de anemii stă defectul structurii membranei hematiilor, ce condiționează instabilitatea lor și hemoliza.

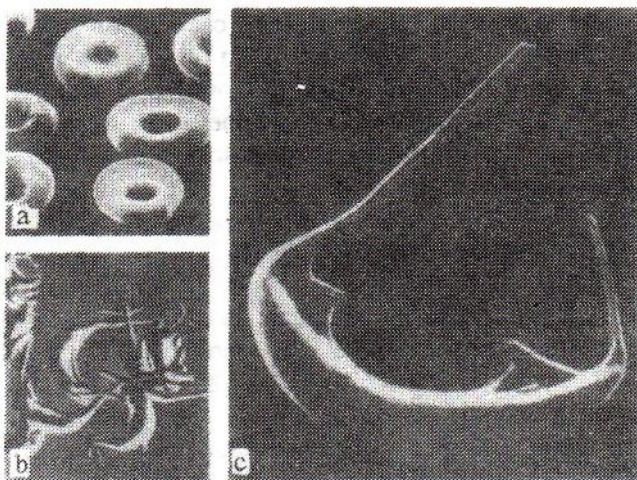


Fig. 129. Anemie cu hematii falciforme (investigație cu microscopul electronic cu baleaj).

a - eritrocite normale. X 5000; b - eritrocite falciforme. X 1075; c - eritrocite falciforme. X 8930 (după Bessi ș.a.)

Eritrocitofermentopatiile sunt generate de tulburarea activității fermentilor hematiilor. Deficiența în hematii a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei - fermentului principal al căii pentozofosfatice - se caracterizează prin crize hemolitice acute în infecțiile virale, la folosirea medicamentelor, folosirea în alimentație a fructelor unor plante leguminoase (favismul). Un tablou similar se dezvoltă și la deficiența în hematii a fermentilor glicolizei (piruvatchinazei). Deficiența de glucozo-6-fosfatdehidrogenază poate genera anemie hemolitică cronică.

Hemoglobinopatiile, sau *hemoglobinozele* sunt condiționate de dereglarea sintezei hemoglobinei (α și β - talassemia) și a catenelor ei, ceea ce duce la apariția hemoglobinelor anormale - S (anemia cu hematii falciforme sau drepanocitoza), C, D, E etc. Nu este o raritate combinarea drepanocitozei cu alte forme de hemoglobinopatii (hemoglobinozele grupei-S). Dereglarea sintezei hemoglobinei, apariția hemoglobinelor anormale sunt însoțite de distrucția hematiilor și dezvoltarea anemiei hemolitice.

TUMORILE ȚESUTULUI HEMATOPOIETIC ȘI LIMFATIC SAU HEMOBLASTOZELE

Tumorile țesutului hematopoietic și limfatic sau hemoblastozele, se împart în două grupe: 1) leucoze - maladii tumorale sistemice ale țesutului hematopoietic; 2) limfoame - maladii tumorale regionale ale țesutului hematopoietic și / sau ale țesutului limfatic.

CLASIFICAREA TUMORILOR ȚESUTULUI HEMATOPOIETIC ȘI LIMFATIC

1. Leucoze - maladii tumorale sistemice.

A. Leucoze acute: 1) nediferențiată; 2) mieloblastică; 3) limfoblastică; 4) plasmoblastică; 5) monoblastică (mielomonoblastică); 6) eritromieloblastică (di Guliemo); 7) megacarioblastică.

B. Leucoze cronice.

De geneză mielocitară: 1) mieloidă cronică; 2) eritromieloză cronică; 3) eritremie; 4) policitemia vera (Vaquez-Osler).

De geneză limfocitară: 1) limfoleucoză cronică; 2) limfomatoza pielii (boala Sézary); 3) leucoze paraproteinemice: a) boala mielomatoasă; b) macroglobulinemia primară (boala Waldenstrom); c) boala lanțurilor grele (boala Franklin).

De geneză monocitară: 1) leucoza monocitară cronică; 2) histiocitozele (histiocitoza X).

II. Limfoamele – maladii tumorale regionale.

1. Limfosarcomul: limfocitar, prolimfocitar, limfoblastic, imunoblastic, limfoplas-mocitar, limfomul african (tumoarea Burkitt).

2. Micoza fungoidă

3. Boala Sézary

4. Reticulosacromul

5. Limfogranulomatoza (boala Hodgkin).

LEUCOZELE – AFECȚIUNI TUMORALE SISTEMICE ALE ȚESUTULUI HEMATOPOIETIC

Leucozele (leucemia) se caracterizează prin proliferarea progresivă de sistem a celulelor hematopoietice de natură tumorală – *celule leucemice*. Inițial celulele tumorale proliferază în organele hematopoietice (măduva oaselor, splină, ganglionii limfatici), apoi pe cale hematogenă diseminează în alte organe și țesuturi, formând *infiltrate leucemice* pe parcursul interstițiului din jurul vaselor, în pereții lor; elementele parenchimotoase în aceste condiții se supun distrofiei, atrofiei și se distrug. Infiltrația cu celule tumorale poate fi difuză (de exemplu infiltrația leucemică a splinei, ficatului, rinichilor, mezoului), ceea ce duce la mărirea considerabilă a organelor și țesuturilor, sau focală, când se formează noduli tumorali, care invadează capsula organelor și țesuturile circumiacente. De obicei, nodulii tumorali apar pe fondul infiltrației leucemice difuze, însă ei pot apărea și în mod primar, servind drept sursă de dezvoltare a infiltrației leucemice difuze.

Pentru leucoze e foarte caracteristică apariția celulelor leucemice în sânge.

Proliferarea impetuoasă a celulelor leucemice în organe și țesuturi, “inundarea” sângelui de către ele duce la anemie și sindrom hemoragic, modificări distrofice grave ale organelor parenchimotoase. Ca rezultat al inhibării imunității în leucoză se dezvoltă modificări grave *ulcero-necrotice* și *complicații de natură infecțioasă – sepsisul*.

Etiologia și patogenia. Etiologia leucozelor și a tumorilor sunt indivizibile, deoarece natura tumorală a leucozelor nu mai trezește îndoieli. Leucozele sunt maladii polietologice, ce pot fi condiționate de diverși *factori, capabili să provoace mutația celulelor sistemului hematopoietic*.

Dintre mutageni trebuie menționați virusurile, radiația ionizantă, un șir de substanțe chimice.

Rolul virusurilor în dezvoltarea leucozei a fost arătat în experiențe pe animale. La om a fost demonstrat pentru leucoza endemică acută limfocitară - T (retrovirusul HTLV - I), leucoza cu celulele păroase (retrovirusul HTLV - II) și pentru limfomul Burkitt (ADN-virusul Epstein Barr).

Se știe, că radiația ionizantă e capabilă să provoace dezvoltarea leucozei (leucoze de radiație sau actinice), iar frecvența mutațiilor depinde nemijlocit de doză radiației ionizante. După explozia atomică de la Hiroshima și Nagasaki

morbiditatea prin leucoză acută și mieloză cronică printre cei iradiați a crescut aproximativ de 7,5 ori.

Dintre substanțele chimice capabile să inducă leucoza prezintă importanță dibenzantracenu, benzpiren, metilcolantrenul, adică substanțele blastomogene.

Patogenia leucozelor este pusă pe seama activării oncogenelor celulare (protooncogenelor) la acțiunea diversilor factori etiologi, ceea ce duce la dereglarea proliferației și diferențierii celulelor și la transformarea lor malignă. La om s-a înregistrat amplificarea expresiei unei serii de protooncogene în leucoze; *ras* (I-ul cromozom) – în diferite leucoze; *sis* (al 22-lea cromozom) – în leucoza cronică; *myc* (al 8-lea cromozom) – în limfomul Burkitt.

Importanța factorilor ereditari în dezvoltarea leucozelor este confirmată adesea de caracterul familial al maladiei. La studierea cariotipurilor de celule leucemice se depistează modificări în garnitura lor cromozomică – *aberații cromozomiale*. În leucoza mieloidă cronică, de exemplu, se relevă permanent micșorarea autozomului perechii a 22-a de cromozomi ai celulelor leucemice (cromozomul Ph¹, sau cromozomul Philadelphia). La copii în boala Down, în care de asemenea se depistează cromozomul Ph¹, leucoza se întâlnește de 10-15 ori mai frecvent.

Așadar, teoria mutațională a patogeniei leucozelor poate fi considerată cea mai aproape de adevăr. În aceste condiții dezvoltarea leucozelor (bineînțeles că nu a tuturor) e subordonată *progresiei tumorale* (Vorobiov A.I., 1965). Substituirea monoclonicității celulelor leucemice prin policlonicitate stă la baza apariției celulelor blastice, exteriorizării lor din măduva oaselor și a progresării afecțiunii – crizei blastice.

Clasificarea. În dependență de gradul de creștere a numărului total de leucocite în sânge, inclusiv și de celule leucemice, se disting următoarele variante de leucoză: *leucemice* (zeci și sute de mii de leucocite în 1 mcl de sânge), *subleucemice* (nu mai mult de 15000-25000 în 1 mcl de sânge), *leucopenice* (numărul de leucocite e redus, însă celule leucemice se depistează) și *aleucemice* (celule leucemice în sânge lipsesc).

În funcție de gradul de diferențiere (maturitate) a celulelor tumorale din sânge și caracterul evoluției (malignă și benignă) leucozele se divid în acute și cronice.

Pentru *leucoza acută* e caracteristică proliferarea celulelor blastice nediferențiate sau slab diferențiate (*leucoze "blastice"*) și caracterul malign al evoluției, pentru *leucoza cronică* – proliferarea celulelor leucemice diferențiate (*leucoze "citare"*) și caracterul benign al evoluției.

Ținând cont de *histo(cito) geneza celulelor leucemice*, se disting forme histo(cito) genetice de leucoze atât acute, cât și cronice. Clasificarea histogenetică a leucozelor în ultimul timp a suferit modificări considerabile în legătură cu concepțiile noi despre hematopoieză. Deosebirea principală a schemei noi a hematopoiezei (Certkov I.L., Vorobiov A.I., 1973) este desemnarea claselor de celule-precursorale ale diferitelor serii de hematopoieză.

Se consideră, că celula – stemilimfocitoidă pluripotentă a măduvei oaselor este unicul element cambial pentru toate seriile de hematopoieză. Celula reticulară și-a pierdut importanța de "celulă-mamă", ea fiind considerată nu o celulă hematopoietică, ci una stromală specializată a măduvei oaselor. Celula –stem

hematopoietică face parte din I clasă de celule-precursoră polipotentă. A II clasă e reprezentată de celule-precursoră polipotentă parțial determinate ale mielo- și limfopoiezei. A III clasă o constituie celulele – precursoră unipotentă ale limfocitelor-B, limfocitelor-T, leucopoiezei, eritropoiezei și trombocitopoiezei. Celulele-precursoră ale primelor trei clase nu au semne morfologice care ar permite de a le raporta la o anumită serie a hematopoiezei. A IV clasă o constituie celulele proliferante – în primul rând blastii (mieloblastul, limfoblastul, plasmoblastul, monoblastul, eritroblastul, megacarioblastul) cu particularități morfologice caracteristice, inclusiv și citochimice (conținutul unui șir de fermenți, glicogenului, glicozaminoglicanilor, lipidelor). A V clasă e reprezentată de celule în curs de maturizare și a VI – de celule mature ale hematopoiezei.

În baza concepțiilor contemporane despre hematopoieză printre leucozele acute se disting următoarele forme histogenice: *nediferențiată, mieloblastică, limfoblastică, monoblastică (mielomonoblastică), eritromieloblastică și megacarioblastică*. Leucoza acută nediferențiată se dezvoltă din celule – precursoră ale primelor trei clase, lipsite de semne morfologice de apartenență la o serie sau alta a hematopoiezei. Celelalte forme de leucoză acută provin din celule-precursoră ale clasei a IV, adică din celule-blaste.

Leucozele cronice în funcție de seria de celule aflate în curs de maturizare ale hematopoiezei, din care ele se dezvoltă, se împart în: 1) leucoze de geneză mielocitară; 2) leucoze de geneză limfocitară; 3) leucoze de geneză monocitară. Din leucozele cronice de geneză mielocitară fac parte: leucoza mieloidă cronică, eritromieloza cronică, eritemia, policitemia vera. Leucoze cronice din seria limfocitară sunt: limfoleucoza cronică, limfomatoza pielii (boala Sézary) și leucozele paraproteinemice (boala mielomatoasă, macroglobulinemia primară Waldenström, boala lanțurilor grele Franklin). Leucoze cronice de geneză monocitară sunt leucoza monocitară (mielomonocitară) și histiocitozele (histiocitoza X) (vezi clasificarea tumorilor țesutului hematopoietic și limfatic).

Anatomia patologică are anumite particularități atât în ce privește leucozele acute, cât și cele cronice, dar multitudinea de forme au și trăsături specifice.

Leucozele acute

Diagnosticul de leucoză acută se stabilește la decelarea în măduva oaselor (punctatul sternal) a celulelor blastice. Uneori cantitatea lor poate constitui 10-20%, în trepanatul ileonului depistându-se aglomerări din zeci de blasti. În leucoza acută în sângele periferic și în mielogramă se depistează așa-numitul *hiatus leucemic (hiatus leucemicus)* – creșterea bruscă a numărului de blasti și elemente mature solitare în absența formelor de tranziție în curs de maturizare.

Leucozele acute se caracterizează prin substituirea măduvei oaselor prin elemente blastice tinere și infiltrația cu ele a splinei, ficatului, ganglionilor limfatici, rinichilor, encefalului și a meningelor, a altor organe, gradul de manifestare al căreia variază de la o formă la alta. Diagnosticul de leucoză acută se stabilește în baza particularităților citochimice ale celulelor blastice (tabelul 11, p.252). La tratarea leucozei acute cu cistostatice adesea se dezvoltă aplazia măduvei osoase și pancitopenia.

Leucozele acute la copii se întâlnesc mult mai frecvent decât la adulți și se caracterizează printr-o răspândire mult mai largă a infiltrației leucemice atât în organele hematopoietice, cât și în cele lipsite de această facultate (cu excepția glandelor sexuale). La copii mai frecvent decât la adulți se observă leucoza cu infiltrate nodulare (pseudotumorale), mai cu seamă în regiunea timusului. Mai des se întâlnește

Tabelul 11. Caracteristica citochimică a diverselor forme de leucoză

Forma leucozei acute	Reacții la substanțe nutritive			Reacții la fermenți			
	glicogen	glicozamin glicani	lipide	peroxidaza	fosfataza acidă	α-naftil-steraza	cloracetat-esteraza
Nediferențiată	negativă	negativă	negativă	negativă	negativă	negativă	negativă
Mieloblastică	pozitivă	aceeași	pozitivă	pozitivă	pozitivă	slab pozitivă	pozitivă
Promielocitară	puternic pozitivă	pozitivă	aceeași	puternic pozitivă	slab pozitivă	aceeași	puternic pozitivă
Limfoblastică	pozitivă în formă de blocuri	negativă	negativă	negativă	uneori pozitivă	negativă	negativă
Monoblastică	slab pozitivă	aceeași	slab pozitivă	slab pozitivă	înalt pozitivă	pozitivă	aceeași
Mielomonoblastică	pozitivă	aceeași	aceeași	înalt pozitivă	pozitivă	aceeași	slab pozitivă
Eritromonoblastică	pozitivă	aceeași	Reacția depinde de apartenența elementelor blastice la o serie sau alta (mieloblaști, monoblaști, blaști nediferențiați).				
Plasmoblastică	Se identifică după morfologia caracteristică a celulelor și prezența paraproteinei în serul sanguin						
Megacarioblastică	Se identifică după morfologia caracteristică a celulelor						

leucoza limfoblastică (T - dependentă) acută; leucoza mieloblastică, precum și alte forme de leucoză acută, se depistează mai rar. Forme particulare de leucoză la copii sunt leucoza congenitală și cloroleucemia.

Leucoza acută nediferențiată se caracterizează prin infiltrarea măduvei oaselor (fig. 130, p. 253), splinei, ganglionilor limfatici și formațiunilor limfoide (amigdalele, foliculii limfatici de grup și solitari), mucoaselor, pereților vasculari, miocardului, rinichilor, encefalului, meningelor și a altor organe cu celule izomorfe nediferențiate ale hematopoiezei. Tabloul histologic al acestei infiltrații leucemice este foarte omogen. Splina și ficatul se măresc, dar nu prea tare. Măduva oaselor plate și tubulare e roșie, succulentă, uneori cu nuanță cenușie. În legătură cu infiltrația leucemică a mucoasei cavității bucale și a țesutului amigdalian apare gingivita necrotică, amigdalita - *angina necrotică*. Uneori se asociază infecția secundară, leucemia acută nediferențiată evoluând ca o afecțiune septică.

Infiltrația leucemică a organelor și țesuturilor este însoțită de manifestările *sindromului hemoragic*, dezvoltarea căruia se explică nu numai prin distrugerea pereților vasculari de către celulele leucemice, dar și prin anemie, dereglarea trombocitopoiezei ca rezultat al substituirii măduvei oaselor cu celule nediferențiate ale hematopoiezei. **H e m o r a g i i** cu caracter divers apar în piele, mucoase, organele interne, mai ales în encefal (vezi fig. 130). Bolnavii mor din cauza hemoragiei cerebrale, gastroragiei, complicațiilor ulcero-necrotice, sepsisului.

O varietate a leucozei acute nediferențiate este *cloroleucemia*, întâlnită adesea la copii (de obicei la băieți de 2-3 ani). Cloroleucemia se manifestă prin proliferări tumorale în oasele craniului facial, mai rar - în alte oase ale scheletului și foarte rar - în organele interne (ficat, splină, rinichi). Nodulii tumorali au o culoare verzuie, de unde și denumirea acestei forme de leucoză. Culoarea tumorii este condiționată de prezența în ea a produselor de sinteză a hemoglobinei - protoporfirinilor. Nodulii tumorii sunt constituiți din celule nediferențiate ale seriei mieloide.

Leucoza acută mieloblastică (mieloleucoză acută). Această formă de leucoză acută se manifestă prin infiltrarea măduvei oaselor, splinei, ficatului, rinichilor, mucoaselor, mai rar a ganglionilor limfatici și a pielii cu celule tumorale de tip

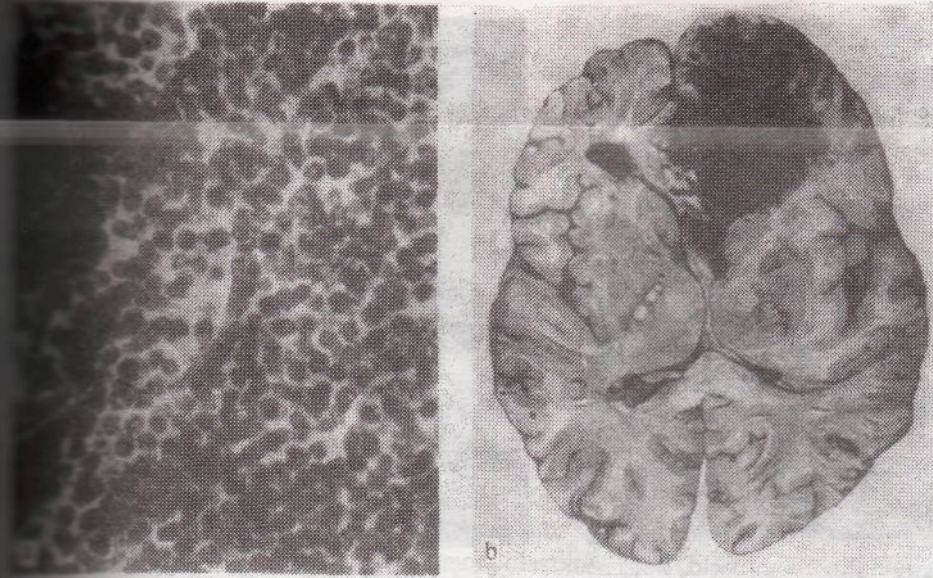


Fig. 130. Leucoză acută.

a - măduva osoasă, constituită din celule izomorfe nediferențiate; b - hemoragie în lobul frontal al creierului.

mieloblaștilor. Aceste celule au o serie de particularități citochimice (vezi tabelul 11): conțin glicogen și incluziuni sudanofile, dau reacție pozitivă pentru peroxidază, α -nucleotidază și cloracetatesterază.

Măduva oaselor devine roșie sau cenușie, uneori cu nuanță verzuie (cu aspect paralel) (măduva osoasă ploidă). Splina și ficatul, ca urmare a infiltrației leucemice, manifestă exces de volum, dar nu ating dimensiuni mari. Aceleași modificări au loc în ganglionii limfatici. E caracteristică infiltrarea cu celule blastice nu numai a măduvei oaselor, splinei și ficatului, dar și a mucoasei tractului gastro-intestinal, în legătură cu ce apar necroze în cavitatea bucală, amigdale, vestibulul faringian (fig. 131, p.254), stomac. În rinichi se întâlnesc infiltrate atât difuze, cât și focale (tumorale).

În 1/3 de cazuri se dezvoltă infiltrația leucemică a plămânilor ("pneumonită leucemică"), în 1/4 de cazuri - infiltrația leucemică a meningelor ("meningită leucemică"). Sunt foarte pronunțate manifestările diatezei hemoragice. Hemoragiile se observă în mucoase și seroase, în parenchimul organelor interne, adesea în encefal. Decedază bolnavii din cauza hemoragiilor, proceselor ulcero-necrotice, infecției asociate, sepsisului.

În ultimii ani terapia activă (substanțe citostatice, iradiere cu raze γ , antibiotice, preparate antifibrinolitice) a modificat esențial tabloul leucozelor acute nediferențiate și mieloblastică. Au dispărut necrozele vaste din cavitatea bucală și vestibulul faringian, s-au atenuat fenomenele de diateză hemoragică. Totodată, ca rezultat al creșterii duratei vieții bolnavilor de leucoză acută, a crescut incidența leziunilor extramedulare, cum ar fi "pneumonita leucemică", "meningita leucemică" etc. Terapia cu citostatice a făcut să crească frecvența cazurilor de leziuni ulcero-necrotice ale stomacului și intestinului.

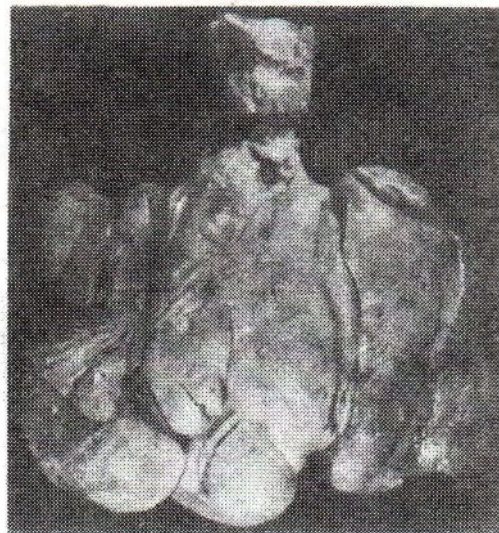
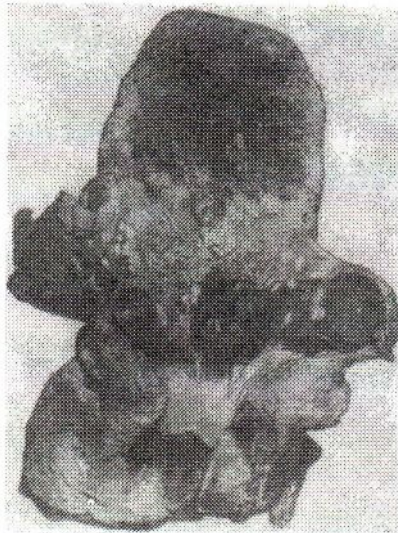


Fig. 131. Angina necrotică în leucoza acută mieloblastică.

Fig. 132. Proliferări tumorale în regiunea timusului în leucoza acută limfoblastică.

Leucoza acută promielocitară se distinge prin malignitate, evoluție galopantă și caracterul manifest al sindromului hemoragic (trombocitopenia și hipofibrinogenemia). Celulele leucemice, care infiltrază organele și țesuturile, se caracterizează prin următoarele particularități morfologice: polimorfismul nuclear și celular, prezența în citoplasmă a pseudopodiilor și a granulelor de glicozaminoglicani (vezi tabelul 11). Aproape toți bolnavii de această formă de leucoză acută mor de hemoragie cerebrală sau de hemoragii gastrointestinale.

Leucoza acută limfoblastică se întâlnește des la copii (în 80 % de cazuri). Infiltrația leucemică e cea mai pronunțată în măduva oaselor, splină, ganglionii limfatici, aparatul limfatic al tractului gastrointestinal, rinichi și timus. Măduva oaselor spongioase și tubulare e zmeurie, suculentă. Splina se mărește brusc, devine suculentă și roșie, desenul ei e estompat. Se măresc considerabil și ganglionii limfatici (mediastinali, mezenterici), pe secțiune țesutul lor e alb-roz, suculent. Același aspect îl are și timusul, care uneori atinge dimensiuni enorme. Infiltrația leucemică adesea depășește limitele timusului și invadează țesuturile mediastinului anterior, compresionând organele cutiei toracice (fig. 132).

Infiltratele leucemice în această formă de leucoză constau din limfoblaști, a căror particularitate citochimică caracteristică este prezența glicogenului în jurul nucleului (tabelul 11). Limfoblaștii aparțin de sistemul-T al limfopoiezei, fapt prin care se poate explica atât permutarea rapidă a blaștilor în zonele T-dependente ale ganglionilor limfatici și splinei, cât și mărirea dimensiunilor lor simultan cu infiltrația leucemică a măduvei osoase. Ca expresie a progresiei leucozei trebuie considerate infiltratele limfoblastice de natură *m e t a s t a t i c ă*, care apar dincolo de limitele țesutului limfatic. Astfel de infiltrate se întâlnesc mai ales în învelișurile și substanța encefalului și a măduvei spinării, fenomen numit *neuroleucoză*.

În tratarea leucozelor limfoblastice sunt eficiente substanțele citostatice, astfel la 90% de copii obținându-se o remisiune stabilă, adesea de lungă durată (5-10 ani). Fără

tratament această formă, ca și alte forme de leucoză acută, are o evoluție progresivă: crește anemia, se dezvoltă sindromul hemoragic, apar complicații de natură infecțioasă etc.

Leucoză acută plasmoblastică. Această formă de leucoză acută ia naștere din celule-precursor ale limfocitelor – B, capabile să producă imunoglobuline. Această facultate o păstrează și plasmoblaștii tumorali. Ei secretă imunoglobuline patologice – paraproteine, din care cauză leucoză acută plasmoblastică reprezintă o *hemoblastoză paraproteinemică*. Infiltrația leucemică plasmoblastică se relevă în măduva oaselor, splină, ganglionii limfatici, ficat, piele și alte organe. Un mare număr de plasmoblaști se depistează și în sânge.

Leucoza acută monoblastică (mielomonoblastică). Se aseamănă foarte mult cu leucoza acută mieloblastică.

Leucoza acută eritromieloblastică (eritromieloză acută di Gulielmo). Este o formă rară de leucoză (1-3% din toate cazurile de leucoză acută), în care în măduva oaselor are loc proliferarea atât a eritroblaștilor și a altor celule nucleate ale eritropoiezei, cât și a mieloblaștilor, monoblaștilor și a blaștilor nediferențiați. Inhibarea hematopoezei induce anemie, leuco- și trombocitopenie. Splina și ficatul se măresc.

Leucoza acută megacarioblastică este una din cele mai rare forme de leucoză acută, pentru care e caracteristică prezența în sânge și măduva oaselor de rând cu blaștii nediferențiați a megacarioblaștilor, megacariocitelor monstruoase și a aglomerărilor de trombocite. Numărul trombocitelor din sânge crește până la 1000 – 1500 $10^9/l$.

Leucoza congenitală, care se depistează pe parcursul primei luni de viață, reprezintă o raritate excepțională. Se întâlnește, de obicei, sub formă de leucoză mieloblastică, evoluează galopant, cu splenomegalie, mărirea ganglionilor limfatici, infiltrația leucemică pronunțată difuză și nodulară a multor organe (ficatului, pancreasului, stomacului, rinichilor, pielii, seroaselor). Infiltrația leucemică pronunțată pe tractul venei ombilicale și a spațiilor portale ale ficatului indică răspândirea hematogenă a procesului de la mamă la făt, deși mamele copiilor bolnavi de leucoză congenitală rar suferă de leucoză. Căsu mor de obicei, de manifestările sindromului hemoragic.

Leucozele cronice

Leucozele cronice de geneză mielocitară

Aceste leucoze sunt diverse, însă locul principal printre ele îl ocupă leucoza mieloidă cronică, eritromieloză cronică, eritremia și policitemia vera.

Leucoza mieloidă cronică (mieloza cronică). Această leucoză trece două stadii: monoclonală benignă și policlonală malignă. Primul stadiu, care decurge câțiva ani, se caracterizează printr-o leucocitoză neutrofilă progresivă cu deviere până la mielocite și monocite, mărirea splinei. Celulele măduvei osoase în acest stadiu al leucozei patologice și după capacitățile fagocitare nu diferă de cele normale, însă ele conțin cromozomul Ph (Philadelphia), apărut în urma deleției cromozomilor celei de pe perechi. În al doilea stadiu, care durează de la 3 până la 6 luni (stadiu terminal), monoclonicitatea este substituită de policlonicitate. În consecință apar forme atipice (mieloblaști, mai rar eritroblaști, monoblaști și celule blastice nediferențiate), numărul cărora crește atât în encefal, cât și în sânge (*criză blastică*).

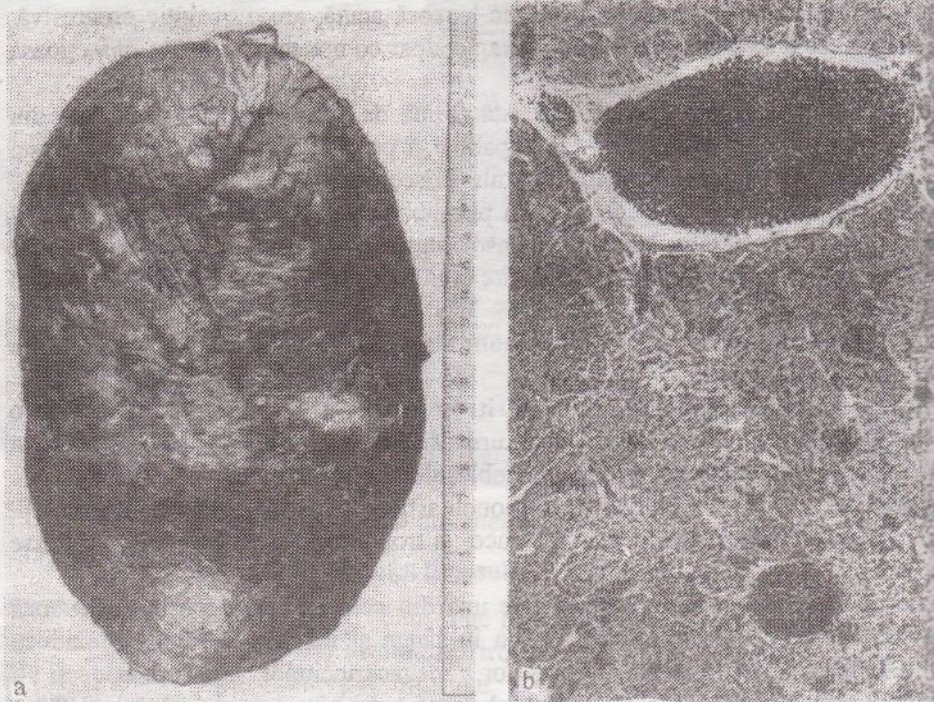


Fig. 133. Leucoză cronică mieloidă.

a – mărirea splinei (masa 2800 g); b – staze leucocitare și trombi în vasele inimii.

Se observă o creștere rapidă a numărului de leucocite în sânge (până la câteva milioane în $1 \mu\text{kl}$), mărirea splinei, ficatului, ganglionilor limfatici, infiltrația leucemică a pielii, trunchilor nervoși, meningelor, apare trombocitopenia, se dezvoltă sindromul hemoragic.

La necropsia defuncțiilor de leucoză mieloidă cronică în stadiul terminal modificări deosebit de pronunțate se remarcă în măduva oaselor, sânge, splină, ficat, ganglionii limfatici. Măduva oaselor plate, a epifizelor și diafizelor oaselor tubulare e succulentă, roșie-surie sau surie cu aspect purulent (*măduva osoasă pioasă*). La examenul histologic al măduvei osoase se depistează promielocite și mielocite precum și celule blastice. Se întâlnesc celule cu modificări ale nucleelor (nuclei monstruoase) și citoplasmei, fenomene de picnoză sau carioliză. În țesutul osos uneori se observă semne de osteoscleroză reactivă. Sângel e roșu-cenușiu, organice anemice.

Splina e mărită puternic (fig. 133), uneori ocupând aproape toată cavitatea abdominală; masa ei atinge 6-8 kg. Pe secțiune e de culoare roșie-întunecată, uneori cu infarcte ischemice. Țesutul splinei este dislocat și substituit de infiltratul leucemic, constituit în fond din celulele seriei mieloide, printre care se văd blaști; foliculii sunt atrofici. Deseori se remarcă scleroza și hemosideroza pulpei. În vase se întâlnesc trombi leucemici.

Ficatul e mărit considerabil (masa lui atinge 5-6 kg). Suprafața e normală, țesutul pe secțiune e cafeniu-cenușiu. Infiltrația leucemică se observă de obicei pe

parcursul sinusoidelor, mai rar în spațiile portale și în capsulă. Hepatocitele sunt în stare de distrofie grasă; uneori se observă hemosideroza ficatului.

Ganglionii limfatici sunt măriți considerabil, moi, de culoare roșie-surie, cu semne de infiltrație leucemică a țesutului lor; ea se observă de asemenea în amigdale, foliculii limfatici de grup și solitari ai intestinului, rinichi, piele, uneori în encefal și învelișurile lui (neuroleucemie). Un mare număr de celule leucemice apar în lumenul vaselor; ele formează *staze și trombi* (fig.133) *leucemici* și infiltrează peretele vascular. În legătură cu aceste modificări ale vaselor nu sunt o raritate infarctele și hemoragiile. Destul de frecvent în leucoza mieloidă cronică se constată manifestări ale *autoinfecției*.

Un grup înrudit cu mieloleucoza cronică îl constituie *osteomieloleucoza și mielofibroza*, la care de rând cu semne de leucoză mieloidă se observă și substituirea măduvei oaselor prin țesut osos sau conjunctiv. Procesul se caracterizează printr-o evoluție benignă de lungă durată.

Terapia cu citostatice duce la modificarea morfologiei mieloleucozei cronice. De rând cu inhibarea focarelor de infiltrație leucemică și substituirea lor cu fibroză, se observă întinerirea formelor celulare, apariția focarelor metastatice și a proliferărilor tumorale sau aplazia măduvei osoase și pancitopenia.

Eritromieloză cronică este o formă rară de leucoză. Reprezintă o tumoare a seriei roșii și albe a țesutului hematopoietic, în care în măduva oaselor, splină și ficat proliferază eritrocariocitele, mielocitele, promielocitele și blastii. Un număr mare de celule se depistează și în sânge. Splenomegalia e foarte pronunțată. Într-un șir de cazuri se asociază mielofibroza (forma Vagan de eritromieloză cronică).

Eritremia se întâlnește, de obicei, la oamenii de vârstă înaintată și se caracterizează prin creșterea masei de eritrocite în patul vascular, pleoră. Crește de asemenea numărul de trombocite și granulocite, apare hipertensiunea arterială, predispoziția la tromboze, splenomegalie. În măduva oaselor are loc proliferarea tuturor seriilor, dar cu predilecție a celei eritrocitare. Procesul evoluează o perioadă îndelungată benign, însă, de obicei, finalizează prin transformare în mieloleucoză cronică cu apariția focarelor de infiltrație leucemică în organe.

Tabloul anatomicopatologic al eritremiei e destul de caracteristic. Toate organele sunt hiperemiate considerabil, în artere și vene se formează frecvent trombi. Măduva grasă a oaselor tubulare devine roșie. Se mărește brusc splina. Apare hipertrofia miocardului, îndeosebi a ventriculului stâng. În măduva osoasă, splină și ficat în stadiul precoce al eritremiei se depistează focare de hematopoieză extramedulară cu un număr mare de megacariocite, iar în stadiul tardiv, când procesul se transformă în leucoză mieloidă – focare de infiltrație leucemică.

Policitemia vera (boala Vaquez-Osler) e asemănătoare eritremiei.

Există de asemenea leucoza megacariocitară cronică, întâlnită extrem de rar.

Leucozele cronice de geneză limfocitară

Aceste forme se împart în două grupe: prima o constituie limfoleucoza cronică și limfomatoza pielii (boala Sèzary), a doua – leucozele paraproteinemice.

Limfoleucoza cronică se întâlnește, de obicei, la persoanele de vârstă medie și înaintată, uneori la membrii unei familii; se dezvoltă din limfocitele – B și se distinge

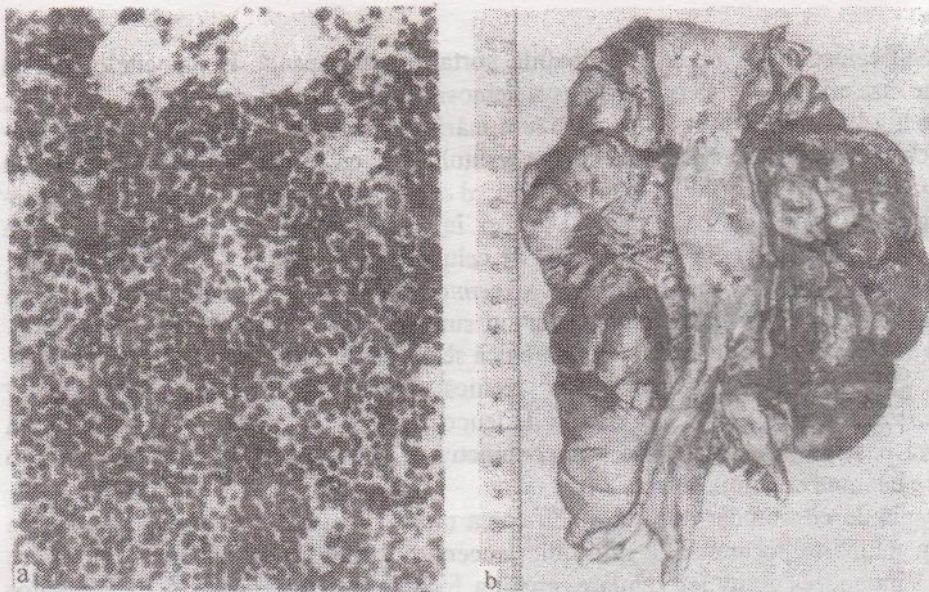


Fig. 134. Limfocitoză cronică.

a – măduvă osoasă, limfocite tumorale; b – pachete de ganglioni limfatici măriți de-a lungul aortei.

printr-o evoluție benignă de lungă durată. Conținutul de leucocite în sânge e mare (până la $100 \cdot 10^9/l$), printre ele predomină limfocitele. Infiltratele leucemice de limfocite tumorale sunt mai pronunțate în măduva osoasă, ganglioni limfatici, splină, ficat, ceea ce duce la mărirea acestor organe. Limfocitele-B tumorale produc extrem de puține imunoglobuline, din care cauză imunitatea umorală în limfocitoza cronică e inhibată considerabil, la bolnavi înregistrându-se adesea complicații de natură infecțioasă. Pentru această formă de leucoză e caracteristică dezvoltarea *reacțiilor autoimune*, îndeosebi a stărilor autoimune hemolitice și trombocitopenice.

Pe fondul evoluției benigne a limfocitozei cronice e posibilă *criza blastocică* și generalizarea procesului, ceea ce duce într-o serie de cazuri la sfârșit letal. Mai frecvent însă bolnavii mor de infecții și complicații cu caracter autoimun.

La *necropsie* se remarcă modificări în măduva oaselor, ganglionii limfatici, splină, ficat și rinichi.

Măduva oaselor plate și tubulare e de culoare roșie, dar spre deosebire de leucoza mieloidă în măduva osoasă roșie a diafizelor oaselor tubulare se întâlnesc porțiuni de culoare galbenă. La examen histologic în țesutul osteomedular se depistează focare de proliferare a celulelor tumorale (fig. 134). În cazuri grave țesutul mieloid din măduva osoasă este substituit de infiltratul leucemic limfocitar, rămânând intacte doar niște insulițe mici de hematopoieză mieloidă.

Ganglionii limfatici din toate regiunile corpului sunt măriți considerabil, confluiază în pachete mari, moi sau relativ dense (fig. 134). Pe secțiune sunt suculeți, albi-roz. Se măresc dimensiunile amigdalelor, foliculilor limfatici de grup și solitari intestinali, care de asemenea prezintă un țesut suculent alb-roz. Mărirea ganglionilor limfatici și a formațiunilor limfatice e legată de infiltrația lor leucemică, care dereglează considerabil structura acestor organe și țesuturi; deseori limfocitele infiltrază capsula ganglionilor limfatici și țesuturile adiacente.

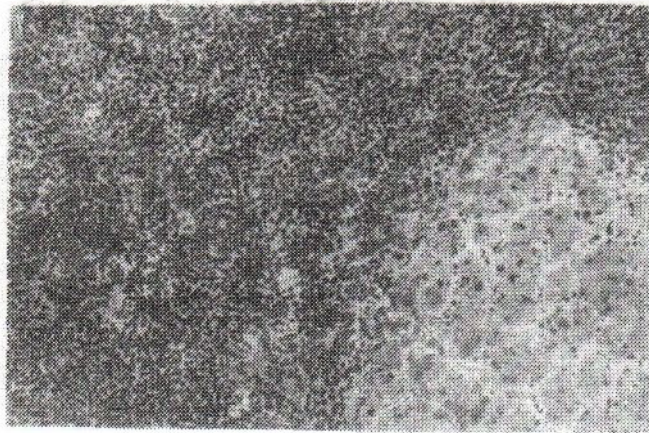


Fig. 135. Infiltrație leucemică a spațiilor portale ale ficatului în limfoleucoza cronică.

Splina atinge dimensiuni considerabile (masa până la 1 kg). Are o consistență cămoasă, pe secțiune e de culoare roșiatică; foliculii persistă sau se pierd în pulpă. Infiltratul leucemic limfocitar cuprinde în primul rând foliculii, care devin mari și se contopesc. Apoi limfocitele proliferază în pulpa roșie, pereții vasculari, trabecule și capsulele splinei.

Ficatul e mărit, relativ dens, pe secțiune cafeniu-deschis. Deseori la suprafață și pe secțiune se văd noduli mici albi-cenușii. Infiltrația limfocitară se produce mai cu seamă pe tractul spațiilor portale (fig.135). Hepatocitele sunt în stare de distrofie proteică sau grasă.

Rinichii sunt măriți, relativ denși, de culoare cafenie-surie. Infiltrația leucemică a rinichilor poate fi atât de pronunțată, încât structura rinichilor pe secțiune nu se determină.

Infiltrația leucemică se observă în multe organe și țesuturi (mediastin, mezou, miocard, seroase și mucoase), totodată ea poate fi nu numai difuză, dar și focală cu formarea nodulilor de diverse dimensiuni.

Modificărilor descrise, proprii limfoleucozei cronice, li se asociază *complicații infecțioase*, de exemplu, pneumonie și manifestări ale *stărilor hemolitice* –icter hemolitic, hemoragii prin diapedeză, hemosideroză generalizată.

În afară de afectarea generalizată a ganglionilor limfatici, mărirea moderată a splinei și ficatului, în limfoleucoza cronică se întâlnesc cazuri de mărire bruscă doar a unor grupe de *ganglioni limfatici* (de exemplu, mediastinali, mezenterici, cervicali, inghinali). În astfel de cazuri apare pericolul compresiunii organelor limitrofe (de exemplu, compresiunea inimii, esofagului, traheei în cazul afectării ganglionilor limfatici mediastinali; compresiunea venei porte și a ramificărilor ei cu dezvoltarea hipertensiunii portale și a ascitei în leziunea ganglionilor limfatici mezenterici și ai celui hepatic).

Linfomatoza pielii sau boala Sčzary este o formă originală de limfoleucoză cronică, caracterizată prin infiltrația cu limfocite-T tumorale în primul rând a pielii. Cu timpul în proces este antrenată măduva oaselor, în sânge crește conținutul de leucocite, iar celule caracteristice (celule Sčzary), se maresc ganglionii limfatici periferici,

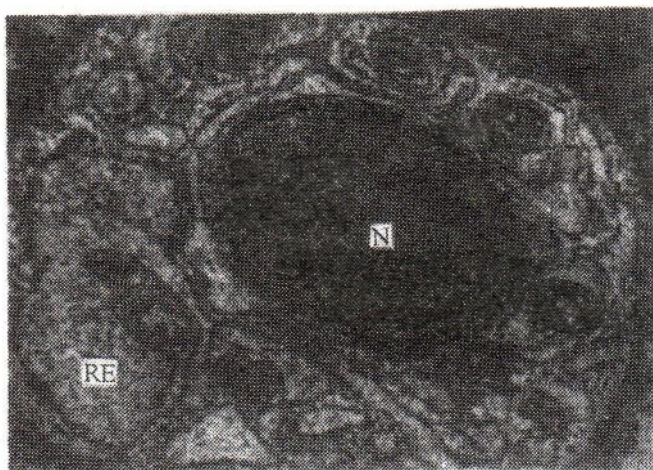


Fig. 136. Celulă mielomatoasă. Tubii reticulului endoplasmatic (RE) sunt dilatați considerabil și umpluți cu acumulări de proteină – paraproteină.

N – nucleu. Microfotografie electronica x 23000.

Leucozele paraproteinemice. Acest grup întrunește tumorile, provenite din celulele sistemului limfocitar-B (precursoare ale plasmocitelor), de funcția cărora, după cum se știe, sunt legate reacțiile imunității umorale. Particularitatea principală a leucozelor paraproteinemice, numite și *afecțiuni imunoproliferative maligne*, constă în facultatea celulelor tumorale de a sintetiza imunoglobuline omogene sau fragmentele lor – *paraproteine* (imunoglobuline patologice-Plg sau monoclonale). Patologia imunoglobulinelor determină atât specificitatea clinică, cât și morfologică a leucozelor paraproteinemice, din care fac parte boala mielomatoasă, macroglobulinemia primară (Waldenström) și boala lanțurilor grele (Franklin).

Cea mai mare importanță printre leucozele paraproteinemice o are boala mielomatoasă.

Boala mielomatoasă este o maladie destul de răspândită, descrisă pentru prima dată de Rustițki (1873) și Kahler (1887). La baza bolii stă proliferarea celulelor tumorale din seria limfoplasmocitară – *celulelor mielomatoase* (fig.136) în măduva oaselor și în afara ei. Mielomatoza măduvei osoase duce la distrugerea oaselor.

În funcție de caracterul celulelor mielomatoase se disting *meloame plasmocitare plasmoblastice, polimorfocelulare și microcelulare* (A.I.Strukov, 1959). Meloamele polimorfocelulare și microcelulare fac parte din tumorile slab diferențiate. Celulele mielomatoase secretă paraproteine, care se depistează în sângele și urina bolnavilor, precum și în celulele mielomatoase. Întrucât în boala mielomatoasă în serul sanguin și în urină se depistează biochimic diferite tipuri de imunoglobuline patologice, se disting câteva variante biochimice de mielom (mielomul -A, -D, -E, mielomul Bence-Jones). Proteina Bence-Jones, depistată în urină, este una din paraproteinele, secretate de celula mielomatoasă, ce trece liber prin filtrul glomerular renal, grație masei moleculare mici.

Mielomul evoluează de obicei după varianta leucozei aleucemice, dar e posibilă și prezența în sânge a celulelor mielomatoase.

Morfologic în dependență de caracterul infiltratelor mielomatoase, localizate de obicei în măduva osoasă și în oase, se disting următoarele forme de boală

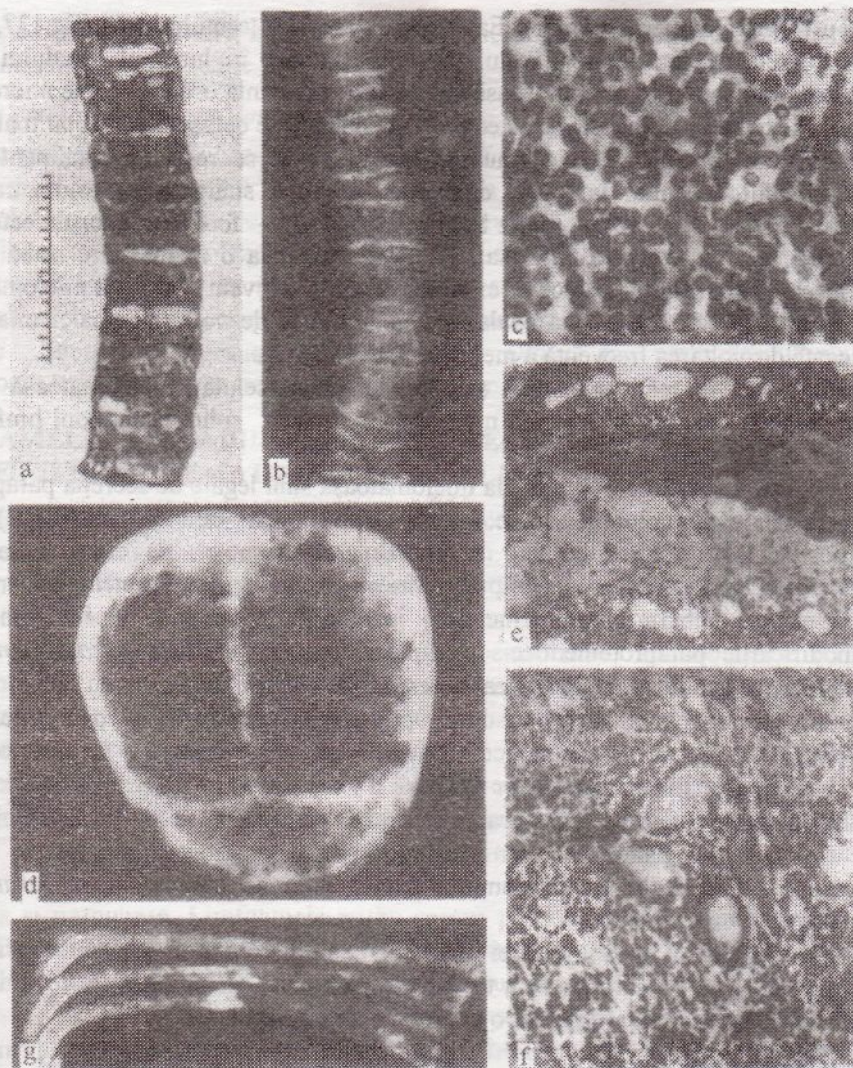


Fig. 137. Boala mielomatoasă.

a - coloana vertebrală în secțiune, hemoragii în discurile intervertebrale; b - radiografia aceleiași coloane vertebrale: osteoporoză; c - tabloul histologic: infiltrație cu celule mielomatoase; d - oasele craniului cu multiple defecte, aparent ștanțate ale țesutului osos; e - resorbție sinuoasă a trabeculei osoase; f - nefroză acroproteinemică, acumulări de mase proteice în lumenul tubilor renali; g - mielomatoza coastelor.

mielomatoasă: difuză, difuză-nodulară și nodulară-multiplă. *Forma difuză* se înregistrează atunci, când infiltrația mielomatoasă difuză a măduvei oaselor se combină cu osteoporoză. În forma *difuzo-nodulară* pe fondul mielomatozei difuze a măduvei oaselor apar noduli tumorali; în forma *nodulară-multiplă* infiltrația mielomatoasă difuză lipsește.

Proliferarea celulelor mielomatoase se observă mai frecvent în oasele plate (costele, oasele craniului) și în coloana vertebrală, mai rar - în oasele tu-

b u l a r e (humerus, femur). Ea duce la *distrucția* țesutului osos (fig.137, p.261). În sectoarele de proliferare a celulelor mielomatoase în lumenul canalului central al osteonului sau în trabecula osoasă sub endost substanța osoasă devine microgranulară, apoi se lichefiază, în ea apar osteoclaști și endostul se detașează. Treptat toată trabecula osoasă se transformă în așa-numitul os lichid și se resoarbe totalmente, canalele osteonului devenind largi. Se dezvoltă "resorbția sinuoasă" a osului care explică *osteoliza și osteoporoza* proprie bolii mielomatoase – formarea unor defecte cu pereții netezi, aparent ștanțate, în lipsa osteogenezei sau la o manifestare slabă a acesteia. Oasele devin fragile, prin ce se explică fracturile frecvente în boala mielomatoasă. Din cauza distrugerii oaselor în boala mielomatoasă se dezvoltă hiper calciemia, de care e legată dezvoltarea frecventă a metastazelor calcaroase.

În afară de măduva osoasă și oase, infiltrația celulară mielomatoasă se observă aproape permanent în **o r g a n e l e i n t e r n e**: splină, ganglioni limfatici, ficat, rinichi, plămâni etc.

Un șir de modificări din boala mielomatoasă sunt legate de secreția paraproteinei de către celulele tumorale și anume: 1) **a m i l o i d o z a** (amiloidoza-AL); 2) depunerea substanțelor pseudoamiloidice și cristaline în țesuturi; 3) dezvoltarea edemului paraproteinemic sau a paraproteinozei organelor (paraproteinoza miocardului, plămânilor, nefroza paraproteinemică), însoțită de insuficiența lor funcțională. Printre modificările paraproteinemice prezintă importanță *nefroza paraproteinemică sau nefropatia mielomatoasă*, cauza decesului a 1/3 din bolnavii cu mielom. Nefroza paraproteinemică este cauzată de "impurificarea" rinichilor cu paraproteina Bence-Jones (vezi fig.137), care induce scleroza substanței medulare, iar ulterior și a celei corticale și ratatinarea rinichilor (**r i n i c h i m i e l o m a t o ș i s c l e r o z a ț i**). Într-un șir de cazuri nefroza paraproteinemică se combină cu amiloidoza rinichilor.

Acumularea paraproteinelor în sânge în boala mielomatoasă, stazele proteice în vase induc dezvoltarea sindromului caracteristic de *viscozitate exagerată și coma paraproteinemică*.

În legătură cu lipsa protecției imunologice în plasmocitom nu sunt o raritate **m o d i f i c ă r i l e i n f l a m a t o r i i** (pneumonia, pielonefrita), care apar pe fondul paraproteinozei tisulare și sunt o expresie a autoinfecției.

Macroglobulinemia primară e o maladie rară, descrisă pentru prima dată de Waldenström în a. 1944, una din varietățile leucozelor cronice de geneză limfocitară, în care celulele tumorale secretă macroglobuline-IgM patologice. Pentru această boală e caracteristică mărirea splinei, ficatului, ganglionilor limfatici, legată de infiltrația lor leucemică. Distrucția oaselor se întâlnește rar. E foarte tipic sindromul hemoragic, condiționat de hiperproteinemie, creșterea bruscă a viscozității sângelui, insuficiența funcțională a trombocitelor, încetinirea curentului sanguin și stazele din vasele mici. Cele mai frecvente complicații sunt hemoragiile, retinopatia paraproteinemică, coma paraproteinemică; e posibilă amiloidoza.

Boala lanțurilor grele a fost descrisă de Franklin în a.1963. Celulele tumorale din seria limfoplasmocitară în această maladie produc o paraproteină neobișnuită, care corespunde fragmentului-Fc al lanțului greu al IgG (de unde și denumirea bolii). Se observă mărirea ganglionilor limfatici, ficatului, splinei ca rezultat al infiltrației acestor organe cu celule tumorale. Modificări din partea oaselor lipsesc, leziunea măduvei

osoase nu este o regulă. Bolnavii mor din cauza infecției asociate (sepsis), condiționată de hipogammaglobulinemie (stare imunodeficitară).

Leucoze cronice de genă monocitară

Din acest grup fac parte leucoza monocitară cronică și histiocitozele.

Leucoza monocitară cronică apare de obicei la oamenii de vârstă înaintată, caracterizându-se prin evoluție de lungă durată și benignă, uneori cu mărirea splinei, dar fără tulburarea hematopoiezei osteomedulare. Sfârșește prin criză blastică cu proliferarea celulelor blastice în măduva oaselor, apariția lor în sânge și în organele interne. *Histiocitozele (histiocitoza X)* întrunesc grupul așa-numitelor maladii limfo-proliferative limitrofe ale țesutului hematopoietic. Din el fac parte granulomul eozinofil, boala Latterer – Siwe, boala Hand – Achüller-Christian.

LIMFOAMELE – MALADII TUMORALE REGIONALE ALE ȚESUTULUI HEMATOPOIETIC ȘI LIMFATIC

Din acest grup fac parte limfosarcomul, micoza fungoidă, boala Sèzary, reticulosarcomul, limfgranulomatoza (boala Hodgkin).

Limfoamele pot fi de proveniență B-celulară și T-celulară, care și stă la baza clasificării limfoamelor propusă de Lukes și Collins. Conform acestei clasificări limfoamele B-celulare pot fi: microcelulare (B), centrocitare, imunoblastice (B), plasmolimfocitare, iar limfoamele T-celulare: microcelulare (T), din limfocite cu nucleu convolute, imunoblastice (T) precum și reprezentate de micoza fungoidă și boala Sèzary. Mai deosebit limfoamele inclassificabile. Din această clasificare rezultă că limfoamele microcelulare și imunoblastice pot proveni atât din celule – B, cât și –T. Numai din celule – B se dezvoltă limfoamele centrocitar și plasmolimfocitar, numai din celule-T – limfomul din limfocite cu nucleu convolute, micoza fungoidă și boala Sèzary.

Etiologia și patogenia. Limfoamele nu au careva particularități în comparație cu leucozele. De remarcat, că în condițiile terapiei contemporane cu citostatice unele limfoame (limfosarcomul) adesea “finalizează” stadiul terminal al leucozei; ele la sfârșitul lor sunt capabile de “a se transforma” în leucoză. Din aceste considerente delimitarea tumorilor țesutului hematopoietic și limfatic în “difuze” și “regionale”, este necesară în scop nozologic, de pe pozițiile oncogenezei e foarte relativă.

Anatomia patologică. Fiecare limfom are un tablou morfologic specific.

Limfosarcomul este o tumoare malignă, care apare din celulele seriei limfocitare. Această tumoare se afectează ganglionii limfatici, și mai ales cei mediastinali și retroperitoneali, mai rar – cei inghinali și axilari. E posibilă dezvoltarea tumorii în restul tractului gastrointestinal, splină și alte organe. La început tumoarea are un caracter local, limitat. Ganglionii limfatici se măresc considerabil, se contopesc și formează conglomerate, care compresionează țesuturile circumiacente; nodulii sunt dese și, pe secțiune cenușii-roșii, cu porțiuni de necroză și hemoragii. Ulterior are loc generalizarea procesului, adică metastazarea limfogenă și hematogenă cu formarea unor focare în ganglionii limfatici, plămâni, piele, oase și alte organe. În ganglionii limfatici proliferază celule tumorale de tipul limfocitelor-B sau-T, prolimfocitelor, plasmoblaștilor, imunoblaștilor.

Se disting următoarele variante histologice de limfoame:

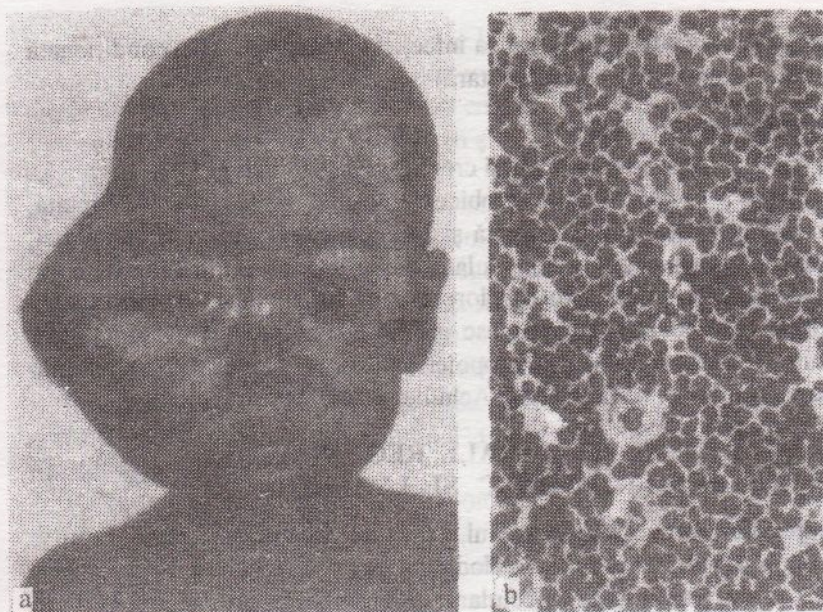


Fig. 138. Limfom african (tumoarea Burkitt).

a – localizarea tumorii în maxilarul superior, b – tabloul histologic al tumorii – “cer înstelat” (preparatul lui G.V.Savelieva)

limfocitar, prolimfocitar, limfoblastic, imunoblastic, limfoplasmocitar, limfom african (tumoarea Burkitt). Tumorile constituite din limfocite mature și prolimfocite se numesc limfocitoame, din limfoblaști și imunoblaști – limfosarcoame [Vorobiov A.I., 1985].

Dintre limfosarcoame o atenție deosebită merită limfomul african sau tumoarea Burkitt.

Tumoarea Burkitt este o maladie endemică, întâlnită printre populația Africa Ecuatorială (Uganda, Guineea-Bissau, Nigeria), cazuri sporadice înregistrându-se în diferite țări. Boala atacă, de obicei, copiii de 4 – 8 ani. De cele mai multe ori tumoarea se localizează în maxilarul superior sau inferior (fig.138), precum și în ovare. Mai rar în proces sunt antrenați rinichii, suprarenalele, ganglionii limfatici. Deosebit de frecvent se observă generalizarea tumorii cu afectarea organelor interne. Tumoarea este constituită din celule mici limfocitoide, printre care sunt diseminați macrofagii mari cu citoplasma clară, realizând un tablou caracteristic de “cer înstelat” (*starry sky*) (vezi fig. 138). Dezvoltarea limfomului african se pune pe seama unui virus herpetiform, depistat în ganglionii limfatici ai bolnavilor cu această tumoare. În limfoblaștii limfomului se decelează incluziuni viruliforme.

Micoza fungoidă este un limfom T-celular relativ benign al pielii, care face parte din așa-numitele limfomatoze cutanate. Nodulii tumorali multipli din piele constau din celule mari proliferante cu un număr mare de mitoze. În infiltratul tumoral se remarcă de asemenea plasmocite, histiocite, eozionofile, fibroblaști. Nodulii sunt de consistență flască, proemină pe suprafața pielii, amintind uneori forma ciupercii, au o culoare cianotică, ușor se exulcerează. Nodulii tumorali se pun în evidență nu numai în piele,

dar și în mucoase, mușchi, organele interne. Pe vremuri dezvoltarea tumorii era pusă pe seama invaziei miceliului micotic, de unde și denumirea eronată a bolii.

Boala Sézary – limfom limfocitar-T al pielii cu leucemizare; este o limfomatoză a pielii. Afectarea măduvei osoase, prezența celulelor tumorale în sânge, observată în boala Sézary, au servit drept argument pentru a o raporta în unele cazuri la limfocitoza cronică.

Infiltrația limfocitară a pielii finalizează prin formarea nodulilor tumorali mai frecvent pe față, spinare, gambe. În infiltratul tumoral din piele, măduva oaselor și sânge se depistează celule mononucleare atipice cu nuclee falciforme – c e l u l e S é z a r y. E posibilă infiltrația tumorală a ganglionilor limfatici, splinei, ficatului, rinichilor, însă ea niciodată nu este considerabilă.

Reticulosarcomul este o tumoare malignă din celule reticulare și histiocite. De remarcat, că criteriile morfologice de apartenență a celulelor tumorale la cele reticulare și histochemice sunt foarte incerte. Principala deosebire histologică a reticulosarcomului de limfosarcom constă în producerea de către celulele tumorale a fibrelor reticulare, întrepesute printre celulele reticulosarcomului.

Limfogranulomatoza (boala Hodgkin) este o maladie cronică recidivantă, mai rar cu evoluție acută, în care proliferarea tumorală se produce prin excelență în ganglionii limfatici.

Morfologic se distinge limfogranulomatoza izolată și limfogranulomatoza generalizată. În *limfogranulomatoza izolată (localizată)* e afectat un grup de ganglionii limfatici. De cele mai multe ori aceștia-s ganglionii limfatici cervicali, mediastinali sau retroperitoneali, mai rar – cei axilari și inghinali, care se măresc în dimensiuni și aderă între ei. La început ei sunt moi, suculenți, cenușii sau cenușii-rozatici, pe secțiune cu desen structural estompat. Ulterior ganglionii devin denși, seci, cu porțiuni de necroză și scleroză. E posibilă localizarea primară a tumorii nu în ganglionii limfatici, ci în splină, ficat, plămâni, stomac, piele. În *limfogranulomatoza generalizată* proliferarea țesutului tumoral se relevă nu numai în focarul localizării primare, dar și cu mult peste limitele lui. În aceste cazuri, de regulă, se mărește s p l i n a. Pulpa ei pe secțiune e roșie, cu multiple focare albe-gălbui de necroză și scleroză, ceea ce îi imprimă țesutului splenic un aspect pestriț “porfiric” (“splina porfir”). Dezvoltarea limfogranulomatozei generalizate este interpretată ca o metastazare a tumorii din focarul primar.

La **examenul microscopic** atât în focarele de localizare primară a tumorii (mai frecvent în ganglionii limfatici), cât și în cele metastatice se depistează proliferarea limfocitelor, histiocitelor, celulelor reticulare, printre care se întâlnesc celule gigante, eozinofile, plasmocite, leucocite neutrofile. Elementele celulare polimorfe proliferative constituie formațiuni nodulare supuse sclerozei și necrozei, adesea cazeoase (fig.139, p.266). Cel mai caracteristic semn al limfogranulomatozei este considerată proliferarea celulelor atipice, printre care se disting: 1) celule mici Hodgkin (analoage limfoblastilor); 2) celule gigante mononucleare sau celule mari Hodgkin; 3) celule polinucleate Reed-Berezovski-Sternberg, care, de obicei, capătă dimensiuni gigante. Proveniența acestor celulele, probabil, e limfocitară dar nu se exclude și natura lor macrofagică, deoarece în celule s-au depistat fermenții-marcheri pentru macrofagi – fosfataza acidă și esteraza nespecifică.

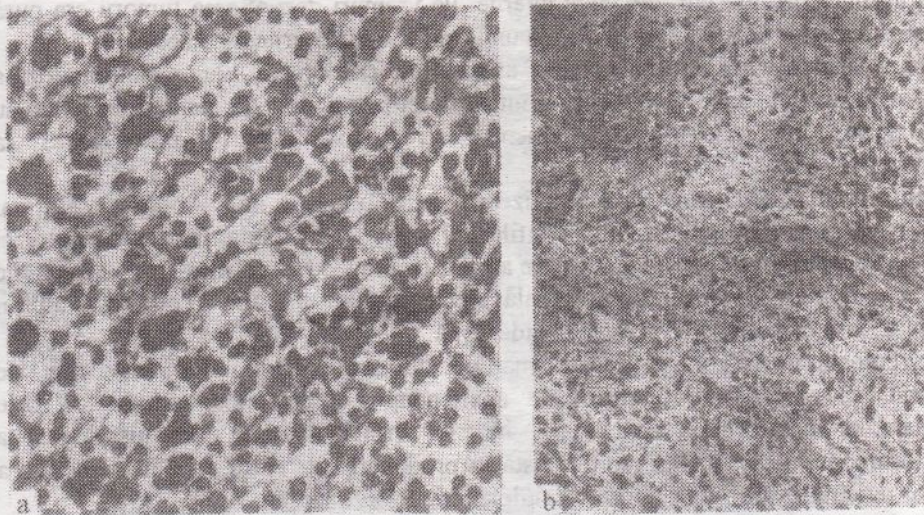


Fig. 139. Limfogranulomatoză.

a – formațiuni granulomatoase din celule polimorfe în ganglionul limfatic; b – necroză și proliferarea țesutului de granulație cu celule atipice.

Focarele limfogranulomatoase suportă o anumită evoluție care reflectă progresia tumorii, totodată se schimbă și componența celulară a focarelor. Biopsia (mai frecvent a ganglionilor limfatici) asigură compararea particularităților histologice și clinice ale limfogranulomatozei. Aceste comparații stau la baza clasificărilor clinico-morfologice contemporane ale limfogranulomatozei.

Clasificarea clinico-morfologică. Se disting 4 variante (stadii) ale afecțiunii: 1) variantă cu predominanță limfocitară (limfohistiocitară); 2) cu scleroză nodulară; 3) variante cu celularitate mixtă; 4) varianta cu depleție limfocitară.

Varianta cu predominanță limfocitară e caracteristică pentru faza precoce a maladii și pentru formele ei localizate. Ea corespunde stadiului I-II al bolii. La examen microscopic se relevă doar proliferarea limfocitelor mature și parțial a histiocitelor, ceea ce duce la estomparea desenului ganglionului limfatic. La evoluția afecțiunii varianta limfohistiocitară trece în cea cu celularitate mixtă.

Scleroza nodulară e caracteristică pentru evoluția relativ benignă a bolii, inițial procesul localizându-se mai frecvent în mediastin. La examen microscopic se remarcă proliferarea țesutului fibros, care circumscrie focarele de aglomerări celulare, printre care se găsesc celulele Reed-Berezovski-Sternberg, iar la periferie – limfocite și alte celule.

Varianta cu celularitate mixtă reflectă generalizarea procesului și corespunde stadiilor II – III ale maladii. La examen microscopic se decelează semne caracteristice: proliferarea elementelor limfoide cu divers grad de maturitate, celulelor gigante Hodgkin și Reed-Berezovski-Sternberg; aglomerări de limfocite, eozinofile, plasmocite, leucocite neutrofile; focare de necroză și fibroză.

Varianta cu depleție (dislocare) limfocitară se întâlnește în evoluția nefavorabilă a bolii. Ea reflectă generalizarea limfogranulomatozei. Uneori se observă proliferarea

difuză a țesutului conjunctiv, printre structurile fibrilare ale căruia se întâlnesc celule atipice puțin numeroase, în altelea țesutul limfoid este substituit de celule atipice, printre care predomină celulele Hodgkin și celulele gigante Reed-Berezovski-Sternberg; scleroza lipsește. Varianta cu dislocarea și substituirea țesutului limfoid prin celule cu atipie maximă a primit numirea de *sarcom Hodgkin*.

Deci, evoluția limfogranulomatozei morfologic se exprimă prin alternarea consecventă a trei variante ale maladiei: cu o predominanță limfocitară, cu celularitate mixtă și cu depleție limfocitară. Aceste variante clinico-morfologice pot fi analizate ca stadii ale limfogranulomatozei.

TROMBOCITOPENIILE ȘI TROMBOCITOPATIILE

Trombocitopeniile reprezintă un grup de afecțiuni în care se observă scăderea cantității de trombocite (norma $150 \cdot 10^9/l$) în legătură cu distrugerea sau utilizarea lor excesivă, precum și o trombocitopenie insuficientă. **Distrugerea exagerată a trombocitelor** este cel mai frecvent mecanism de dezvoltare a trombocitopeniei.

Clasificarea. Se disting forme ereditare și dobândite de trombocitopenie. În multe trombocitopenii ereditare se observă modificarea diferitelor proprietăți ale trombocitelor, ceea ce permite de a le considera trombocitopatii (vezi *Trombocitopatiile*). După mecanismul de alterare a megacariocitelor și trombocitelor, *trombocitopatiile dobândite* se împart în *imune* și *aimune*. Printre cele imune se disting *trombocitopeniile aloimune* (incompatibilitate după unul din sistemele sângelui), *transimune* (pătrunderea autoanticorpilor mamei, care suferă de trombocitopenie autoimună, prin placentă), *heteroimune* (dereglarea structurii antigenice a trombocitelor) și *autoimune* (producerea anticorpilor contra antigenilor proprii imuabile ale trombocitelor). Când nu se poate depista cauza autoagresiunii împotriva trombocitelor, avem o *trombocitopenie autoimună* idiopatică. *Trombocitopeniile aimune* pot fi condiționate de traumatismul mecanic al trombocitelor (în splenomegalie), inhibarea proliferării celulelor osteomedulare (în leziunea actinică sau chimică a măduvei osoase, anemiile aplastice), substituția măduvei osoase (proliferarea celulelor tumorale), mutația somatică (boala Marchiafava-Micheli), utilizarea excesivă a trombocitelor (tromboza - vezi *Sindromul CDI*), carența vitaminei B₁₂ sau a acidului folic (vezi *Anemiile*). Formele imune de trombocitopenie se întâlnesc mai frecvent ca cele aimune, totodată printre primele cel mai des se observă forma autoimună, de obicei la adulți.

Anatomia patologică. Pentru trombocitopenie e caracteristic sindromul hemoragic cu hemoragii. Hemoragiile pot avea loc în piele sub formă de peteșii și echimoze, mai rar - în mucoase și foarte rar - în parenchimul organelor (de exemplu, hemoragia cerebrală). Se mai înregistrează hemoragii gastrice și intestinale, precum și pulmonare. Adesea se observă mărirea splinei ca rezultat al hiperplaziei țesutului limfoid, creșterea cantității de megacariocite în măduva osoasă. Unele forme de trombocitopenie se disting prin particularități morfologice. De ex, în unele trombocitopatii autoimune se observă mărirea ganglionilor limfatici (limfadenopatia) și a dimensiunilor trombocitelor, în timp ce splina nu suferă schimbări. Hemoragiile în trombocitopenie pot duce la dezvoltarea anemiei (vezi *Anemiile*).

Trombocitopatiile prezintă un grup mare de afecțiuni și sindroame, condiționate de tulburările hemostazei, induse de insuficiența calitativă sau disfuncția trombocitelor. În fond trombocitopatiile sunt diateze hemoragice cu manifestări la nivelul vaselor microcirculației.

C l a s i f i c a r e a. Trombocitopatiile se împart în ereditare și dobândite. Printre *trombocitopatiile ereditare* se disting o serie de forme, având drept punct de reper tipul disfuncției, modificărilor morfologice și a tulburărilor biochimice ale trombocitelor. Multe din aceste forme prezintă boli sau sindroame de sine stătătoare (de ex. trombostenia Glanzman, condiționată de anomaliile de membrană ale trombocitelor, sindromul Chédiak – Higashi, care se dezvoltă în caz de insuficiență în trombocite și corpusculilor denși de tipul I și a componentilor lor).

Trombocitopatiile dobândite se dezvoltă în diverse acțiuni patogene și se întâlnesc în multe boli și sindroame. Se disting trombocitopatii: 1) în hemoblastoze; 2) în afecțiunile mieloproliferative și trombocitemia esențială; 3) în anemiile prin deficiență a vitaminei B₁₂; 4) în ciroze, tumori și maladii parazitare ale ficatului; 5) în dereglările hormonale (hipotiroidie, hipoestrogenie); 6) în scorbut; 7) în boala actinică; 8) în sindromul CDI și activarea fibrinolizei; 9) în hemotransfuzii masive; 10) în medicamenteose și toxice (în tratamentul cu preparate antiflogistice nesteroidice, acicilic, brufen, indometacină, unele antibiotice, tranchilizanți etc; în alcoolism).

A n a t o m i a p a t o l o g i c ă. Caracteristica trombocitopatiei se reduce la manifestările morfologice ale sindromului hemoragic. Totodată se va avea în vedere că trombocitopatiile pot evolua cu o trombocitopenie mai mult sau mai puțin manifestă.

Pentru soluționarea problemei privind caracterul dobândit al trombocitopatiei și al trombocitopeniei la stabilirea diagnosticului se vor lua în considerație următoarele principii [Barkagan Z.S., 1985]: 1) trombocitopatii se consideră formele, în care constată dereglări funcționale, morfologice și biochimice stabile ale trombocitelor, care nu dispar la normalizarea cantității lor în sânge; 2) pentru trombocitopatii caracteristică discordanța dintre gradul de manifestare a sindromului hemoragic și gradul trombocitopeniei; 3) formele patologiei trombocitelor condiționate genetic reprezintă majoritatea cazurilor sunt trombocitopatii, mai ales la asocierea cu alte defecțiuni ereditare; 4) trombocitopatia trebuie considerată secundară, dacă defectul calitativ al trombocitelor nu este constant, se atenuază sau dispare complet după lichidarea trombocitopeniei.

AFECTIUNILE APARATULUI CARDIO-VASCULAR

Afecțiunile aparatului cardio-vascular ocupă locul principal în patologia omului contemporan. Conform datelor statistice, astfel de boli ca ateroscleroza, boala hipertensivă, cardiopatia ischemică și valvulopatiile, constituie cel mai mare procent de morbiditate și sunt cauza principală de mortalitate a omului.

Principalele afecțiuni ale aparatului cardio-vascular sunt: endocardita, miocardita, valvulopatiile cardiace, cardioscleroza, ateroscleroza, boala hipertensivă, cardiopatia ischemică, bolile cerebrovasculare, vasculitele.