**HEMOPATIILE MALIGNE:**

**DIAGNOSTICUL PRECOCE – TRATAMENTUL MAI EFICIENT**

Hemopatiile maligne sunt tumori care se dezvoltă din celulele ţesutului hematopoietic și limfoid (diagnozele încadrate în codurile C81 - C96, Clasificarea Internațională a Maladiilor ediția X). Pacienții cu hemopatii maligne  sunt supravegheați și se tratează în cadrul Institutului Oncologic, Departamentul Hematologie. Pe parcursul anului 2018 au beneficiat de supraveghere și asistență medicală aproximativ 3700 de pacienți, inclusiv 200 copii. Printre cazurile enumărate diagnosticul a fost stabilit primar în viață la 802 pacienți, inclusiv la 38 copii. Hemopatiile care se dezvoltă din celulele hematopoietice ale măduvei osoase se numesc leucemii. În rezultatul infiltrării extinse a măduvei osoase cu celule leucemice se micşorează indicii normali ai hematopoiezei, cu dereglarea numărului, funcției de eritrocite, leucocite şi trombocite, manifestîndu-se clinic prin sindroamele anemic, pletoric, hemoragic sau de complicaţii infecţioase. La un anumit grad de afectare a măduvei osoase celulele leucemice apar în sângele periferic și pot infiltra ganglionii limfatici, derma, ficatul, splina, sistemul nervos central etc., formînd sindromul proliferativ.

Limfoamele maligne sunt hemopatii care se dezvoltă unifocal din celulele hemopoietice/limfoide situate extramedular (în ganglionii limfatici, splină, tractul gastrointestinal, piele, oase, etc.), din care procesul patologic diseminează în organism în anumită consecutivitate. Limfoamele maligne prin metastazare pot afecta secundar măduva osoasă. Limfoamele maligne cuprind limfomul Hodgkin şi limfoamele non-Hodgkin.

Grupele menționate de hemopatii maligne diferă după evoluţie clinică, oportunități de diagnosticare precoce şi metode de tratament. Sunt identificate leucemiile acute şi cronice. Leucemiile acute se dezvoltă din celulele blastice. Leucemiile cronice se dezvoltă din celulele hemopoietice precursoare care îşi păstrează proprietăţile sale de diferențiere pînă la celule mature. Leucemiile acute nu evoluează în leucemiile cronice.

Conform datelor literaturii mondiale hemopatiile maligne în majoritatea ţărilor sunt plasate pe locul 6–7 în structura morbidităţii prin diferite tumori, iar în unele ţări scandinave (Suedia, Finlanda)  ele se află pe locul 3–5.  La copii hemopatiile maligne înglobează 50% de cazuri cu toate tumorile maligne întâlnite în categoria respectivă de vîrstă. Incidența leucemiilor şi limfoamelor maligne în diferite regiuni geografice de pe glob este neomogenă. Leucemiile cel mai frecvent se înregisterază în ţările scandinave, Canada, S.U.A., Israel. În aceste ţări indicii standartizaţi ai morbidităţii la bărbaţi variază între 7,0–11,3 cazuri la 100 000 de populație, la femei – 5,0–7,0 cazuri la 100 000 de populație. Nivelul maximal al morbidităţii prin limfoamele maligne se constată în S.U.A., Canada, Australia, Israel, constituind la persoanele de sex masculin 10,6–13,7 cazuri la 100 000 de populație, la femei – 7,0–9,5 cazuri la 100 000 de populație. Indicii scăzuți ai incidenței hemopatiilor maligne se întîlnesc în ţările Americii de Sud și Asiei de Est.

Printre problemele majore ale serviciului hematooncologic, în special în domeniul leucemiilor, pot fi indicate depistarea preponderent tardivă, creşterea indicilor morbidităţii în categoriile populaţiei apte de muncă și gradul sporit de dizabilitate.  Acest articol este consacrat unor dintre cele mai frecvente forme de leucemii cronice: leucemia limfocitară cronică și leucemia mieloidă cronică.

Leucemia limfocitară cronică constituie un proces limfoproliferativ, al cărui substrat morfologic îl formează limfocitele mature. În structura morbidităţii prin leucemii deţine locul doi după leucemiile acute. La copii leucemia limfocitară cronică nu se înregistrează. Aproximativ 70% dintre pacienţi sunt în vîrsta de 50–70 de ani. Maladia frecvent se întîlnește în ţările europene, Canada, SUA şi rar – în ţările din Asia de Est şi de Sud-Est (India, Japonia). Morbiditatea prin acest tip de leucemie în Republica Moldova este de 1,2 cazuri la 100 000 de populație.

Leucemia limfocitară cronică poate să se manifeste prin:

* Mărirea ganglionilor limfatici periferici, intraabdominali, a splinei, ficatului, corelantă cu numărul de leucocite;
* Simptomele sistemice: febră, transpiraţie nocturnă şi/sau scădere cu peste 10% din greutatea corpului;
* Sindromul anemic: astenie, fatigabilitate, vertij, dispnee la efort fizic, paliditatea tegumentelor, tahicardie – în stadiul de manifestări clinico-hematologice desfăşurate şi stadiul mai avansat;
* Sindromul hemoragic: peteşii şi echimoze cutanate şi pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, hemoragii conjunctivale, gastrointestinale, meno- şi metroragii, hematurie – în stadiul de manifestări clinico-hematologice desfăşurate şi stadiul mai avansat;
* Sindromul de complicaţii infecţioase: febră, stomatită, otită, tonsilită, bronşită, pneumonie, infecţii perianale, abcese, septicemie.

Diagnosticul de leucemie limfocitară cronică se stabileşte în baza de: anamneză, manifestări clinice, fiind confirmat prin examenele de laborator: analiza generală a sîngelui cu trombocite şi cu reticulocite, puncţia măduvei osoase cu examenul citologic, precum și prin examenul histologic al bioptatului medular, imunofenotipare cu anticorpi monoclonali, examenul citogenetic (examinarea citogenetică poate fi amânată la pacienţii care nu necesită tratament).

Tratamentul leucemiei limfocitare cronice poate fi efectuat în condiţii de ambulatoriu şi în staţionarul specializat de hematologie, ce depinde de faza clinico-evolutivă, forma bolii şi prezenţa complicaţiilor. Tratamentul maladiei include chimioterapie, radioterapie, corticosteroizie, imunoterapie, splenectomie, transplant medular alogen, tratament transfuzional de suport și antiinfecțios. Scopurile principale ale tratamentului în leucemia limfocitară cronică sunt reducerea nivelului de proliferare a celulelor limfoide şi micşorarea dimensiunilor ganglionilor limfatici, al splinei, al ficatului, obţinerea remisiunii clinico-hematologice complete, prevenirea recidivelor, reabilitarea fizică şi socială a bolnavilor. În stadiul iniţial al leucemiei limfocitare cronice, pacienţii au o supravieţuire similară cu cea a populaţiei de control şi pot să nu fie trataţi, deoarece boala poate rămîne stabilă în acest stadiu cîteva ani, o parte din cazuri depăşind 15*–*20 de ani de evoluţie fără tratament. Este însă necesar un control clinic şi hematologic o dată la 3 luni. Dacă se înregistrează semne de progresie a bolii, se iniţiază tratamentul chimioterapeutic, care include diverse scheme de mono- sau polichimioterapie, la necesitate în asociere cu imunoterapie. La pacienţii sub 65 de ani cu aberații citogenetice, în remisiunea clinico-hematologică după utilizarea inhibitorilor receptorilor B-celulelor poate fi efectuat alotransplant de celule stem hematopoietice.

Leucemia mieloidă cronică constituie un proces tumoral clonal mieloproliferativ, care rezultă din transformarea malignă prin mutaţie la nivelul celulei stem, cu menţinerea capacităţii de diferenţiere către toate liniile celulare. Patologia este caracterizată, în special, prin proliferarea necontrolată a granulocitelor, din ce derivă creşterea masei granulocitare totale şi a celei circulante. Prezenţa în sîngele periferic a numărului mare de leucocite, format din segmentate şi precursorii acestora în toate stadiile de diferenţiere stă la baza definirii maladiei şi a stabilirii diagnosticului. Translocaţia t(9;22) sau cromozomul Philadelphia se găseşte în 100% din celulele medulare în diviziune, serveşte ca marker citogenetic al bolii şi contribuie la diagnosticare şi la evaluarea rezultatelor tratamentului. Identificarea genei de fuziune BCR/ABL şi a proteinei himerice p210 cu activitatea tirozinkinazică conturează leucemia mieloidă cronică la nivel molecular. Leucemia mieloidă cronică reprezintă oncopatologie relativ frecvent înregistrată în structura morbidităţii prin hemopatii maligne, constituind 15–20% din toate leucemiile la adulţi. Incidenţa leucemiei mieloide cronice în Europa şi în America de Nord constituie 1–2 cazuri la 100 000 de adulţi anual. În Republica Moldova  morbiditatea prin leucemie mieloidă cronică se cifrează la 0,6–0,84 cazuri la 100 000 de populaţie. Aglomerări de cazuri sau particularităţi geografice semnificative de răspîndire a acestei leucemii nu sunt înregistrate. Morbiditatea prin leucemie mieloidă cronică creşte cu vîrsta. Incidenţa maximă este cuprinsă între 25–55 de ani. Leucemia mieloidă cronică se dezvoltă rar la persoanele sub 18 ani şi, ca excepţie, la copii sub 5 ani. Nu s-au raportat transmiteri de la un pacient la altă persoană şu nu s-au descris cazuri familiale. Cauzele dezvoltării leucemiei mieloide cronice nu sunt complet elucidate. Iradierea (în special, în doze mari) pare să reprezinte un factor favorizant.

Manifestările leucemiei mieloide cronice pot fi:

- Splenomegalie progresivă şi corelantă cu numărul de leucocite – în faza cronică tardivă, de accelerare și acută;

- Sindromul anemic: astenie, fatigabilitate, vertij, dispnee la efortul fizic, paliditatea tegumentelor, tahicardie *–* în faza cronică tardivă, de accelerare și acută;

- Sindromul hemoragic: peteşii şi echimoze cutanate şi pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, hemoragii conjunctivale, gastrointestinale, meno- şi metroragii, hematurie *–* în faza de accelerare şi acută.

-  Sindromul de complicaţii infecţioase: febră, stomatită, otită, tonsilită, bronşită, pneumonie, infecţii perianale, abcese, septicemie *–* mai des în faza acută.

Diagnosticul de leucemie mieloidă cronică se stabileşte în baza anamnezei, manifestărilor clinice şi este confirmat prin examenele de laborator: analiza generală a sîngelui cu trombocite şi cu reticulocite, puncţia măduvei osoase cu examinările citologice și citochimice, investigațiile citogenetice ale aspiratului medular, multiplex PCR sau RT-PCR a sîngelui venos.

Tratamentul leucemiei mieloide cronice în fazele cronică şi de accelerare, fără complicaţii poate fi efectuat în condiţii de ambulatoriu sau de staţionar de zi. Tratamentul leucemiei mieloide cronice în faza de accelerare, cu complicaţii (hemoragice, trombotice, infecţioase) şi în faza acută se efectuează în secţiile specializate de hematologie. Luînd în consideraţie concepţia clonală de patogenie a hemopatiilor maligne, ca tratament de elecţie al leucemiei mieloide cronice se consideră chimio- sau / şi imunoterapia, urmate de transplantul medular alogen în cazurile de ineficacitatea acestora. În toate fazele leucemiei mieloide cornice se utilizează inhibitorii tirozinkinazei, care blochează centrele active ale tirozinkinazei (transcript p210, p190) produse de gena himerică BCR/ABL. Scopurile principale ale tratamentului în leucemia mieloidă cronică sunt axate la reducerea proliferării celulelor mieloide şi micşorarea dimensiunilor splinei, obţinerea remisiunii clinico-hematologice complete, remisiunii citogenetice complete, remisiunii moleculare majore sau complete, prevenirea recidivelor/progresării, reabilitarea fizică şi socială a pacienţilor.

În recapitulare, leucemiile cronice pot fi considerate ca probleme actuale ale Sănătății Publice, Oncologiei și Hematologiei Clinice, afectează preponderent persoanele apte de muncă, cu creşterea în dinamică a morbidităţii şi prevalenţei, predominarea uşoară a sexului masculin şi populaţiei urbane în structura morbidităţii. Debutul lent, insidios explică adresabilitatea întîrziată a bolnavilor la nivelul asistenței medicale primare. Corectitudinea diagnosticului de leucemie cronică poate fi asigurată prin combinarea opțiunilor investigaționale histopatologice, citologice și citogenetice sau moleculare. Administrarea inhibitorilor kinazelor, imunoterapiei favorizează semnificativ rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului, contribuind la recuperarea fizică a pacienților, continuarea sau reluarea activităţilor profesionale la cei plasaţi în cîmpul muncii și reintegrarea lor socială.

**Autor - Vasile Musteaţă – dr. șt. med., conf. univ.**

**Disciplina de hematologie, Departamentul Medicina Internă,**

**IP U.S.M.F. „N. Testemiţanu”;,Departamentul Hematologie, IMSP Institutul Oncologic**