

Síntesi. En aquest treball es busca explicar com es detecten les malalties dins del laboratori, en concret la leucèmia mieloide aguda, i també es pretén realitzar i aconseguir saber la incidència de cada comarca de la província de Girona de leucèmia mieloide aguda.

Partint d'una recerca basada en lectures científiques, es desenvolupa un marc teòric que parla des de la sang i els seus components, fins als tractaments de la leucèmia mieloide aguda. Aquesta part teòrica serà la base per dur a terme el marc pràctic. Finalment s'arriba a la conclusió dels diferents apartats pràctics del treball.

Síntesis. En este trabajo se busca explicar cómo se detectan las enfermedades dentro del laboratorio, en concreto la leucemia mieloide aguda, y también se pretende realizar y conseguir saber la incidencia de cada comarca de la provincia de Girona de leucemia mieloide aguda.

Partiendo de una investigación basada en lecturas científicas, se desarrolla un marco teórico que habla desde la sangre y sus componentes hasta los tratamientos de la leucemia mieloide aguda. Esta parte teórica será la base para llevar a cabo el marco práctico. Finalmente se llega a la conclusión de los diferentes apartados prácticos del trabajo.

Abstract. This project seeks to explain how diseases are detected in the laboratory, in particular acute myeloid leukemia, and also aims to determine the incidence of myeloid leukemia in each region of the province of Girona.

From research based on scientific conferences, a theoretical context is developed that talks about the blood and their components, up to the therapy of acute myeloid leukemia. The theoretical part will be the base to carry out the practical part, and finally, the sections of the practical part will be concluded.

Agraïments

Un treball de recerca té un procés detallat, des de la focalització del tema, aclariment de les idees, les constants revisions de l'escriptura... És per això que abans de tot, m'agradaria agrair l'ajut d'aquest conjunt de persones que han fet possible realitzar aquest treball.

Gràcies a la meva família, per donar-me tot el suport durant el desenvolupament del treball, però en especial a la meva mare, Gemma Renart¹, qui ha estat pendent de mi i m'ha introduït en el món de l'estadística.

Gràcies Rafa² i el teu equip per proporcionar-me des del Registre de Càncer de Girona totes les dades i suport necessari per poder realitzar correctament la meva part pràctica.

Gràcies Susanna³ per oferir-me aquell primer contacte amb el laboratori de l'Hospital Sta. Caterina.

En especial, gràcies Maite⁴ per guiar-me i seguir-me, per dedicar-me temps explicant-me tots aquells processos complicats que els feies tant fàcils, tots els teus coneixements i les teves experiències.

I per acabar, moltes gràcies a tu Consol⁵, per buscar sempre la millor manera d'ajudar-me, per orientar-me en moments on no sabia com seguir i per totes les hores que has estat pendent de mi aquests mesos.

¹ Dra. Gemma Renart Vicens, professora d'estadística i econometria de la Universitat de Girona.

² Dr. Rafael Marcos Gragera, epidemiòleg del Registre de Càncer de Girona.

³ Susanna Jordà, tècnic superior de laboratori de la secció immunoquímica de l'Hospital Santa Caterina.

⁴ Dra Maite Serrando Querol, doctora en Medicina i Cirurgia, facultatiu especialista en anàlisis clíniques, adjunta a l'àrea d'hematologia del laboratori.

⁵ Consol Duran i Vila, professora d'experimentals de l'INS Brugulat i la meva tutora del treball de recerca.

ÍNDEX

INTRODUCCIÓ	6
MOTIVACIÓ	7
HIPÒTESIS	7
OBJECTIUS	7
1. SANG	8
1.1. Què és?	8
1.2. Quines components té?	9
2. SISTEMA DE CIRCULACIÓ	11
3. LA MEDUL·LA ÒSSIA	12
3.1. Cordó umbilical	13
4. CÈL·LULES MARE	13
5. HEMATOPOESI	13
5.1. La mielopoesi i la limfopoesi	13
6. ANÀLISIS DE SANG	15
6.1. Hemograma	15
6.1.1 Examen morfològic de la sang perifèrica	18
7. HEMATOPATOLOGIA	25
8. LEUCÈMIA	26
8.1. Definició	26
8.2. Simptomatologia	27
8.3. Diagnòstic	27
8.4. Quins tipus de leucèmia existeixen?	27
8.5. Tractaments	28
8.5.1 Quimioteràpia	28
8.5.2 Radioteràpia	28
8.5.4 Transplantament de la medul·la òssia, sang perifèrica o sang de cordó umbilical	29
9. LEUCÈMIA MIELOIDE AGUDA	29
9.1. Clínica	30
Hi ha una varietat de símptomes, com ara:	30
9.2. Diagnòstic	30
9.3. Tractaments	31
9.4. Pronòstic	32
9.5. Subtipus	32
10. Síndromes mielodisplàstiques	33

1. DISTRIBUCIÓ GEOGRÀFICA DE LA LMA	36
1.1. Descripció de les dades	36
1.2. Anàlisi de la incidència de LMA	40
RESULTATS	44
2. DIAGNÒSTIC EN UN LABORATORI CLÍNIC	45
2.1. Casos clínics	45
2.2. Diagnòstic de malalties a laboratori.	51
RESULTATS	55
2.3. Un cas especial	56
CONCLUSIÓ	57
WEBGRAFIA	60
BIBLIOGRAFIA	63
ANNEX	64
Sessions a l'Hospital Santa Caterina. Diari de Treball.	64
Sessions a l'Hospital Santa Caterina . Imatges	67

INTRODUCCIÓ

L'ambient de laboratori des de sempre que l'he tingut molt present, tot i que no veia clar el seu desenvolupament com a treball de recerca. Després de plantejar-me el tema diverses vegades, finalment, vaig veure que aquesta seria la millor opció.

Aquest treball és de l'àmbit científic especialitzat en la leucèmia, una malaltia hematològica. Ens fixarem sobretot en la leucèmia mieloide aguda, i aprofundirem sobre ella, els seus tractaments i els seus símptomes. A part de poder tenir una experiència única i molt interessant a escala de laboratori, per mi és molt important, perquè m'atrau molt el món de la recerca i de la investigació, i d'aquesta manera, és un primer contacte amb el meu futur més immediat. Aquest treball pretén estudiar i analitzar els diferents aspectes que intervenen en la leucèmia en general, i en la leucèmia mieloide aguda en particular, i analitzar la seva distribució geogràfica a la província de Girona; i per altra banda, aprendre a realitzar una investigació, fent un seguiment en un laboratori clínic per tal de detectar la malaltia.

El treball està dividit en dues parts: el marc teòric i la part pràctica. En el marc teòric es desenvolupen els coneixements bàsics sobre el tema d'estudi, els diferents tipus de leucèmies que poden presentar els pacients, els seus tractaments i la seva simptomatologia, a partir d'una recerca bibliogràfica. La metodologia usada en aquesta part està formada principalment per les referències bibliogràfiques que es citen en aquesta part, a més de informació proporcionada directament per l'equip de laboratori de Santa Caterina.

Per altra banda, el marc pràctic està format per dues parts: la primera consta en un seguit de dades, obtingudes gràcies al Registre de Càncer de Girona, amb les quals, després, es realitza una distribució geogràfica de la incidència d'aquesta malaltia a la província de Girona, estratificat per diferents variables, com ara, l'edat i el gènere. La metodologia en aquest cas es basa en una anàlisi i tècniques estadístiques, començant per una anàlisi descriptiva de les dades de forma univariant i bivariant i acabant amb una descripció geogràfica de la incidència en les comarques de Girona.

La segona part, consta del diagnòstic de leucèmia mieloide aguda en un laboratori clínic, on es fa el seguiment des de que es presenten els símptomes, fins a dur a terme tot el procés del tractament. En aquest cas la metodologia es basa en les tècniques i procediments utilitzats al laboratori amb aquesta finalitat.

MOTIVACIÓ

Al llarg del curs he hagut d'anar pensant un tema pel Treball de Recerca. Jo vaig fer una llista de temes que m'interessaven, que em cridaven l'atenció durant les classes, quan mirava les notícies...Cada cop s'acostava més el termini per saber el tema i jo no sabia encara quin escollir, perquè no veia clar desenvolupar cap d'aquells plantejats, però un dia mentre dinàvem amb la família, vam començar a parlar de la leucèmia i de la Fundació Josep Carreras, allà em vaig adonar quin era el tema que volia fer realment i és per això que l'he escollit. He escollit el tema de la leucèmia perquè és un camp que m'atrau i sobretot m'interessa molt. Al 2017, la meua família es va adonar que el meu avi estava malalt, li van fer un seguit de proves, i van veure que patia leucèmia. Jo, en aquell moment no era gaire conscient del que li passava al meu avi. Després d'aquesta desagradable experiència, he madurat i vull investigar tot el que pugui sobre ella. A part, m'agrada tot aquest camp de la investigació i, per tant, m'agradaria fer alguna carrera relacionada amb aquest.

HIPÒTESIS

- Els casos diagnosticats de leucèmia mieloide aguda han incrementat aquests últims anys.
- Hi ha més incidència de leucèmia mieloide aguda en edats més avançades.
- El comportament de leucèmia mieloide aguda en totes les comarques de Girona és similar.

OBJECTIUS

TEÒRICS

- Conèixer els diferents subtipus de la leucèmia mieloide aguda.
- Comparar els tractaments a aplicar en cada cas.
- Aprofundir els meus coneixements de la leucèmia mieloide aguda.

PRÀCTICS

- Fer un seguiment al laboratori des que es detecta la malaltia fins que es tracta.
- Analitzar geogràficament la distribució de leucèmia mieloide aguda en la província de Girona.

MARC TEÒRIC

1. SANG

1.1. Què és?

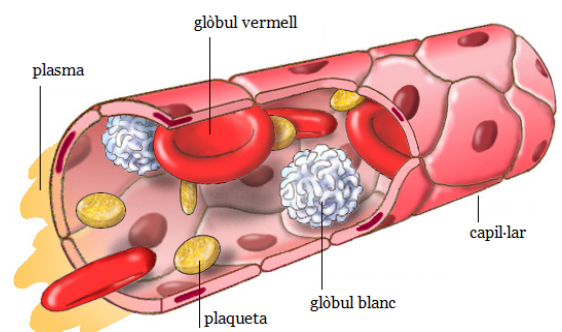
La sang és un teixit líquid que circula per l'organisme a través dels vasos sanguinis i el cor la bombeja cap al cos. És una component d'un sistema de comunicació i de transport que trasllada els principis nutritius des de l'aparell digestiu fins a les cèl·lules, allà, les substàncies de rebuig són col·lectades per tal d'eliminar-les gràcies a diferents òrgans d'excreció. També, regula el transport de l'oxigen i la temperatura, elimina l'àcid carbònic i transporta hormones pel cos.

Té un paper molt important respecte a la coagulació i la immunitat del cos.

La quantitat de sang que abunda a cada persona depèn de la seva edat, del seu sexe, del pes i de l'alçada, però una persona adulta sol tenir entre 4,5 i 6 litres de sang al cos, és a dir, un 7% del seu pes corporal.

1.2. Quines components té?

La sang està composta pel plasma, un fluid aquós groguenc, format bàsicament per aigua, que representa un 55% del volum de la nostra sang. Conté proteïnes importants que es fan càrrec de funcions vitals. En el plasma hi circulen els tres tipus de cèl·lules sanguínies: les plaquetes, els glòbuls vermells i els glòbuls blancs.



Imatge 1: Components de la sang
Font: <https://sites.google.com/site/cienciesdlanaturalesa/la-sang>

Les plaquetes, també anomenades trombòcits, són fragments de citoplasma que procedeixen de cèl·lules de la medul·la òssia vermella. La seva funció principal es dona lloc en l'hemostàsia. L'hemostàsia és el procés que es desenvolupa per tal d'aturar una hemorràgia, per tant, les plaquetes ajuden en el procés de coagulació sanguínia en zones on s'ha produït

una hemorràgia, formant un tap al voltant de la ferida i fan que així es bloquegi el flux de sang dels vasos sanguinis de manera que obstaculitzen la seva circulació. La falta de plaquetes impedirà que es dugui a terme correctament aquest procés i, per tant, l'hemorràgia no s'aturà.

Els glòbuls vermells o també anomenats eritròcits són les cèl·lules més abundants, no tenen nucli, però estan formades per hemoglobina, majoritàriament. L'hemoglobina és una proteïna complexa que està composta en part de ferro, és per això que la sang té aquest color vermellós. Els eritròcits s'ocupen de transportar oxigen dels pulmons als teixits, i de portar de tornada el diòxid de carboni dels teixits cap als pulmons.

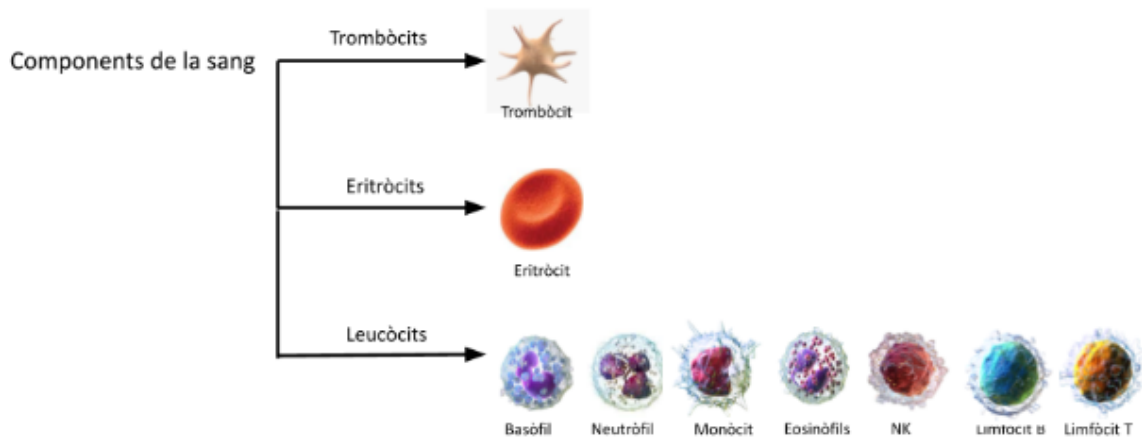
Els leucòcits o els glòbuls blancs són les defenses del cos dels agents infecciosos i dels agents estranys, com ara bacteris, virus... que penetren a través de la pell o pels orificis naturals del cos. Si els leucòcits es mostren madurs, poden provenir de dues línies diferents: de la mieloide o de la limfoide (més endavant s'explica en detall l'hematopoesi).

Els leucòcits més importants i les seves funcions són:

- Basòfil: Estimulen una resposta a elements al·lèrgens⁶.
- Neutròfils i monòcits: Defensen el cos contra bacteris i infeccions causades per fongs, destruint-los.
- Eosinòfil: Combaten les infeccions originades per un paràsit.
- Natural Killer: Són coneguts amb aquest nom, degut a que són capaços de destruir una quantitat de cèl·lules anòmales.
- Limfòcits: Fabriquen anticossos per impedir la propagació dels microorganismes. També intervenen en l'eliminació de cèl·lules alterades o cancerígenes. Trobem dos tipus de limfòcits: limfòcits B i limfòcits T.
 - Limfòcits B: Són les cèl·lules productores d'anticossos. Quan estan actives esdevenen cèl·lules plasmàtiques.
 - Limfòcits T: Controlen la resposta immunitària i estimulen la producció d'anticossos per part dels limfòcits B.

Per defensar el nostre cos correctament és necessari que existeixi una quantitat suficient de glòbuls blancs.

⁶ Al·lèrgens: Els al·lèrgens són proteïnes que estan presents en els aliments, que estimulen el sistema immunològic d'algunes persones i donen lloc a alguna patologia.



Imatge 2: Famílies dels components de la sang. Esquema de creació pròpia.

Font: <https://gskpro.com/es-es/landing-bancoimagenes/>

2. SISTEMA DE CIRCULACIÓ

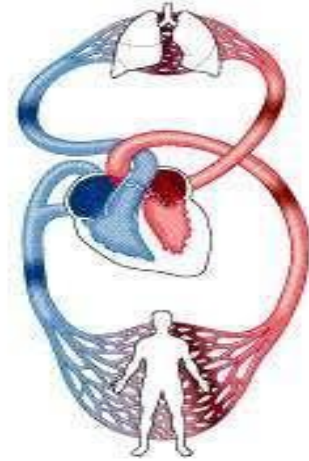
El sistema de circulació de la sang és doble, ja que consta de dos recorreguts connectats en sèrie. Per un costat, tenim la circulació pulmonar que s'estableix entre el cor i els pulmons, la circulació menor que realitza l'intercanvi dels gasos respiratoris. Comença amb la contracció del ventricle dret, que envia sang venosa a l'artèria pulmonar. L'artèria es divideix en dues branques, que entren als pulmons i es ramifiquen per formar capil·lars, a través dels quals s'efectua l'intercanvi dels gasos respiratoris. La sang oxigenada o arterial torna a les venes pulmonars fins a l'aurícula esquerra, que està relaxada. Per l'altre costat tenim la circulació sistèmica, la circulació major, que s'estableix entre el cor i la resta del cos. Aquesta, transporta l'oxigen i els nutrients a tots els teixits i s'emporta els rebutjos produïts per les cèl·lules.

S'inicia amb la contracció del ventricle esquerre, que impulsa la sang oxigenada, procedent de la circulació pulmonar, cap a l'artèria aorta. Com que ha de superar molta resistència, és més gruixuda que la del ventricle dret.

La sang es distribueix a través d'artèries i arterioles⁷ pels diferents òrgans, on s'efectua l'intercanvi capil·lar. Els capil·lars conflueixen en les venes, que porten la sang de tornada al cor.

Aquesta sang, desoxigenada i carregada de diòxid de carboni, entra per les venes caves a l'aurícula dreta.

⁷ Arterioles: És la branca més petita de l'artèria i realitza la funció de mantenir la pressió arterial mitjana.



Imatge 3: Sistema de circulació

Font: <https://blocs.xtec.cat/mistralciencia/files/2011/04/circulatori.pdf>

3. LA MEDUL·LA ÒSSIA

La medul·la òssia és un teixit esponjós que es troba a la part interior dels ossos grossos del nostre cos, com el crani i l'os del maluc.

Segons el seu color i també la seva funció, se'n diferencia dos tipus: vermella i groga. En primer lloc, tenim la medul·la òssia groga que està constituïda per greixos i no participa en la formació de la sang. És més característica en ossos llargs, on s'hi emmagatzemen lípids. Quan el subministrament de sang és extremadament baix, la medul·la groga es pot convertir en medul·la vermella per produir més cèl·lules sanguínies. A mesura que ens anem fent grans, anem creixent i madurant, la medul·la òssia vermella es converteix cada cop més groga.

L'altre tipus és la medul·la vermella, en ella es fabriquen les cèl·lules de sang. Aquesta, en canvi, predomina en ossos plans i té funció hematopoètica. L'hematopoesi és un procés que s'encarrega de la regulació, la producció i el manteniment de les diferents cèl·lules que circulen a la sang i es comença a generar a partir d'una única cèl·lula mare progenitora a la medul·la òssia.

La medul·la òssia és la responsable de mantenir el número precís dels tres tipus de cèl·lules sanguínies esmentades anteriorment. Si en el nostre cos es detecta una infecció, la medul·la òssia fa que el nombre de glòbuls blancs augmenti i així combatre-la, i, per tant, el seva quantitat de sang augmenta també més ràpid. O si hi ha una hemorràgia, augmenta la producció

de glòbuls vermells per recuperar els nivells perduts. Com a resultat, és un teixit que respon a estímuls i té la capacitat de regeneració.

3.1. Cordó umbilical

La sang que circula pel cordó umbilical sovint és rebutjada, però té unes característiques úniques, ja que conté cèl·lules mare capaces de produir cèl·lules sanguínies per tractar malalties malignes. Per tant, és utilitzada per a trasplantaments de la mateixa manera que la medul·la òssia, per tal de curar a infants i adults. La seva extracció no posa en perill ni el nadó ni a la mare, i la sang que ens proporciona pot salvar vides.

4. CÈL·LULES MARE

Les cèl·lules són responsables de mantenir el cos en funcionament cada dia, però tenen una funció especial, elles són les proveïdores de noves cèl·lules, és a dir tenen la funció de formar altres tipus de cèl·lules, i aquestes es creen a partir de la divisió de les cèl·lules mare. De la mateixa manera que nosaltres ens fem mal, elles també, per tant, tenen la funció d'arreglar els teixits malmesos. És a dir, les cèl·lules mare ens mantenen sans.

Les cèl·lules mare es localitzen majoritàriament a la medul·la òssia, i també, però en poca quantitat, a la sang perifèrica i a la melsa. Segons els científics hi ha diferents tipus de cèl·lules mare, ja que creuen que cada òrgan té el seu tipus de cèl·lula mare.

5. HEMATOPOESI

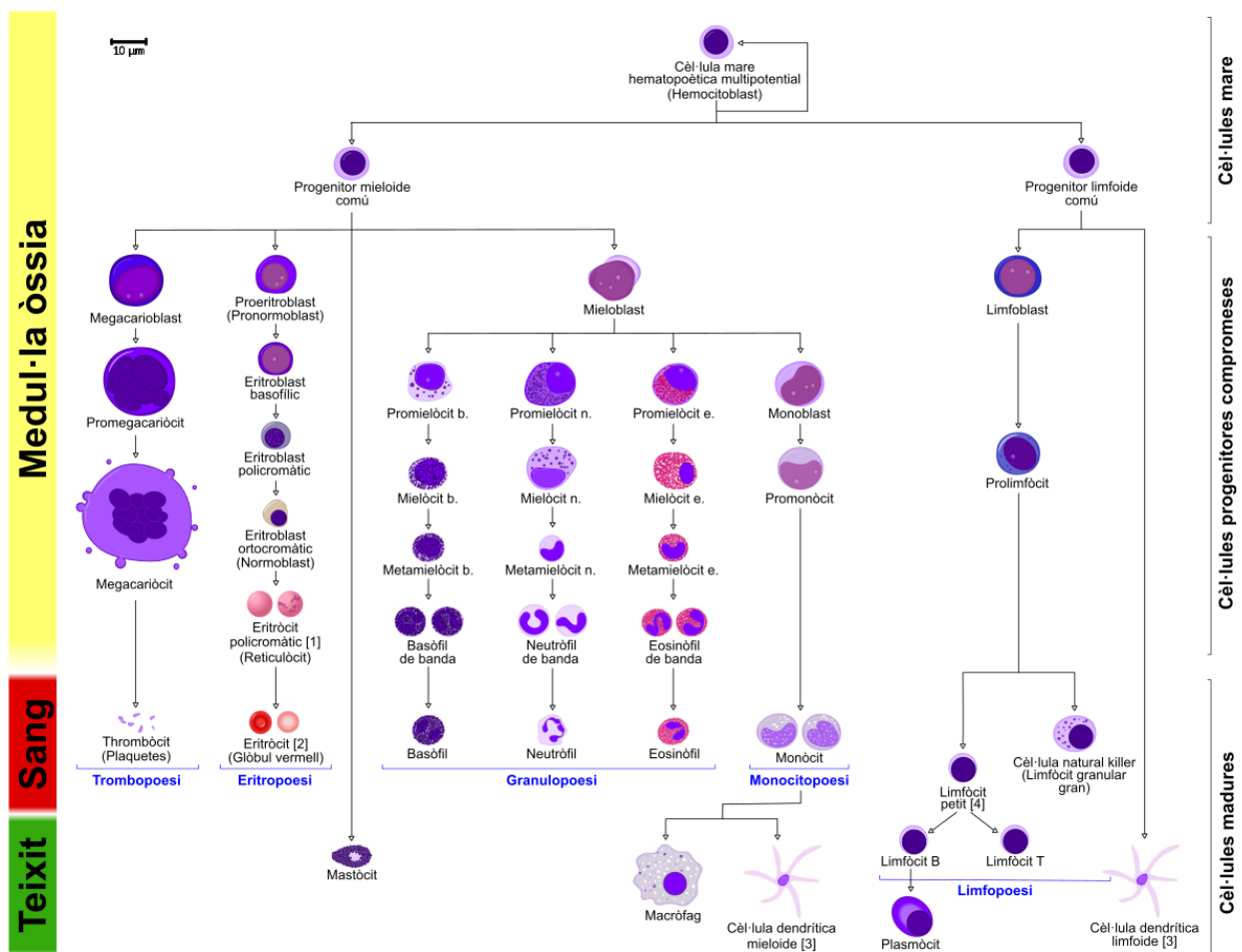
L'hematopoesi és el procés de formació, maduració, producció i manteniment dels diferents tipus de cèl·lules sanguínies a partir de la cèl·lula mare.

5.1. La mielopoesi i la limfopoesi

La mielopoesi i la limfopoesi són les dues grans branques que trobem en l'hematopoesi. La mielopoesi és un tipus de procés d'hematopoesi del component mieloide de la sang que crea els eritròcits, les plaquetes, els neutròfils, els basòfils, els eosinòfils i els monòcits. Cada un d'ells correspon a un procés generatiu diferent anomenats: eritropoesi, trombopoesi, granulopoesi i monopoesi. L'eritropoesi és el procés generatiu dels glòbuls vermells, que

necessiten renovar-se contínuament per mantenir-se en equilibri, doncs després de cent vint dies són eliminats. La trombopoesi és el procés de formació de les plaquetes. La granulopoesi és el procés que permet la generació dels granulòcits polimorfonuclears, és a dir que només té un nucli però molts lòbuls units per un filament fi de la sang, com els neutròfils, basòfils i eosinòfils. La granulopoesi es caracteritza per l'augment en la relació nucli i citoplasma, la desaparició dels nuclèols (òrgànuls que es troben dins del nucli) i la condensació de la cromatina (estructura formada pel conjunts de l'ADN). La monopoesi és la formació dels monòcits.

Per altra banda tenim la limfopoesi, que és el procés de formació dels limfòcits i cèl·lules Natural Killer (NK) a partir d'una cèl·lula mare hematopoètica. Cadascuna de les cèl·lules que es formen (limfòcits B, limfòcits T i cèl·lules Natural Killer), té una gènesi i un procés de maduració independent, que acaba en diferents òrgans.



Imatge 4: Hematopoesi humana

Font: <https://es.wikipedia.org/wiki/Hematopoyesis>

6. ANÀLISIS DE SANG

En un pacient, anteriorment, se li ha realitzat una mostra de sang, extreta normalment de la vena del braç, la qual més tard passa pel laboratori per ser analitzada. Amb aquesta anàlisi, els metges poden diagnosticar malalties o controlar l'estat d'un pacient.

6.1. Hemograma

L'hemograma és una de les tècniques més utilitzada i més sol·licitada al laboratori. Es basa en una anàlisi de sang que permet analitzar les tres principals línies de cèl·lules sanguínies: eritròcits, plaquetes i leucòcits. Actualment per a cada pacient analitzat es disposa de comptadors automatitzats que mitjançant diferents tecnologies proporcionen múltiples paràmetres hematològics necessaris per tal de detectar alteracions de valors quantitius i qualitius.

A continuació explicaré les alteracions de cada sèrie segons la cèl·lula sanguínia:

Alteracions de la sèrie blanca

- Leucocitosis: és l'increment del recompte leucocitari per damunt del límit superior del valor de referència segons el gènere genètic i l'edat.
- Reacció leucemoide i Leucoeritroblàstica: és una leucocitosis per damunt de $50 \times 10^9/L$ amb neutrofilia i desviació a l'esquerra i/o mielèmia.
- Augment d'una subpoblació leucocitària: un augment en la concentració absoluta és un augment absolut mentre que un augment sol en percentatge és un augment relatiu. La neutrofilia és l'augment de la concentració de neutròfils per damunt del límit normal segons l'edat i la rasa en determinades situacions patològiques, en canvi, si parlem de neutropenia es referim a una xifra inferior. L'eosinofilia es refereix a una xifra d'eosinòfils en sang perifèrica deguda a malalties al·lèrgiques o atòpiques. La basofilia apareix quan la xifra dels basòfils en sang perifèrica és superior a $0,20 \times 10^9$, s'observa en síndromes mieloproliferatius. La limfocitosi dona lloc quan la xifra de limfòcits totals es troba per damunt de $5,0 \times 10^9$. La monocitosis apareix quan la xifra de monòcits en sang perifèrica supera el límit superior de referència.
- Cèl·lules atípiques: mitjançant una sèrie d'alarmes són capaces de detectar l'existència de cèl·lules atípiques en sang perifèrica així els leucòcits seran classificats a més a més de per la seva mida i la presència de lobularitat del seu nucli, per l'activitat peroxidasa dels seus grànuls.

Alteracions de la sèrie vermella

- Hemoglobina (Hb): la concentració d'Hb en la sang perifèrica és el paràmetre que ens definirà la presència d'anèmia.
- Recompte d'hematies: és una disminució en la concentració d'hemoglobina. La poliglobúlia o eritrocitosis és l'augment de la massa eritrocitària.
- Volum corpuscular mig (VCM): és el valor mitjà del volum dels hematies.
- Hematòcrit (Hto): es tracta del volum que ocupen els hematies en el volum sanguini total.
- Hemoglobina corpuscular mitja (HCM): és el valor mig del contingut de la hemoglobina que té cada hematia.
- Concentració de hemoglobina corpuscular mitjà (CHCM): és la concentració mitja de hemoglobina en un volum determinat de hematies.
- Amplitud de distribució eritrocitària (ADE, IDE o RDW): es tracta de la mesura del grau de la dispersió de la distribució dels hematies.
- Amplitud de la distribució de la hemoglobina (ADH o HDW): és la mesura del grau de dispersió de la hemoglobina dels hematies.

Alteracions de la sèrie plaquetar

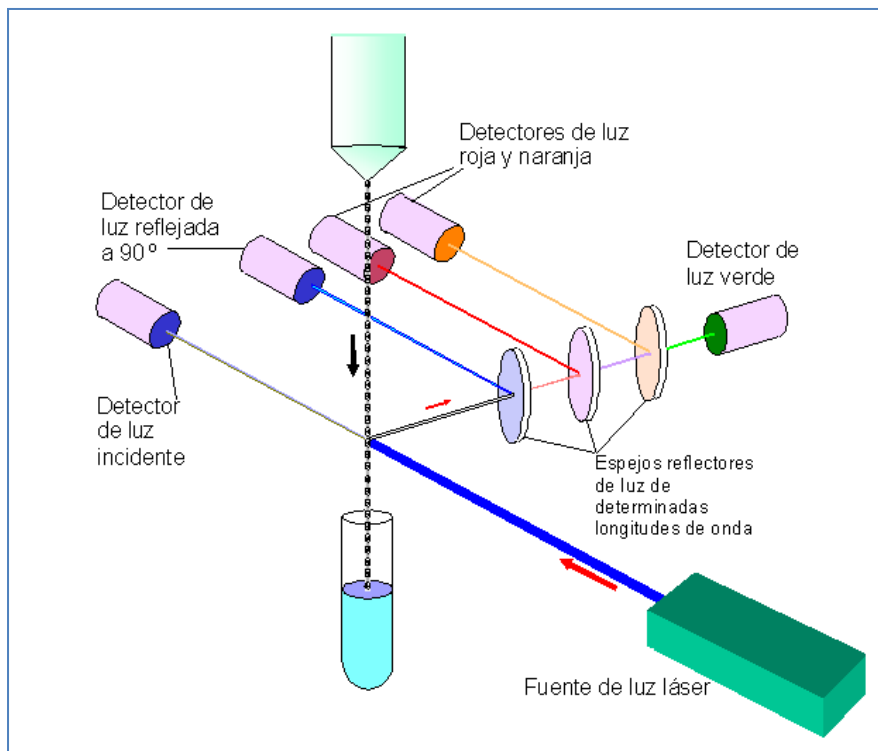
- Trombocitosis: és l'increment de plaquetes per damunt de $450 \times 10^9/L$.
- Trombopènia: és el descens en el recompte de plaquetes per sota de $130 \times 10^9/L$.

Per poder fer l'hemograma necessitem un analitzador. Aquesta metodologia combina dues tècniques diferents: la **IMPEDÀNCIA** i la **CITOMETRIA DE FLUX**.

La impedància consisteix en fer passar les cèl·lules per una obertura per la qual passa un corrent elèctric continu; en funció del tamany de la cèl·lula s'origina un pols del que podem mesurar duració, amplitud i forma. Això a Hematimetria es coneix com el Principi Coulter (any 1956, Wallace Coulter, US). Cal tractar la mostra del pacient amb una solució electrolítica que permeti la conducció de la corrent. Aquestes cèl·lules haurien d'estar en el seu correcte número i percentatge.

La citometria de flux és una prova específica on a partir d'una població cel·lular, proporciona informació rellevant per al diagnòstic i per el control evolutiu, mostrant les cinc cèl·lules que

tenim a la sang (limfòcits, monòcits, neutròfils, eosinòfils i basòfils). Aquest procés té una metodologia analítica que ens descriu els paràmetres cel·lulars de manera individual (cèl·lula per cèl·lula) i de manera col·lectiva (totes les cèl·lules) de forma ràpida. És un sistema complex ja que combina un sistema lumínic (rajos de làser, amb combinació amb filtres i miralls), un sistema fluídic (cèl·lules que van per un circuit líquid a una càmera de flux per la que la cèl·lula es situa de manera precisa i estable al raig lumínic) i un sistema electrònic/informàtic (permet representar i quantificar amb gràfics tots els paràmetres recollits de la mostra).

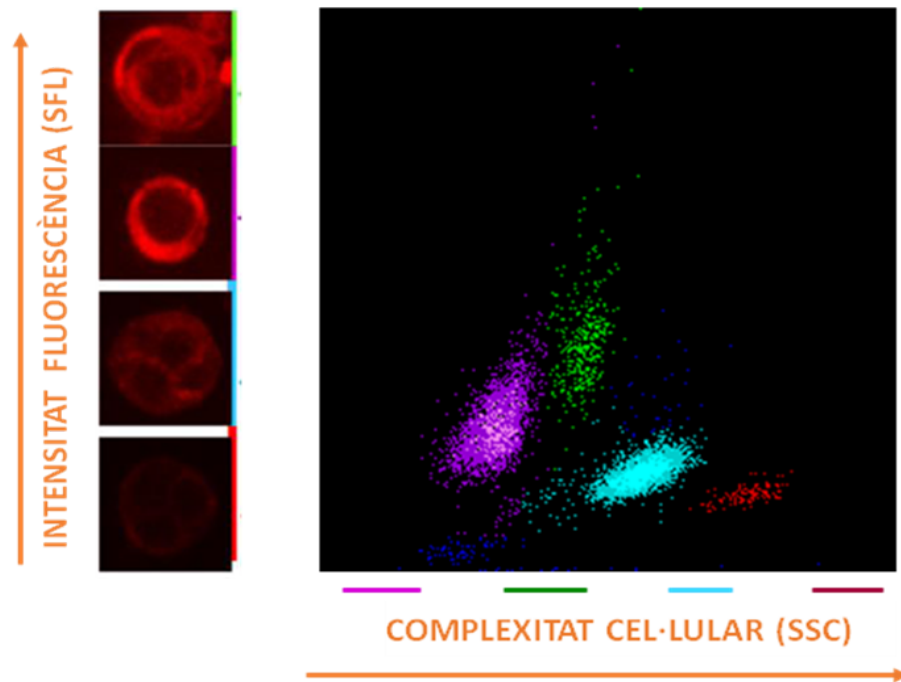


Imatge 5: Esquema simplificat dels sistemes que hi ha en la citometria de flux.

Font: <https://slideplayer.es/slide/1111335/>

La citometria de flux al laboratori d'hematologia es pot utilitzar amb dos tipus de reactius diferents en funció del que hem de fer en la mostra del pacient. Si es troba a l'analitzador de l'hemograma, es fan servir colorants fluorescents que no són específics de les cèl·lules i ajuden al làser a seleccionar-les per mida, forma i granulació del citoplasma. S'obtenen gràfiques amb diferents poblacions (colors diferents) que ens serviran per valorar si el pacient té una distribució normal o bé cal fer alguna prova per valorar si té patologia.

Aquest esquema dels leucòcits que veiem ens pot ajudar també a saber quan un pacient té alguna malaltia a les cèl·lules perquè l'esquema és diferent.



Imatge 6: imatge del diferencial leucocitari analitzat en un pacient normal tinguent en compte la intensitat de la llum emesa per la cèl·lula a l'eix Y (relació amb la mida) i la dispersió de la llum a l'eix X (complexitat citoplasmàtica). En rosa, limfòcits, verd els monòcits, blau clar els neutròfils i vermell els eosinòfils. Els basòfils en aquesta metodologia es veuen en un altre canal. (Font: manual de l'usuari Sysmex XN Series, Kobe, Japó).

Font: Obtinguda gràcies a la doctora Maite Serrando.

6.1.1 Examen morfològic de la sang perifèrica

Hi ha una gran quantitat de paràmetres que s'incorporen als comptadors hematològics el que permet una anàlisi més detallada de les cèl·lules sanguínies. Alguns resultats han de ser revisats degut a que existeix un marge d'error o també perquè generen alarmes que requereixen una observació morfològica.

Quan es detecta alguna alteració quantitativa a l'hemograma i/o veiem alguna alarma de l'analitzador, cal fer una observació de la sang perifèrica al microscopi òptic. Quan es fa aquest anàlisi de la sang perifèrica s'han de mirar les tres sèries sigui quina sigui l'alteració que ens ha fet fer aquesta revisió.

A la sang perifèrica s'analitza la morfologia de les cèl·lules i se'n fa una descripció en relació a la patologia que se sospita. Per això cal saber com és la forma normal de totes elles. Per tal de poder identificar les cèl·lules que són patològiques s'ha de saber reconèixer aquelles cèl·lules que no ho són. En la revisió de la sang perifèrica és molt important identificar les cèl·lules normals de la sang: eritròcits, plaquetes i leucòcits

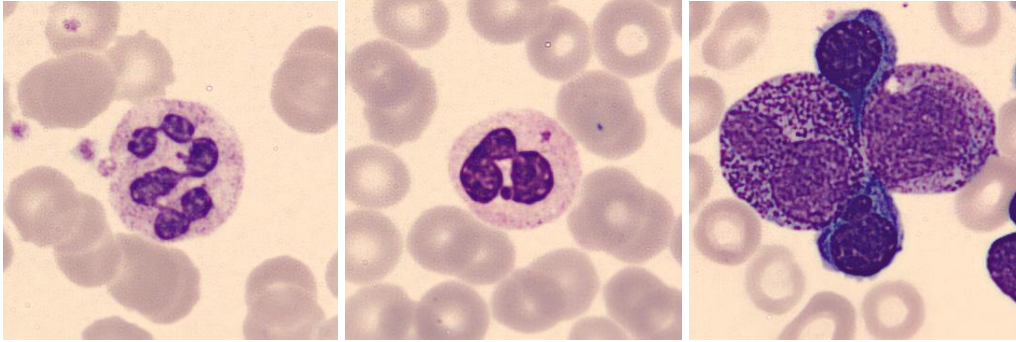
(neutròfils, limfòcits, monòcits, eosinòfils i basòfils). Els trets de les cèl·lules que s'han de reconèixer per poder classificar-les són cinc: la dimensió (gran, moderada, baixa), la relació n/c (elevada, moderada, baixa), el contorn nuclear (arrodonit, irregular, bilobulat), la cromatina (madura, condensada, laxa, immadura, si presenta nuclèol o no) i el citoplasma (escàs, moderat, abundant, grau de basofília, vacúols, granulacions, inclusions).

Neutròfils: nuclis dividits en 2-5 lòbuls i units per ponts de cromatina molt fins, que madura i condensada. Té un citoplasma rosa pàl·lid i els orgànuls són rosats amb granulació molt fina. Poden tenir alteracions morfològiques adquirides o hereditàries, i amb alteració funcional o sense.



Imatge 7. Fotografia d'un Neutròfil morfològicament normal (*font pròpia*)

Les principals alteracions morfològiques dels neutròfils són la Hipersegmentació amb més de 5 lòbuls al nucli. Es relacionen amb el dèficit de vitamina B₁₂ i àcid fòlic. També pot rebre el nom de gegantisme cel·lular; la Granulació tòxica o reforç de la granulació que normalment presenten els neutròfils. Està relacionada amb infeccions, cremades o carcinomatosis generalitzada. O la podem observar de manera fisiològica en la gestació i la Desgranulació, presència de neutròfils d'aparença blava hipogranular amb granulació citoplasmàtica irregular.



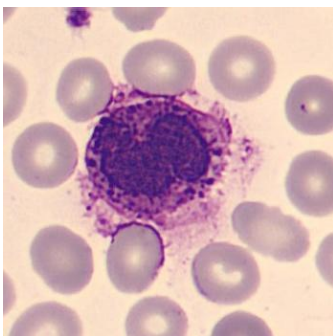
Imatge 8. Hipersegmentació, desgranulació i granulació tòxica als neutròfils (*font pròpia*)

Eosinòfils: tenen un nucli bilobulat amb cromatina madura i condensada. Té un citoplasma amb grànuls acidòfils i refringerants que l'ocupen tot.



Imatge 9. Fotografia d'un Eosinòfil morfològicament normal (*font pròpia*)

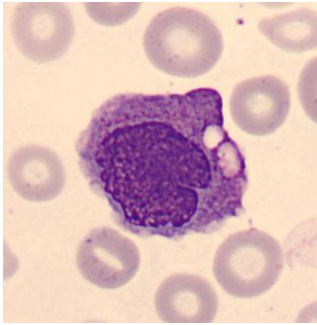
Basòfils: tenen un nucli lobulat, i el seu citoplasma conté grànuls de color lila que ocupen casi tot el citoplasma. La seva alteració més freqüent es la desgranulació.



Imatge 10. Fotografia d'un Basòfil morfològicament normal (*font pròpia*)

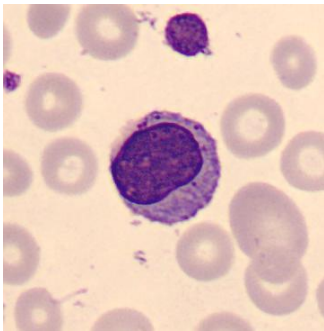
Monòcits: són cèl·lules més grans que els limfòcits i més petites que els granulòcits, que tenen el nucli no segmentat, de forma ovalada, lobulada o arronyonada. Tenen un citoplasma ample, de color blau clar o gris una granulació fina atzuròfila. Tenen una cromatina menys condensada que la dels limfòcits i granulòcits, i acostumen a presentar

vacúols citoplasmàtics. Es poden diferenciar macròfags en els teixits. Actuen en defensa de les infeccions bacterianes o fúngiques i són capaços de fer fagocitosi.



Imatge 11. Fotografia d'un Monòcit morfològicament normal (*font pròpia*)

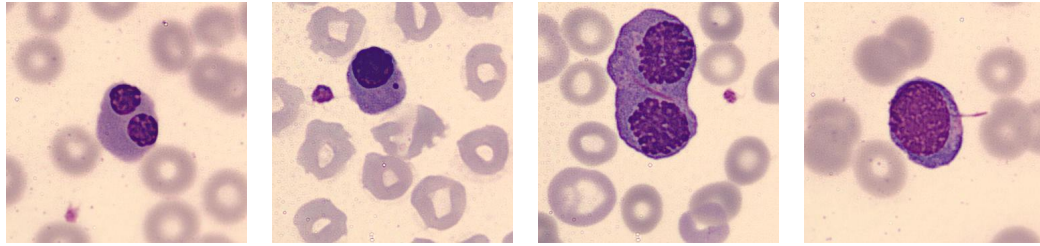
Limfòcits: són més petits que la resta de leucòcits i el seu nucli és rodó, amb cromatina madura i condensada. Tenen un citoplasma agranular, escac i de color blau clar, i la RNP és bastant elevada.



Imatge 12. Fotografia d'un Limfòcit morfològicament normal (*font pròpia*)

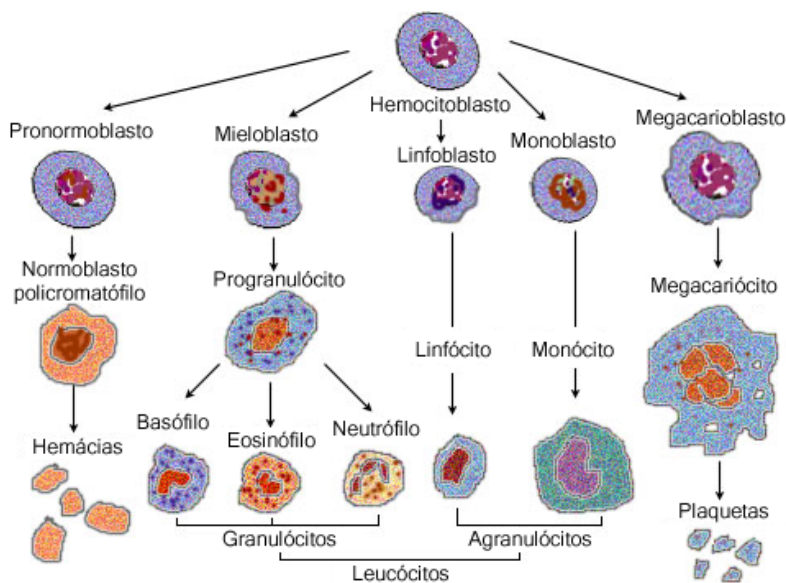
Etapas de diferenciació de la sèrie eritroblàstica: durant les diferents etapes de la diferenciació de la sèrie roja (o eritroblàstica) s'originen a la medulla òssia diversos canvis (tant en la mida com en l'aspecte morfològic del nucli i del citoplasma). Un precursor eritroblàstic tarda 5 dies en completar la seva etapa de maduració. A mesura que es va produint la maduració eritropoètica el nombre de basofilia va disminuït de les cèl·lules eritroides degut a l'augment del seu contingut d'hemoglobina i d'ARN. Quan ja ha completat tota la maduració el contingut de les orgànuls citoplasmàtics es perden.

Eritroblasts basòfils: constitueix la diferenciació eritroide següent al proeritroblast, el que es presenta en una mida menor (16-18 μm) i cada vegada la cromatina es va condensant més. Aquí podem veure 4 imatges d'eritroblasts en diferents estadis maduratius.



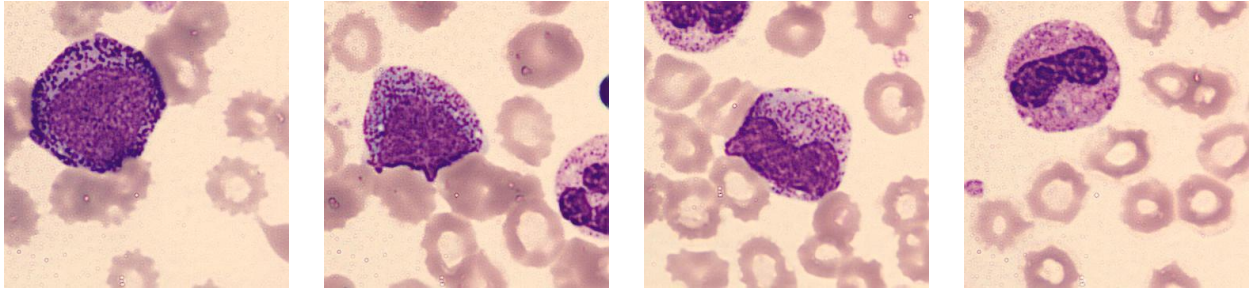
Imatge 13. Imatges d'esquerra a dreta de les diferents etapes. (font pròpia)

Etapas de diferenciació de la sèrie granulocítica: quan els precursors granulocítics maduren en la medul·la òssia verifiquem canvis morfològics . El nucli de la cèl·lula mioide immadura es circular i de cromatina laxa i immadura. Mentre va madurant, el nucli va perdent la forma rodona que tenia i el nuclèol desapareix, la cromatina es troba cada vegada més condensada. la basofília plasmàtica (elevat nombre de ribosomes) va disminuint entretant la cèl·lula va madurant. Si seguim l'esquema que anteriorment he citat de l'hematopoesi, els granulòcits segueixen la següent escala de maduració (ordre de més immadur a més madur): blast mioide (cèl·lula més immadura i altament sospitosa de malaltia hematològica maligna malgrat pot aparèixer en altres situacions no neoplàsiques). Seguidament trobarem els PROGRANULÒCITS que son: promielòcit (cèl·lula més gran, de granulació molt marcada i presència de nuclèol al nucli); mielòcit (de tamany mitjà i presència de granulació citoplasmàtica abundant); metamielòcit (de tamany mitjà-gran, amb més citoplasma que els promielòcits i mielòcits, amb granulació molt més fina) i banda o caiat (cèl·lula amb nucli arrodonit i lateral al citoplasma, semblant al neutròfil però sense segmentar el nucli).



Imatge 14. Esquema de l'arbre maduratiu de les cèl·lules al moll d'os i sang.

Font: Adquirida per la Dra. Maite Serrando

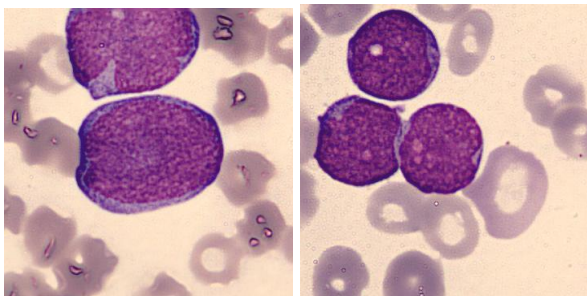


Imatge 15: Imatges d'esquerra a dreta d'un promielòcit, mielòcit, metamielòcit i banda o caiat.
(font pròpia)

A la presència de progranulòcits o granulòcits immadurs en sang perifèrica se la coneix com Desviació Esquerra o mielèmia. Es pot trobar en processos patològics benignes com infeccions, cremades greus o situacions inflamatòries així com en neoplàsies de teixits sòlids, neoplàsies hematològiques malignes o com a conseqüència d'alguns fàrmacs.

La presència de cèl·lules mieloides o limfoides de morfologia immadura a la sang perifèrica és indicatiu de patologia. Si el seu % és superior al 20% llavors parlem de Leucèmia Aguda, segons la definició de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) del 2016. Per tant per poder orientar un pacient cap a una leucèmia aguda cal reconèixer les cèl·lules immadures en sang perifèrica.

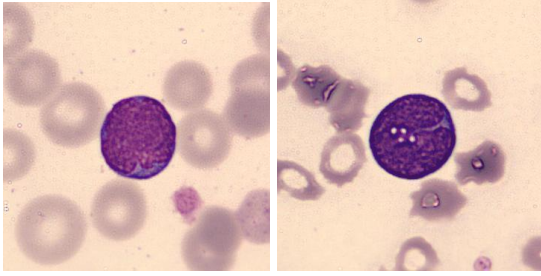
Mieloblast: és l'element més immadur de la sèrie mieloide i no sol veure's en pacients sans. La seva mida es de 10-20 μm de diàmetre. el mieloblast conté una elevada relació amb el nucli i el citoplasma (nucli rodó o ovalat, cromatina laxa i immadura amb un o diversos nuclèols visibles. El citoplasma es escàs, basòfil, amb molt poca o gens presència de granulació primària o atzuròfila.



Imatge 16. Fotografies d'una cèl·lula blàstica mieloide en sang perifèrica. (font pròpia)

Limfoblast: és l'element més immadur de la sèrie limfoide i no es troba de forma habitual en pacients sans. De mida petita, entre 5-10 μm , amb cromatina laxa i elevada

relació nucli citoplasma. Sol presentar nuclèol i en ocasions podem trobar vacuoles al seu citoplasma. En el cas de presentar-se en leucèmies solen ser en edats pediàtriques.

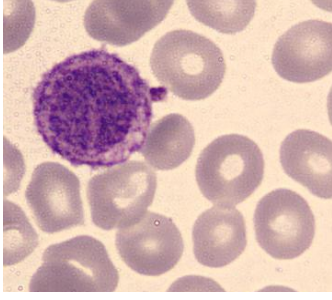


Imatge 17. Cèl·lules blàstiques limfoides en sang perifèrica. (font pròpia)

Pel que fa a les alteracions morfològiques de la sèrie eritroide, destaquem:

- **Alteracions de la mida:** Anisocitosi que indica la desigualtat de mides entre els hematies; Microcitosi o presència predominant d'hematies de diàmetre menor a 6 micròmetres i un VCM inferior als 80 fl; Macrocitosi amb predomini d'hematies de diàmetre entre 8-11 micròmetres i VCM major a 100 fl.
- **Alteracions de la forma:** Poiquilocitosi és la desigualtat en la forma dels hematies. Les formes més comuns són les següents: Esferòcits, El·liptòcits, Estomatòcits, Ovalòcits, Dacriòcits, Esquistòcits, Hematies espiculats: Equinòcits i Acantòcits, Drepanòcits i Excentròcits.
- **Alteracions en la concentració de hemoglobina:** **Hipocromia**, hematies tenyits més dèbilment per el seu menor contingut d'hemoglobina; **Hipercromia**: que es tenyeixen més intensament per el seu major contingut en hemoglobina i **Policromasia** o presència d'hematies en color blau grisenc. Normalment correspon a eritròcits joves o amb alteració de la maduració normal. Són més grans que els hematies madurs i la seva presència diseritropoesi o activitat medul·lar augmentada. La xifra normal de reticulòcits en sang perifèrica oscil·la entre el 0,5-2% del total de hematies.

Finalment, pel que fa la morfologia plaquetar cal dir que les plaquetes tenen origen a partir de la fragmentació del citoplasma del *megacariòcit*. Són els elements sanguinis més petits (1-3 micròmetres). Contenen una fina granulació atzuròfila que se situa a la zona central que anomenem *granulòmer*, que esta rodejada per una zona de citoplasma pàl·lid anomenat *hialòmer*.



Imatge 18. Plaquetes de morfologia normal (*font pròpia*)

7. HEMATOPATOLOGIA

L'hematopatologia estudia les malalties de la sang i dels òrgans que la produeixen.

Les malalties hematològiques, afecten la producció de la sang i els seus components. La manca d'algun d'ells causa una condició patològica, en què comencen processos anòmals que causen danys a la salut humana, ja sigui per un excés o per un dèficit de components.

Quan es tracta de la quantitat d'eritròcits podem parlar de l'anèmia . Aquesta és un trastorn que es produeix per la falta de glòbuls vermells o per la manca d'aquests glòbuls sans, i que, per tant, no transporten un nivell adequat d'oxigen pels teixits, i que a més a més també hi apareix un dèficit d'hemoglobina, per tant, pot fer que el pacient es trobi més cansat del que és habitual. L'anèmia té diferents causes, llavors, el tractament dependrà del tipus de causa. Els símptomes que presenta algú que pateix aquesta malaltia són: dolors d'estómac, marejos i mans i peus freds.

Quan es tracta de la quantitat d'eritròcits podem parlar de l'anèmia . Aquest és un trastorn que es produeix per la falta de glòbuls vermells o per la manca d'aquests glòbuls sans, i que, per tant, no transporten un nivell adequat d'oxigen pels teixits, i que a més a més també hi apareix un dèficit d'hemoglobina, per tant, pot fer que el pacient es trobi més cansat del que és habitual. L'anèmia té diferents causes, llavors, el tractament dependrà del tipus de causa. Els símptomes que presenta algú que pateix aquesta malaltia són: dolors d'estómac, marejos i mans i peus freds.

En les patologies relacionades amb la quantitat de plaquetes, trobem el trombocitosi i trombocitopènia. El primer és quan el nostre cos produeix més plaquetes de les que necessitem. Hi ha dos tipus de trombocitosi la primària i la secundària. La trombocitosis primària, també coneguda com a trombocitosis essencial, és dins del grup de síndrome mieloproliferatives

cròniques, que com el seu nom indica, *mielo* és medul·la òssia i *proliferativa* descriu el creixement de les cèl·lules sanguínies, per tant les cèl·lules mare de la medul·la òssia, tenen el defecte de produir més tipus de cèl·lula mieloide dels que toquen. Es pot detectar mitjançant estudis citogenètic o hemogrames complets. En canvi, la secundària, pot ser causada per alguna patologia que ja té el pacient, ja sigui per una infecció, per un càncer... Quant a la trombocitopènia, és el contrari del que hem dit fins ara, és a dir, és quan el nostre cos experimenta un dèficit de plaquetes, i per tant la seva quantitat, disminueix.

Per últim, els leucòcits, que provoquen patologies com leucopènia i la leucocitosi. La leucopènia és el descens de glòbuls blancs en sang, per sota dels 4.000-4.500/mm³. Pot ser una malaltia primària o secundària, que es crea com a conseqüència d'una malaltia externa. Es troba englobada dins de la denominació síndrome mielodisplàsica, les persones que presenten aquest síndrome, la seva medul·la òssia en lloc de fabricar les cèl·lules de la sang, reproduir-se i madurar-se fins que surtin i circulin per la sang, mostra el defecte de produir cèl·lules defectuoses, que no realitzen les seves funcions correctament, perquè no han madurat prou. Aquestes anomalies són detectades a través de la sang, quan es realitza un hemograma. Com que pot arribar a afectar a una o més línies cel·lulars, en alguns casos, hi ha el risc de que es desenvolupi cap a una leucèmia aguda.

Segons el nombre de leucòcits que es trobi disminuït, es parla de: neutropènia <1.000-1.500/mm³, limfopènia <1.000/mm³, monocitopènia <100/mm³ i eosinopenia <50/mm³. En canvi, leucocitosi és l'augment de leucòcits a la sang, una persona que presenta aquesta malaltia voldrà dir que el conjunt dels seus glòbuls blancs, superen els valors normals establerts, 11.000/mm³ en un adult. Aquesta malaltia pot ser creada o bé, per causes fisiològiques, com ara per un embaràs o bé per causes patològiques, com ara per una infecció.

8. LEUCÈMIA

8.1. Definició

La leucèmia és la malaltia de la sang que normalment comença a la medul·la òssia, i es caracteritza per la producció de la proliferació anòmala d'un determinat tipus de cèl·lula, les quals deixen de fer la seva funció i ataquen les cèl·lules normals restants. La leucèmia es

mou per la sang a gran velocitat i pot arribar a escampar-se per la resta del cos, com el sistema nerviós central, la melsa, el fetge o altres òrgans.

8.2. Simptomatologia

La leucèmia no té uns símptomes definits, els pacients poden tenir diferents simptomatologies, però un pacient que pateix aquesta malaltia sol tenir febre i suor durant la nit, pot notar-se més cansat del que és normal per ell i és possible la pèrdua de la gana, involuntàriament o no. També poden pronunciar-se sagnats nasals, i aparèixer dolors als ossos. La pell es torna més pàl·lida i apareixen més blaus i unes taques petites a la pell de color vermell.

8.3. Diagnòstic

Si algun pacient experimenta algun tipus de símptomes esmentats anteriorment, el metge realitza una història clínica detallada, a partir d'un estudi física complet. Al mateix moment s'efectua una anàlisi bàsica de sang, s'examina a través d'un microscopi aspectes de les cèl·lules sanguínies i s'observen blasts i cèl·lules immadures, que ocupen el lloc de cèl·lules madures. Les anàlisis de sang, poden indicar-nos si un pacient ha caigut en una leucèmia, però no ens especifiquen el tipus. Amb aquesta informació, els metges fan l'anàlisi per valorar la seva normalitat i després, amb més cautela es mira amb un microscopi òptic, i és llavors, quan s'identifica si es tracta d'una leucèmia o no. Les persones que pateixen leucèmia, solen tenir totes les cèl·lules per sota de l'habitual, tret dels leucòcits, que el nivell el tenen més elevat. Quan es veu això, ràpidament el pacient és ingressat des d'urgències.

Un altre procediment, que també és molt utilitzat, és la biòpsia medul·lar, és a dir l'extracció d'una petita porció de la medul·la òssia, gràcies a una agulla, amb la qual es realitzaran un seguit de proves, ja siguin genètiques o d'anticossos per valorar si es tracta d'una leucèmia, i en aquest cas, també saber-ne el seu tipus, per tal d'efectuar un tractament correcte.

8.4. Quins tipus de leucèmia existeixen?

Una leucèmia té lloc a partir d'una cèl·lula mare. D'ella s'originen dues branques la Mieloide i la Limfoide. Segons l'OMS la leucèmia es defineix com la condició patològica en la que en sang perifèrica i/o moll d'os es supera el 20% de cèl·lules immadures o blasts. Si no s'hi arriba al 20% però es detecten cèl·lules immadures en sang perifèrica i/o moll

d'os es pot tractar de quadres també neoplàsics no leucèmics o d'altres situacions clíniques que més endavant classificarem en una taula. Són quadres sempre greus pel fet que són neoplàsies; sovint són urgents donat que el pacient requereix tractament de suport immediat i habitualment es classifiquen segons la velocitat de la seva aparició. Existeix la leucèmia quan el nostre cos no supera el 20% de cèl·lules immadures o blasts. Es determinarà leucèmia aguda si ha aparegut sense avisar i de manera ràpida, en canvi, si la seva aparició ha sigut de forma lenta i, per tant, la seva evolució serà llarga i progressiva, s'anomenarà leucèmia crònica.

8.5. Tractaments

8.5.1 Quimioteràpia

La quimioteràpia s'utilitza per la destrucció de les cèl·lules malignes i arribar a la curació. Sol ser la millor opció, ja que s'encarrega d'atacar les cèl·lules de ràpid creixement i divisió, és a dir, entre elles, les cèl·lules cancerígenes. La quimioteràpia actua sobre aquestes disminuint la velocitat d'expansió i també evita la seva propagació.

El pacient rep la quimioteràpia des d'un fins a diversos dies durant un cert nombre de setmanes, això li permet al cos tenir temps per regenerar cèl·lules sanes. Es pot administrar de diferents maneres, ja sigui des del domicili o des de l'hospital de dia, tot i que a vegades s'ha hagut d'ingressar al pacient.

La quimioteràpia es realitza per diferents vies. Pot ser oral, en forma de pastilles o càpsules, tòpica, en forma de cremes, subcutània, en forma d'injeccions, intratecal, s'aplica directament en el fluid cerebroespinal mitjançant una punció a la lumbar, i per últim, en el cas en què el pacient necessiti el medicament de manera molt repetida, de vegades és necessari col·locar una via central en una de les venes grans del braç o fins i tot del coll. Els medicaments es distribueixen per tot el cos a través de la sang, per tant pot afectar a cèl·lules sanes i produir alguns efectes secundaris. Els més freqüents són: nàusees i vòmits, es solen experimentar durant l'administració del medicament, pèrdua de cabells, un cop finalitzat el tractament, però poden tornar a créixer...

8.5.2 Radioteràpia

Són fonts de radiació ionitzant o altres partícules amb una elevada potència per eliminar les cèl·lules cancerígens. La majoria dels casos, es combina amb altres tractaments, com

ara, amb la quimioteràpia, esmentada anteriorment. Els pacients que requereixen radioteràpia normalment reben un tipus que s'anomena radioteràpia de feix extern, que amb una màquina emet la radiació ionitzant a una àrea detallada, de manera que cal d'anar-hi cada dia.

Com amb la quimioteràpia, la radioteràpia també presenta efectes secundaris, com ara la caiguda dels cabells i el cansament, però són símptomes que es solen revertir; en canvi, n'hi ha alguns que són definitius, com ara la infertilitat.

8.5.3 Teràpies biològiques

La teràpia biològica, també anomenada bioteràpia, és un nou tractament que es pot utilitzar contra el càncer. Utilitza el sistema immunològic del cos, ja sigui directa o indirectament, per, o bé, combatre el càncer o per disminuir els efectes secundaris que poden causar altres tractaments. Només actua contra les cèl·lules malignes i no sobre les sanes, per tant, hi ha menys efectes secundàries.

Actualment existeixen dos tipus de teràpies biològiques, els anticossos monoclonals i les vacunes.

- Anticossos monoclonals. Són substàncies obtingudes del laboratori que tenen com a objectiu atacar a la proteïna que es troba generant el creixement de les cèl·lules canceroses.
- Vacunes. Aquestes vacunes intentant tractar el càncer ensenyant a les defenses del cos a identificar les cèl·lules malignes i atacar-les.

8.5.4 Transplantament de la medul·la òssia, sang perifèrica o sang de cordó umbilical

Només es pot aplicar en determinats pacients. La medul·la del malalt és destruïda degut a l'administració de dosis de medicaments elevades, i és reemplaçada per una de sana, ja sigui del propi malalt, o d'un donant.

9. LEUCÈMIA MIELOIDE AGUDA

La leucèmia mieloide aguda (LMA) també coneguda com a leucèmia mieloblàstica aguda, és el tipus més comú de leucèmia aguda en adults, tot i que a vegades es pot observar en nens. La medul·la òssia en condicions normals produeix mieloblasts, després aquests maduren i es converteixen en granulòcits, que són cèl·lules encarregades de defensar l'organisme contra les

infeccions, però en la LMA, els mieloblasts abunden de forma anormal i s'apropien de la medul·la òssia i s'interposen a la producció de cèl·lules normals de la sang infiltrant teixits extramedul·lars.

A vegades la LMA és el final de moltes altres malalties com les síndromes mielodisplàstiques o les síndromes mieloproliferatives cròniques. És molt present en persones que presenten alteracions cromosòmiques com la síndrome de Down o l'Anèmia de Fanconi. Després d'haver rebut quimioteràpia i/o radioteràpia per tractar una altra neoplàsia, sovint apareix la leucèmia mieloide aguda anomenada secundària.

9.1. Clínica

Hi ha una varietat de símptomes, com ara:

- El cansament, la debilitat i els marejos.
- Els hematomes i les hemorràgies nasals.
- La febre i les infeccions.
- L'increment dels ganglis, del fetge o de la melsa.

A més a més, també poden aparèixer simptomatologies que es poden experimentar més específicament en el sistema nerviós, com el mal de cap i els vòmits. També a la pell, on apareixen nòduls disseminats. Fins i tot a la mucositat, inflant-se les genives. Per últim, també es poden trobar símptomes a la visió, una visió més borrosa i es comença a pronunciar la ceguesa, entre altres.

9.2. Diagnòstic

A més a més dels estudis bàsics esmentats anteriorment que es realitzen en qualsevol leucèmia, els estudis citogenètics i moleculars són eines fonamentals per la classificació de la malaltia. Els estudis citogenètics, són estudis microbiològics de material genètic humà per identificar el càncer. Per dur a terme l'anàlisi, cal que hi hagi una conjugació dels cromosomes, dels quals després en un material tancat són visibles com dues cromàtides separades disposades al centre de la cèl·lula. Els estudis moleculars són capaços de detectar alteracions gèniques. Dependentment de les alteracions, el tractament quimioteràpic, serà diferent, amb menor o major sensibilitat.

També amb una punció lumbar per extreure el líquid cefaloraquidi⁸ i l'anàlisi posterior, ens permet saber si la malaltia s'ha estès pel sistema nerviós central. Al laboratori, sempre que es vulgui fer recerca d'una malaltia s'ha de seguir el següent ordre: hemograma, citologia, citometria de flux i proves addicionals.

9.3. Tractaments

Segons l'edat, l'estat i posteriorment la resposta al tractament, el seu tractament serà diferent, i es determinarà en cada cas.

En general apareixen dues fases de tractament: d'inducció a la remissió i la consolidació.

La primera fase, d'inducció a la remissió, es basa sempre en quimioteràpia intensiva. Aquesta es qualificarà com a remissió completa, quan s'eliminin les cèl·lules leucèmiques de la sang i de la medul·la òssia, i que per tant, es pugui tornar a produir de manera normal les altres cèl·lules sanguínies. Es considera que ha complert la remissió completa quan els blasts en la medul·la òssia és inferior al 5%, sol aconseguir-se després del primer cicle de tractament.

La següent fase, la de consolidació, es tracta d'eliminar per complet les cèl·lules leucèmiques residuals les quals en qualsevol moment podrien causar una recaiguda.

Existeixen tres tipus de tractaments després de la remissió:

- Quimioteràpia de consolidació
- Quimioteràpia de consolidació seguida de trasplantament autòleg (del mateix pacient)
- Quimioteràpia de consolidació seguida de trasplantament al·logènic (de donant compatible)

La primera opció és per a pacients amb un pronòstic escàs de risc i sense possibilitat de patir una recaiguda. No hi ha suficients proves com per només realitzar quimioteràpia. Les altres opcions de tractament estan dirigits a pacients amb un elevat risc de recaiguda i amb una edat inferior a 65 anys, ja que si es troba entre els 65-70, la decisió es pren en base de l'estat del pacient, és la realització d'un trasplantament de progenitors hematopoètics. Es tracta de destruir la medul·la del malalt perquè ocasiona cèl·lules malignes, mitjançant altes dosis de medicaments i radioteràpia i després reemplaçar-la per una de sana, precedida d'un donant o

⁸ Líquid cefaloraquidi: actua com a amortidor dels traumes al sistema nerviós.

pel propi malalt. Per últim si el pacient és de més de 70 anys, s'han d'adoptar estratègies terapèutiques diferents. Les més comunes són les quimioteràpies a baixes dosis o l'ocupació d'agents hipometil·lants, com la Decitabina, que fan retardar la progressió de la malaltia.

9.4. Pronòstic

El pronòstic dels pacients afectats de LMA varia segons l'edat. Si el pacient és d'edat avançada el seu pronòstic no sol ser favorable, perquè és molt probable que no aconseguixi la remissió completa, en canvi si es tracta d'un pacient jove amb un risc estàndard tenen fins a un 65-70% de curació, sempre i quan rebin un trasplantament al·logènic familiar o de donant no emparentat en primera remissió completa .

9.5. Subtipus

Segons l'OMS, la LMA, es classifica en base de l'alteració genètica causal o l'existència d'altres possibles factors causals, en sis grups:

LMA amb alteracions citogenètiques recurrents

- LMA amb la translocació
- LMA amb la inversió del cromosoma
- LA promielocítica amb translocació
- LMA amb translocació
- LMA amb translocació
- LMA amb inversió del cromosoma
- LMA (megacarioblàstica) amb translocació

LMA amb displàsia multi línia

- Secundàries a una síndrome mielodisplàstica o mieloproliferativa
- No secundàries

LMA relacionades amb tractaments previs (també anomenades LMA secundàries)

LMA relacionades amb la Síndrome de Down

Altres LMA

- LMA mínimament diferenciada
- LMA sense maduració
- LMA amb maduració
- Leucèmia aguda mielomonocítica
- Leucèmia aguda monoblàstica o monocítica
- Leucèmia aguda eritroide
- Leucèmia aguda megacarioblàstica
- Leucèmia aguda basofília
- Panmielosi aguda amb mielofibrosi
- Sarcoma mieloide

LA amb ambigüitat de línia

- LA indiferenciada
- LA bilineal
- LA bifenotípica

10. Síndromes mielodisplàstiques

Les síndromes mielodisplàstiques (SMD) són un grup de malalties de la medul·la òssia, la qual genera cèl·lules de forma anòmala que són detectades més tard per l'hemograma. El que caracteritza els SMD és la fallada de la medul·la per produir glòbuls malgrat tenir cèl·lules mare suficients, ja que solen presentar una xifra disminuïda d'algunes de les cèl·lules de la sang. En ells també s'hi presenten alteracions de mecanisme implicats a les SMD, com són les alteracions de l'ADN que afecten cromosomes, gens (mutacions) o la metilació (modificació de l'ADN que poden desactivar la funció d'un gen).

Aquesta malaltia és poc freqüent (1.500 casos anuals detectats) i està molt relacionada amb l'envelliment, tot i que, sol ser usual en pacients que hagin passat per quimioteràpia o inclús radioteràpia. Els signes d'una SMD inclouen dificultat per respirar i sensació de cansament constant.

Cal tenir en compte que quan parlem de SMD no ens estem referint a un tipus de leucèmia. La leucèmia és un càncer de la sang, en canvi, els SMD no són processos cancerígens en els seus principis, tot i que a vegades amb el temps poden arribar a convertir-se en leucèmies. Un pacient amb SMD presenta un dèficit de glòbuls, no un excés.

MARC PRÀCTIC

1. DISTRIBUCIÓ GEOGRÀFICA DE LA LMA

El Registre poblacional de Càncer de Girona, recull informació i analitza la distribució del càncer a les comarques de Girona i entre d'altres informacions, donen a conèixer les taxes d'incidència que més impacten a la nostra població. Ells m'han proporcionat un seguit de dades sobre la LMA (dades dels pacients entre 1994-2018 diagnosticats de leucèmia aguda, gènere, edat i localització geogràfica). Per analitzar les dades he utilitzat Microsoft Excel i el programa SPSS Statistics versió 27.

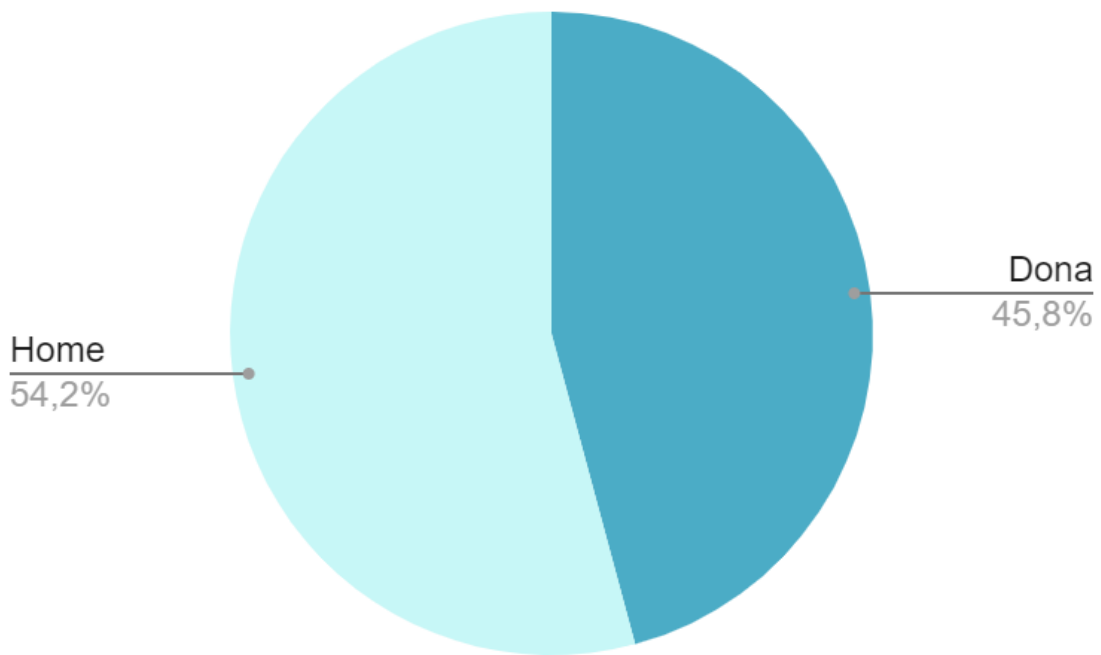
La segona part del marc pràctic es basarà en una anàlisi estadística dels casos de LMA que hi ha hagut a la província de Girona des de l'any 1994 fins al 2018. Fonamentalment s'analitzarà la incidència d'aquesta malaltia en el període d'estudi estratificant per gènere genètic, edat i distribució geogràfica.

1.1. Descripció de les dades

Des de l'any 1994 fins el 2018 a la província de Girona s'han detectat 609 casos de LMA. Tal com es mostra en els següents gràfics i en la taula 1, el 54,2% dels casos són homes; la comarca amb més freqüència és el Gironès (24,1%) seguida de La Selva (21,0%) i el Baix Empordà (21,0%) i les comarques amb menys freqüència són la Cerdanya (1,8%), el Ripollès (3,4%) i el Pla de l'Estany (4,4%).

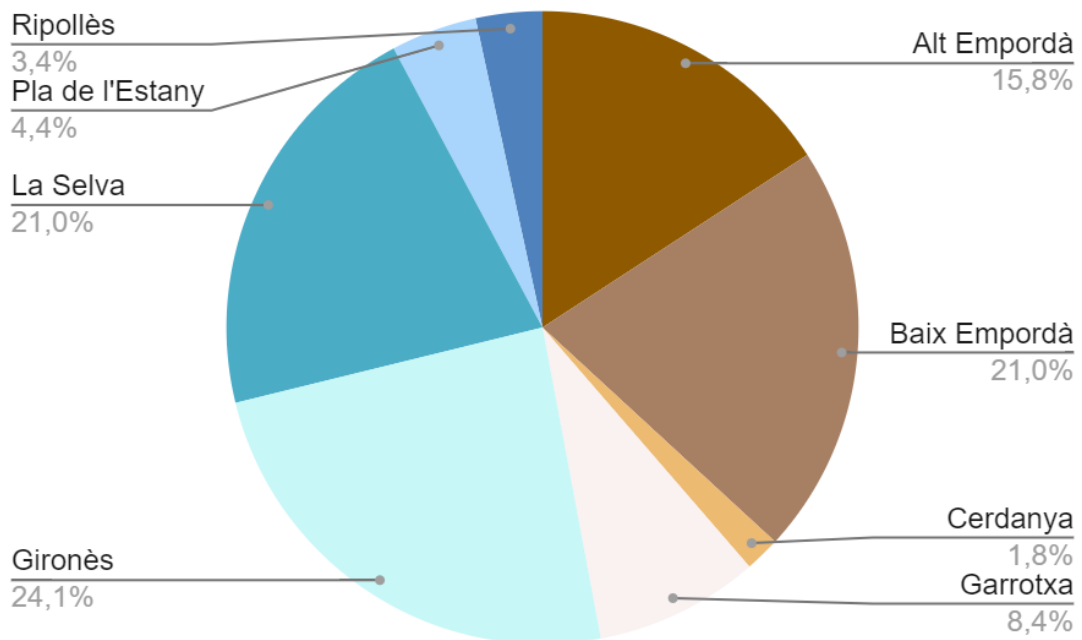
El 81,6% dels casos detectats, la LMA suposa l'únic càncer del pacient, mentre que en el 3,6% dels casos és el primer de més tumors i en el 14% el segon. L'edat mitjana són 63,70 anys i es mou en un rang que va des de 0 fins a 102 anys.

Gràfic 1. Percentatge de gènere genètic a la província entre 1994 fins el 2018.

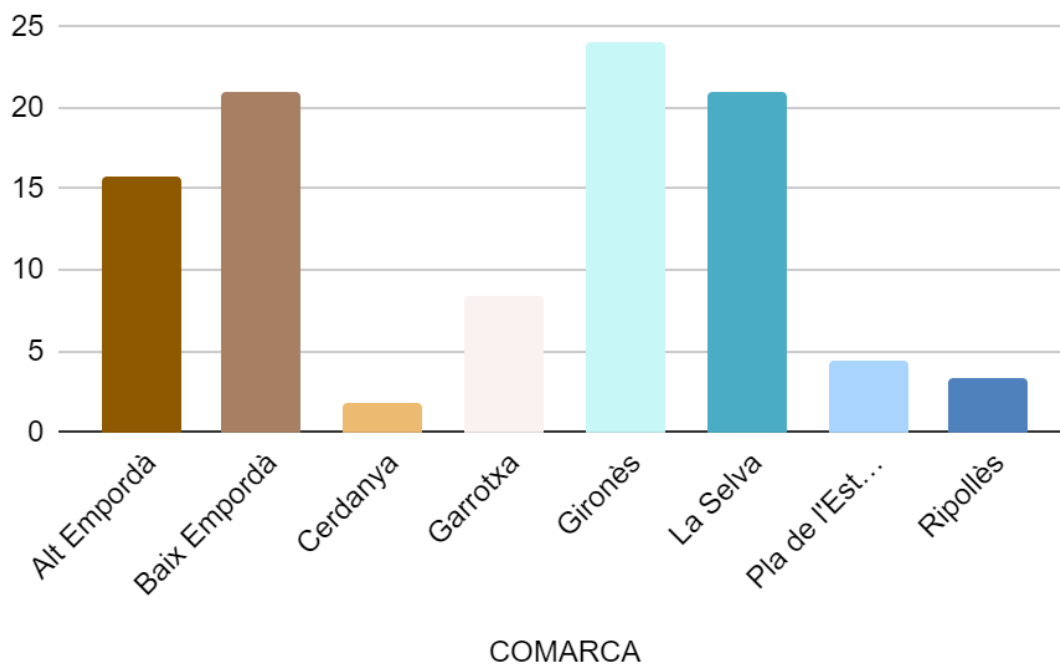


Font: elaboració pròpia

Gràfic 2 i 3. Distribució de casos de LMA per comarques en el període estudiat

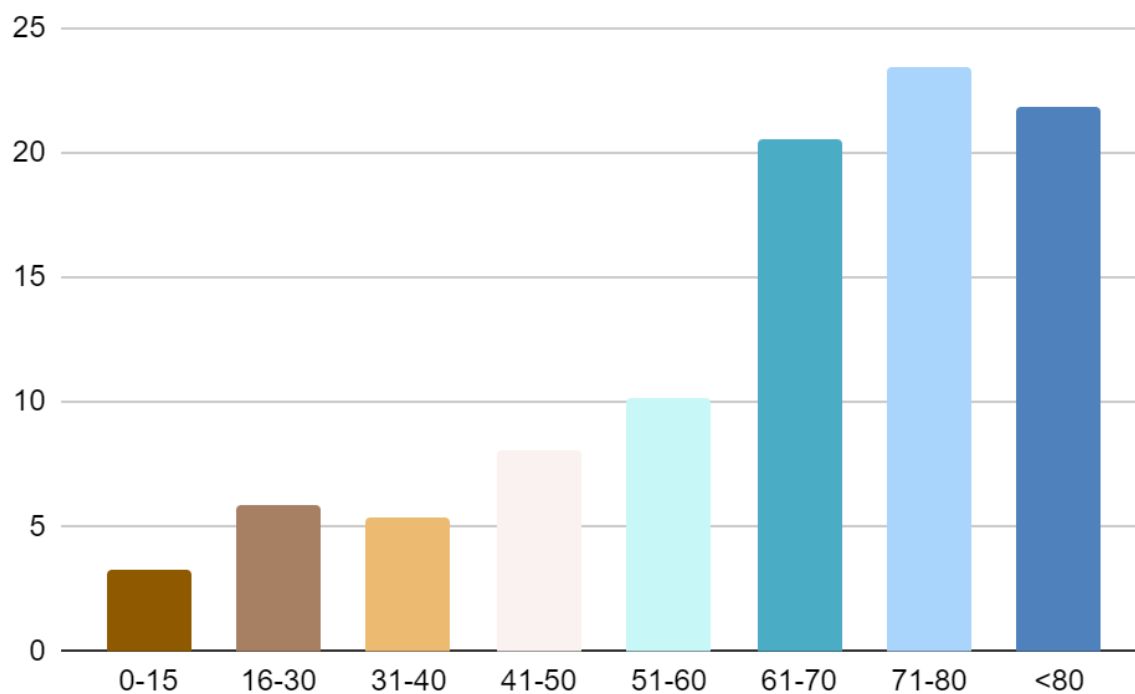


Font: elaboració pròpia.



Font: elaboració pròpia

Gràfic 4. Gràfic per grup d'edats en el període estudiat.



Font: elaboració pròpia

Taula 1.Descripció dades període 1994-2018

VARIABLE	FREQÜÈNCIA
Gènere genètic	
Home	330 (54,2%)
Dona	279 (45,8%)
Comarca	
Alt Empordà	96 (15,8%)
Baix Empordà	128 (21%)
Cerdanya	11 (1,8%)
Garrotxa	51 (8,4%)
Gironès	147 (24,1%)
La Selva	128 (21%)
Pla de l'Estany	27 (4,4%)
Ripollès	21 (3,4%)
Seqüència	
0	497 (81,6%)
1	22 (3,6%)
2	85 (14,0%)
3	4 (0,7%)
4	1 (0,2%)
Edat	
Mínim	0
Màxim	102
Mitjana	63,70
Desviació estàndard	20,53

Font: elaboració pròpia

A la taula 2 es pot veure com la LMA és més freqüent en dones en les comarques de l'Alt Empordà (49,0%), el Gironès (46,9%) i La Selva (49,2%), doncs els respectius percentatges són més alts que el percentatge de dones amb LMA a la mostra que és del 45,8%. En la resta de comarques destaquen els casos en homes.

Per altra banda, les comarques que presenten una edat mitjana superior a la mitjana de la mostra (63,70), són l'Alt Empordà (65,86), la Garrotxa (70,94), el Pla de l'Estany (65,00) i el Ripollès (70,14).

Taula 2. Descripció dades gènere genètic i edat segons comarques

	Dona	Home	Edat mitjana(sd)
Alt Empordà	49,0%	51,0%	65,86(19,50)
Baix Empordà	43,8%	56,3%	63,94 (19,54)
Cerdanya	36,4%	63,6%	60,64 (25,66)
Garrotxa	39,2%	60,8%	70,94 (18,74)
Gironès	46,9%	53,1%	62,27 (20,52)
La Selva	49,2%	50,8%	59,55 (22,49)
Pla de l'Estany	40,7%	59,3%	65,00 (21,76)
Ripollès	42,9%	57,1%	70,14 (14,25)
Total	45,8%	54,2%	63,70 (20,53)

Font: elaboració pròpia

1.2. Anàlisi de la incidència de LMA

Un dels indicadors més utilitzats per analitzar la presència d'una malaltia és la incidència, que es defineix com al nombre de casos nous d'una malaltia en una població determinada i en un període determinat.

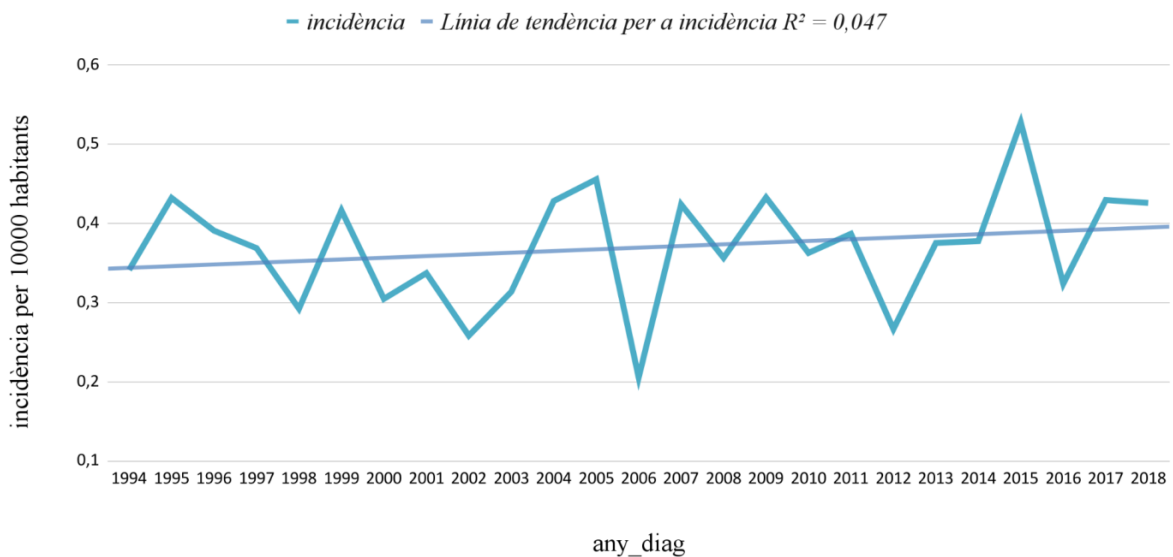
Amb les dades que m'han facilitat el Registre de Càncer de Girona, he començat calculant aquest indicador. Per tal d'aconseguir-ho he hagut de buscar el nombre d'habitants de la

província de Girona en el període d'estudi així com la població per gènere genètic i per comarques. Aquesta informació s'ha trobat a la pàgina web de l'Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT).

En el gràfic 5, he representat la incidència anual de forma global per a tota la província, juntament amb la línia de tendència des de l'any 1994 fins el 2018. Puc observar que la taxa d'incidència més baixa es troba a l'any 2006 amb un valor de 0,21 casos/10000 hab., i la més alta en l'any 2015 amb els seu respectiu valor de 0,32 casos/10000 hab.

Respecte la línia de tendència, s'observa un lleuger augment de la taxa d'incidència al llarg del període d'estudi.

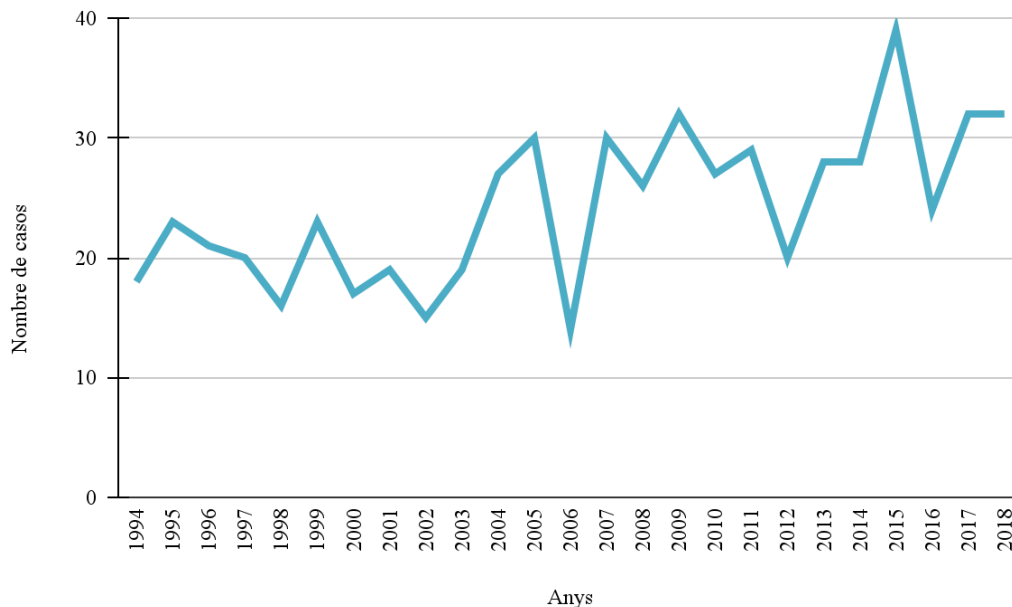
Gràfic 5. Tendència taxa d'incidència del 1994-2018



Font: elaboració pròpia

En el gràfic 6 es mostra l'evolució del nombre de casos bruts al llarg de tot el període d'estudi observant un comportament molt similar a l'esmentat per la incidència.

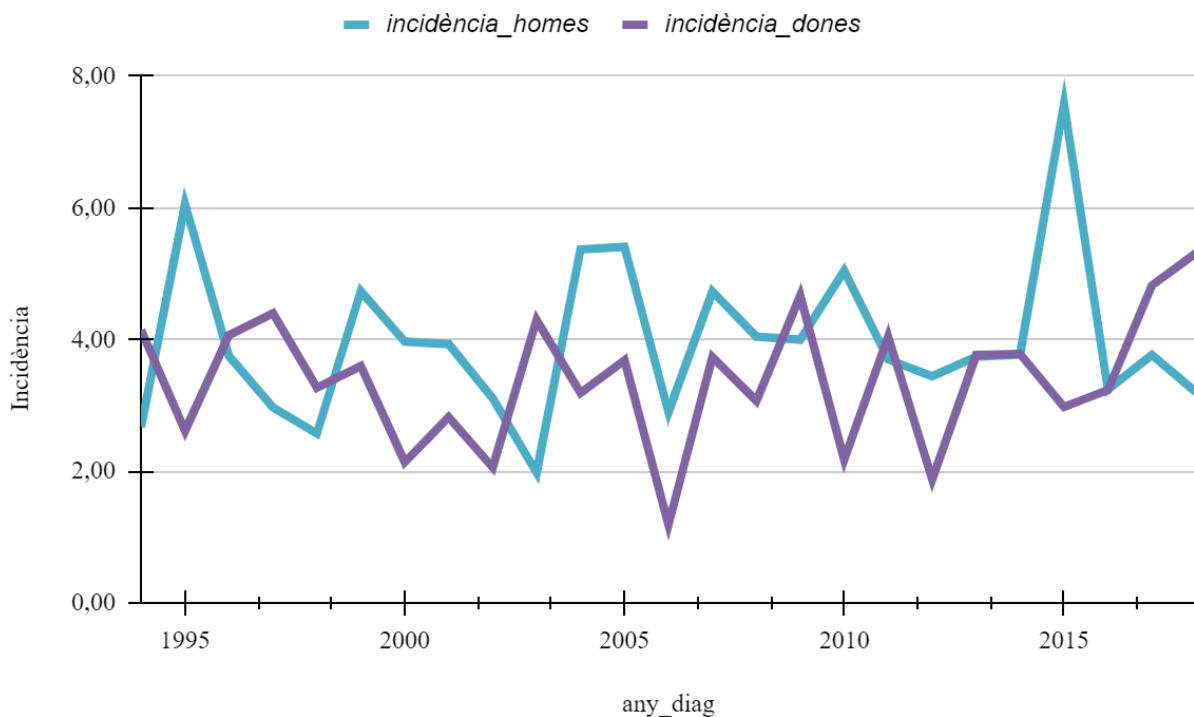
Gràfic 6. Nombre de casos per any



Font elaboració pròpia

En el gràfic 7, es mostren les taxes d'incidència per homes i dones. Observo que en la major part del període, la taxa d'incidència dels homes es troba per sobre de la de les dones. Si ens fixem amb la taxa d'incidència dels homes, veiem com a l'any 1995 apareix un primer pic amb un valor de 6,05 casos/10000 hab., seguidament es troba en descens i a l'any 2004, apareix el valor més baix en el cas dels homes. Cal destacar també que hi ha un segon pic, i a més hi trobem el valor més alt, tant si ens fixem amb la taxa d'incidència dels homes com a la de les dones, l'any 2015 amb 7,58 casos/10000 hab. En canvi, en la de les dones veiem com es manté sempre per sota la dels homes i cal destacar que és en aquesta taxa d'incidència on es troba el valor més baix de la gràfica, l'any 2006 amb un valor de 2,90 casos/10000 hab. Finalment destacar que els últims anys del període estudiat la taxa d'incidència en les dones mostra una tendència a augmentar, mentre que en els homes la tendència es manté constant.

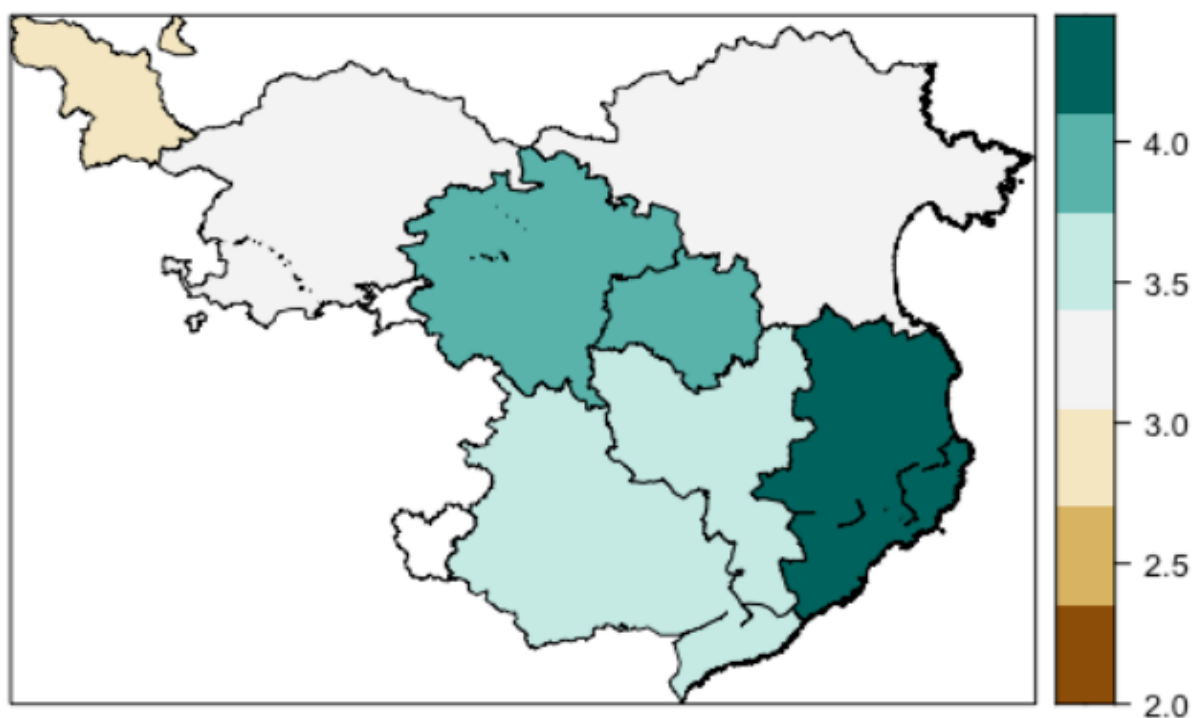
Gràfic 7. Taxa d'incidència segons gènere genètic



Font: elaboració pròpia

A la figura 1 es mostra el mapa de la distribució de la taxa d'incidència global per tot el període d'estudi a la província de Girona segons les diferents comarques. Conté una llegenda, la qual ens ajuda en la seva interpretació, així es veu com la comarca amb una incidència més alta en el període 1994-2018 és el Baix Empordà de color verd fosc, seguit per el Pla de l'Estany i la Garrotxa d'un verd més clar. En canvi, la comarca amb una taxa més baixa és la Cerdanya i la segueixen l'Alt Empordà i el Ripollès representat de color blanc.

Figura 1. Mapa distribució geogràfica de la taxa mitjana d'incidència a la província de Girona. Elaboració pròpia.



RESULTATS

En el període d'estudi s'han trobat més casos de LMA en homes que en dones, en persones d'edat més avançada, en les comarques del Gironès, el Baix Empordà i la Selva i en la majoria dels casos es tractava del primer tumor detecta.

Respecte a la taxa d'incidència, el punt amb una taxa més alta es troba l'any 2015 i amb una taxa més baixa el 2006; i gairebé en tot el període, els homes presenten una incidència superior a les dones.

Geogràficament s'ha trobat que les comarques amb major incidència de LMA són el Baix Empordà, Pla de l'Estany i Garrotxa, però no coincideixen amb les comarques que tenen més casos que són el Gironès, La Selva i el Baix Empordà, això és degut a la població. Aquesta dada s'ha de tenir en compte ja que una comarca amb més habitants normalment tendirà a tenir més casos de LMA.

2. DIAGNÒSTIC EN UN LABORATORI CLÍNIC

En la segona part de la marc pràctic exposaré la meva experiència en l'estada que vaig fer en el laboratori de l'Hospital Sta Caterina. Començaré mostrant l'anàlisi de diferents casos clínics per seguir parlant del diagnòstic de diferents malalties i finalment enllestir el treball un cas especial.

2.1. Casos clínics

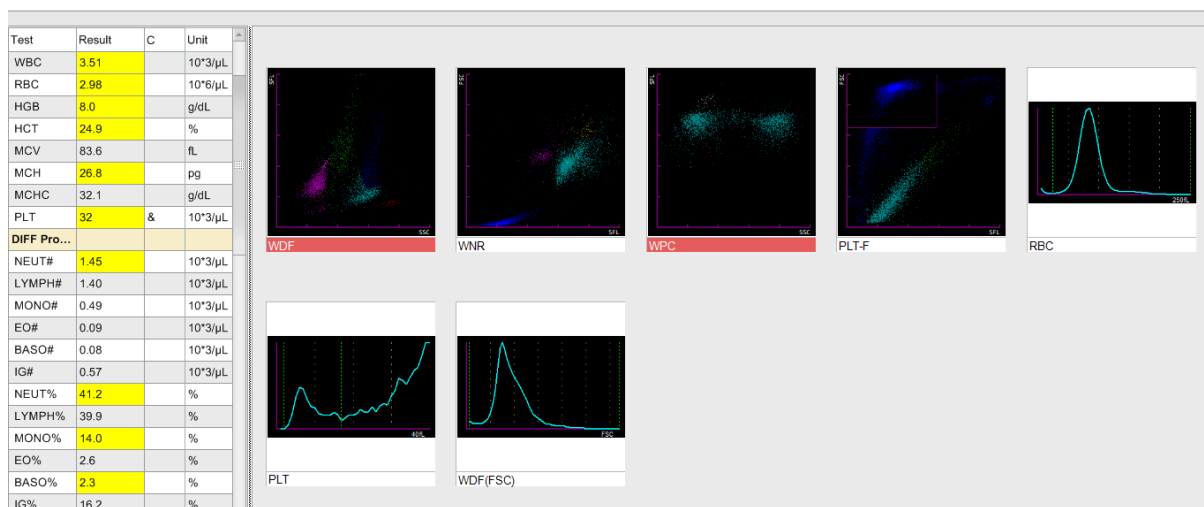
Els dies que he estat al laboratori, he pogut veure i analitzar detalladament un seguit de casos de LMA i veure si tenien algun tipus d'alteració i finalment arribar a una conclusió del que podria patir cada pacient.

Tal com s'ha comentat en la part teòrica, els resultats d'un hemograma es divideixen en dues parts; tenim els valors quantitativs, que són totes les alteracions amb xifres i es veu el valor que presenta d'aquella alteració el pacient, i per l'altra part els qualitativs, que són un seguit d'esquemes que complementen als resultats, doncs si aquests presenten valors alterats, però de no gaire importància, però després ens els qualitativs mostren esquemes contradictoris al que hauria de ser pels seus respectius valors, s'actuarà de diferent manera.

A continuació es presenten alguns exemples dels diferents casos analitzats:

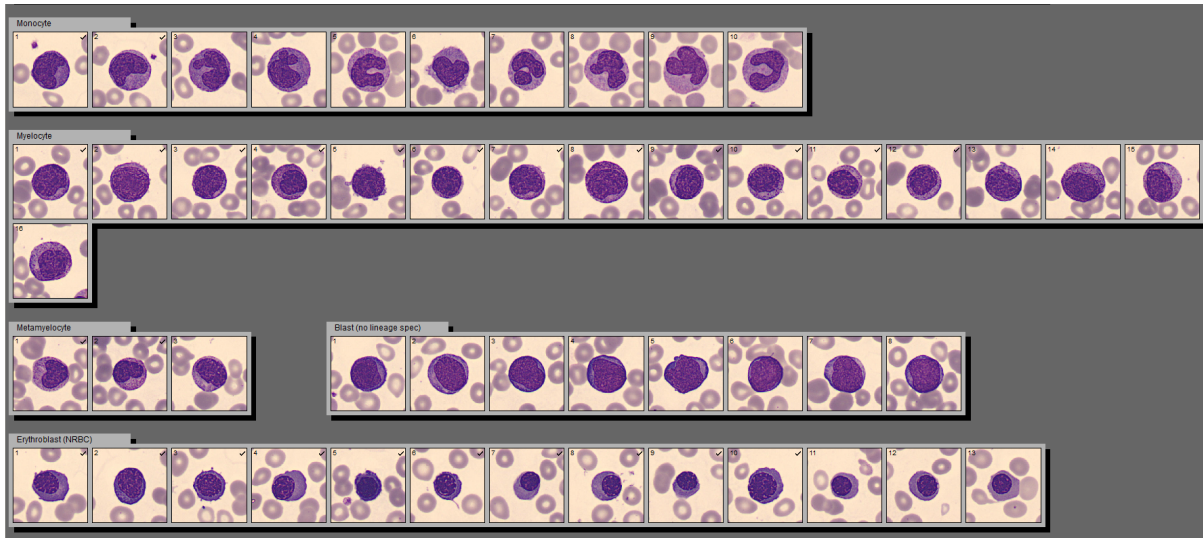
Cas 1

Pacient amb malaltia hematològica. Home de 72 anys.



Imatge 19: Resultats d'un hemograma patològic, on es veuen els valors quantitativs i qualitativs. A la part quantitativa, els valors que estan en groc són aquells que estan alterats. (font pròpia).

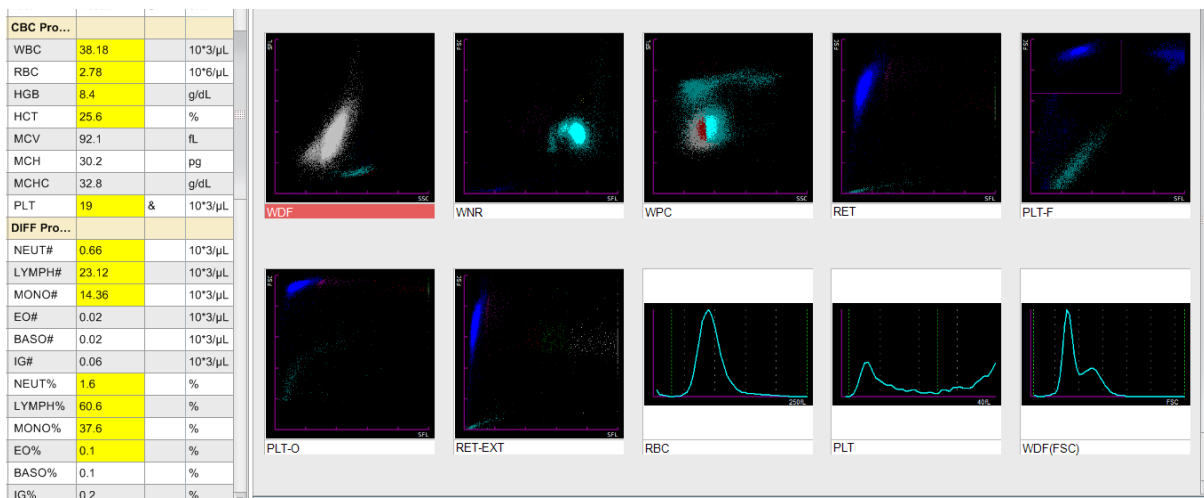
L'hemograma mostra alteracions en la sèrie vermella, ja que el recompte de glòbuls vermells té un nivell més baix i, per tant, la sang del pacient també presenta nivells d'hemoglobina baixos així com el volum que ocupen les hematies en el volum sanguini. També s'observen alteracions en la sèrie blanca, on el recompte de glòbuls blancs es troba alterat tanmateix els nivells de neutròfils, monòcits i basòfils. Per tant, presenta neutropènia (nivell de neutròfils baix), monocitosis (nivell alt de monòcits) i basofilia (nivell alt de basòfils). Per últim també presenta trombopènia ja que té poques plaquetes.



Imatge 20: Destaca la presència de cèl·lules de morfologia immadura (blastes mieloides; eritroblasts). (font pròpia)

Cas 2

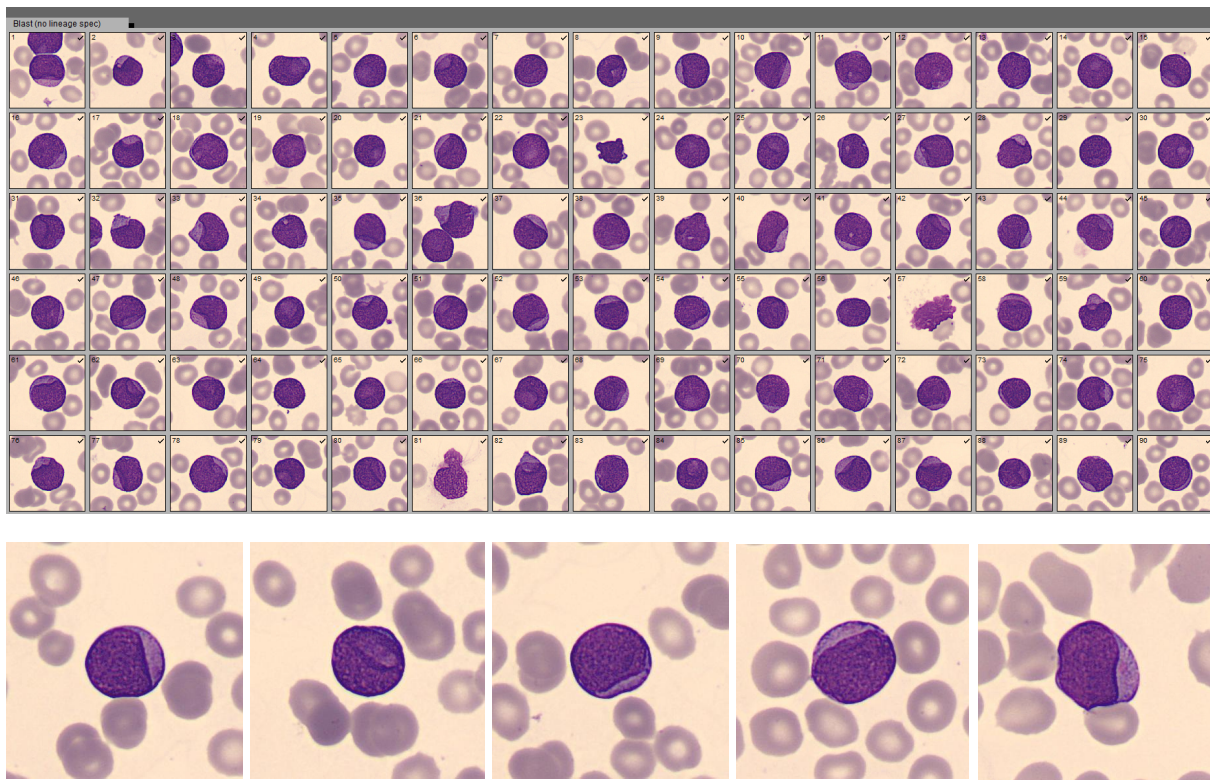
Pacient amb malaltia hematològica (leucèmia aguda). Dona de 62 anys.



Imatge 21: Resultats d'un hemograma patològic, on es veuen els valors quantitatius i qualitius. A la part quantitativa, els valors que estan en groc són aquells que estan alterats. (font pròpia).

En aquest cas tant el recompte de glòbuls blancs com el de glòbuls vermells és baix, així també l'hemoglobina, l'hematòcrit i el nivell de les plaquetes, per tant, presenta trombopènia.

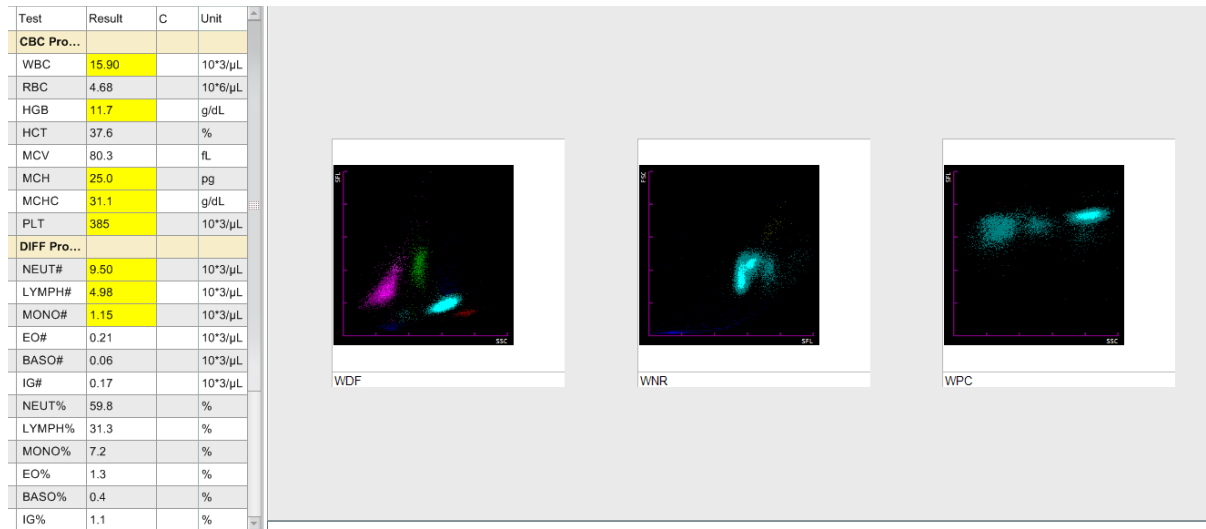
També presenta neutropènia, perquè veiem com està molt per sota dels nivells ideals i té els limfòcits i monòcits molt alterats, per tant, veiem limfocitosi (nivell de limfòcits per sobre) i monocitosi.



Imatge 22: Conjunt d'imatges, on cal destacar que predomina (80%) de cèl·lules de morfologia immadura corresponent a Blastes Mieloides. (font pròpia)

Cas 3

Pacient dona de 23 anys amb fatiga i caiguda de cabell. Anèmia per dèficit de Ferro.

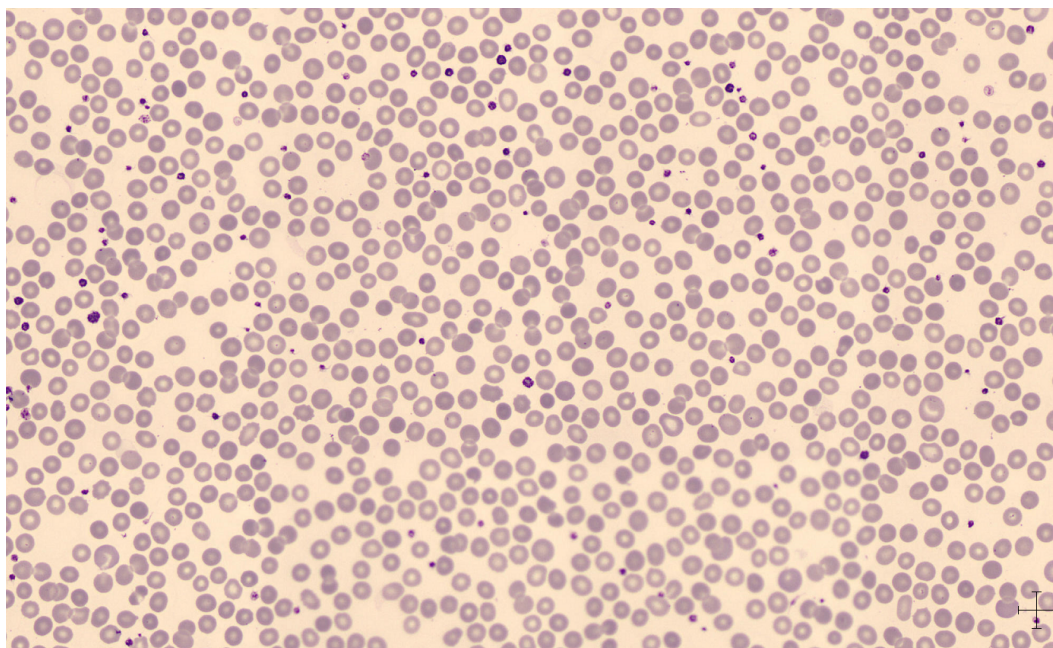


Imatge 23: Resultats d'un hemograma patològic, on es veuen els valors quantitius i qualitius. A la part quantitativa, els valors que estan en groc són aquells que estan alterats. (font pròpia).

Aquest hemograma ens dona com a resultat que té el recompte de glòbuls blancs alterats, i presenta neutrofilia (nivell de neutròfils alt), monocitosi i limfocitosi.

A part d'aquestes alteracions també trobem que tant el nivell d'hemoglobina, com el valor mitjà del contingut de la hemoglobina que té cada hematia (MCH) i la concentració mitjana d'hemoglobina en un volum determinat de hematies (MCHC) es troba alterat.

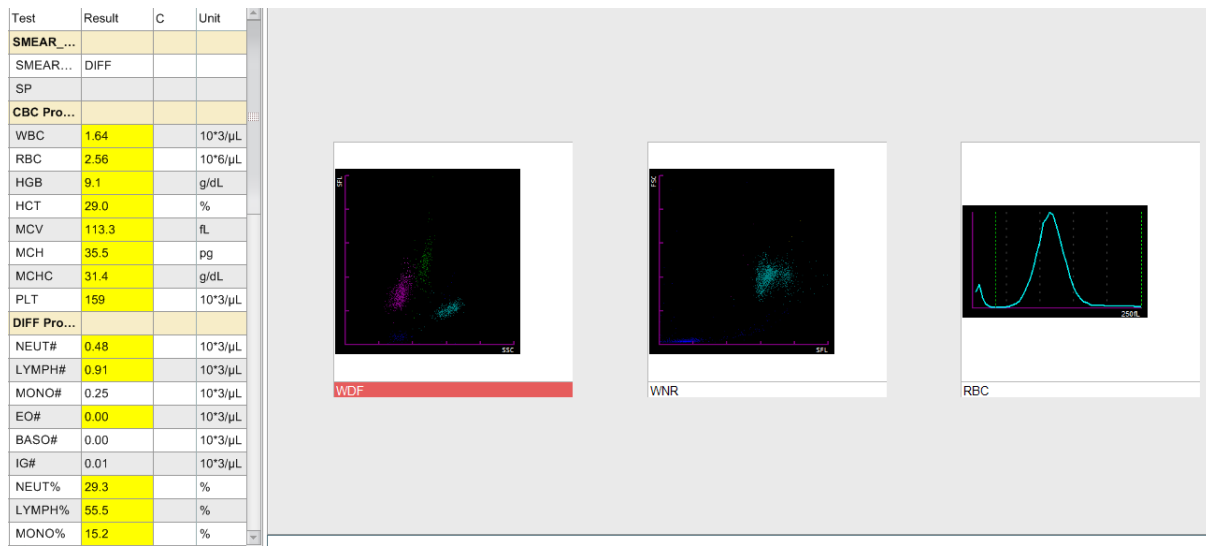
Per últim, també té un nombre de plaquetes alterat.



Imatge 24: Hematies (glòbuls vermells) de diferent forma i mida (anisopoikilocytosis). Heterogeneïtat de la població eritroide característica de Ferropenia. (font pròpia)

Cas 4

Pacient dona de 83 anys amb tractament Quimioteràpia. Pancitopenia (disminució de totes les poblacions cel·lulars, probablement per toxicitat del tractament farmacològic).



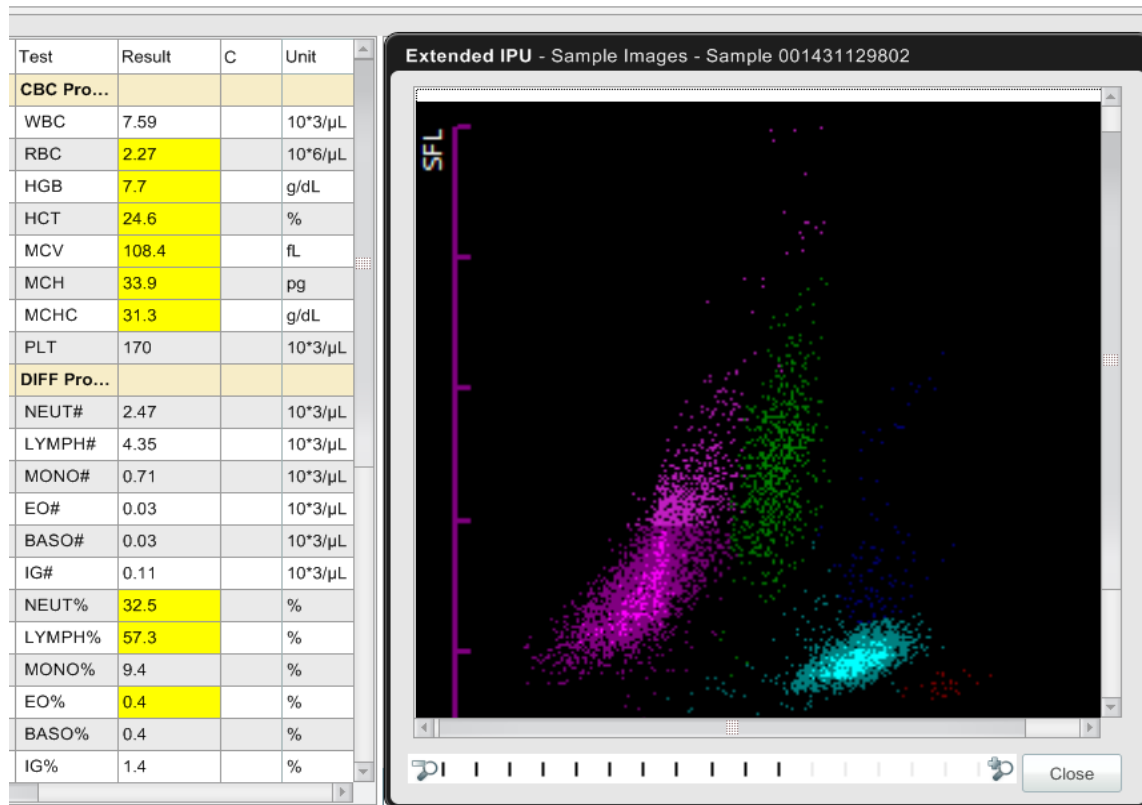
Imatge 25: Resultats d'un hemograma patològic, on es veuen els valors quantitius i qualitius. A la part quantitativa, els valors que estan en groc són aquells que estan alterats. (font pròpia).

Primer de tot veiem que és un pacient amb Quimioteràpia, això és una primera crida a que els resultats estaran alterats. Veiem que tant el recompte de glòbuls blancs com el de glòbuls vermells es troba molt per sota el nivell ideal, així també l'hemoglobina, el volum que ocupen els hematies en el volum de sang total, el valor mitjà del volum dels hematies (VCM), el valor mitjà del contingut de la hemoglobina que té cada hematies, la concentració mitjana d'hemoglobina en un volum determinat de hematies i les plaquetes.

Presenta neutropènia i els seus nivells de limfòcits i monòcits es troba per sota també.

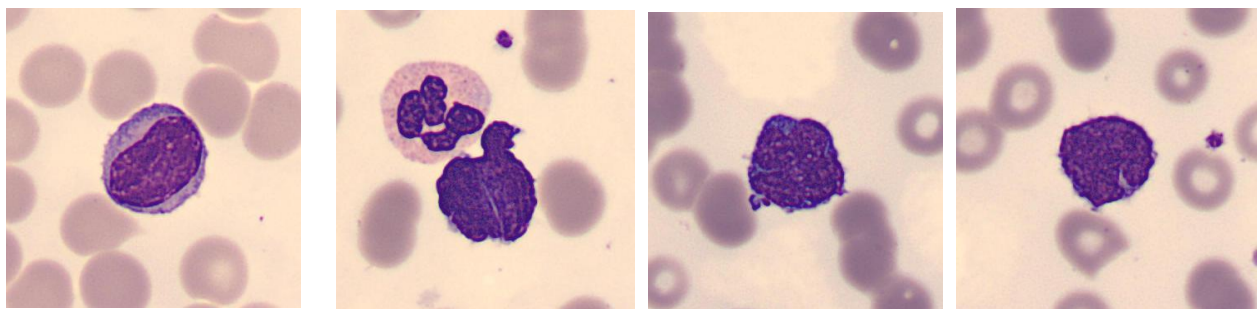
Cal destacar que si aquest resultats es donessin en una persona que no ha experimentat cap Quimioteràpia serien uns valors molt preocupants.

Cas 5



Imatge 26: Resultats d'un hemograma patològic, on es veuen els valors quantitius i qualitius. A la part quantitativa, els valors que estan en groc són aquells que estan alterats. (font pròpia).

Cas “en directe”: hemograma amb anèmia, on no apareix cap més alteració. Al facultatiu del laboratori li crida l'atenció la població de color rosa (limfòcits); hauria de ser rodona i homogènia i per contra té com una línia que separa la població en dues parts. Es considera alteració qualitativa i malgrat no té cap paràmetre numèric alterat es mira al microscopi òptic.



Imatge 27: **NORMAL**
(font pròpia)

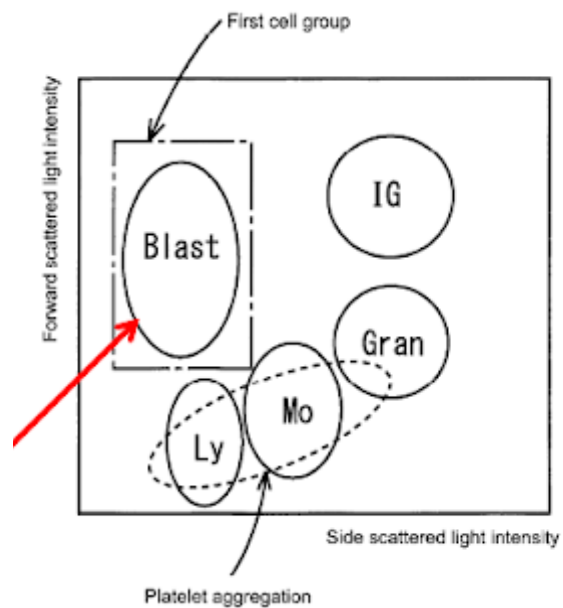
LIMFÒCITS DEL PACIENT

La primera imatge seria un limfòcit de mida petita i el citoplasma és escàs hialí, en canvi, les altres tres fotografies podem veure com els limfòcits del pacient són de mida mitjana, amb molt poc citoplasma, amb nucli “partit” en dos i té una coloració molt blava (basòfila). La morfologia és suggestiva de procés neoplàsic maligne. S’han de fer les proves diagnòstiques de forma preferent.

2.2. Diagnòstic de malalties a laboratori.

Al realitzar un hemograma ens hem de fixar en diferents “coses”, primer de tot en el gènere i l’edat del pacient, ja que com observem més endavant quan apareix alguna alteració en alguna de les tres sèries, veiem que no és el mateix si es tracta d’un home o d’una dona i el mateix amb l’edat. Ens hem de fixar si aquest pacient presenta antecedents patològics i també d’on prové i el moment de la seva mostra de sang.

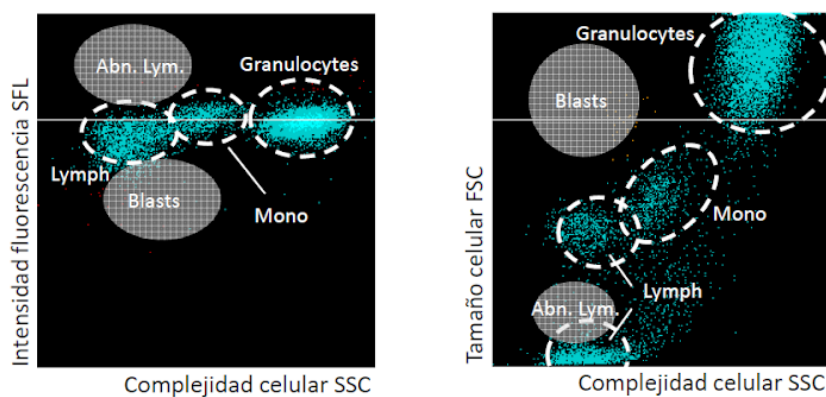
Al realitzar aquesta prova s’espera observar totes les cèl·lules col·locades correctament tal com es mostra a la imatge 28.



Imatge 28. La posició correcta de cada cèl·lula.

Font: Enviada per la Dra. Maite Serrando.

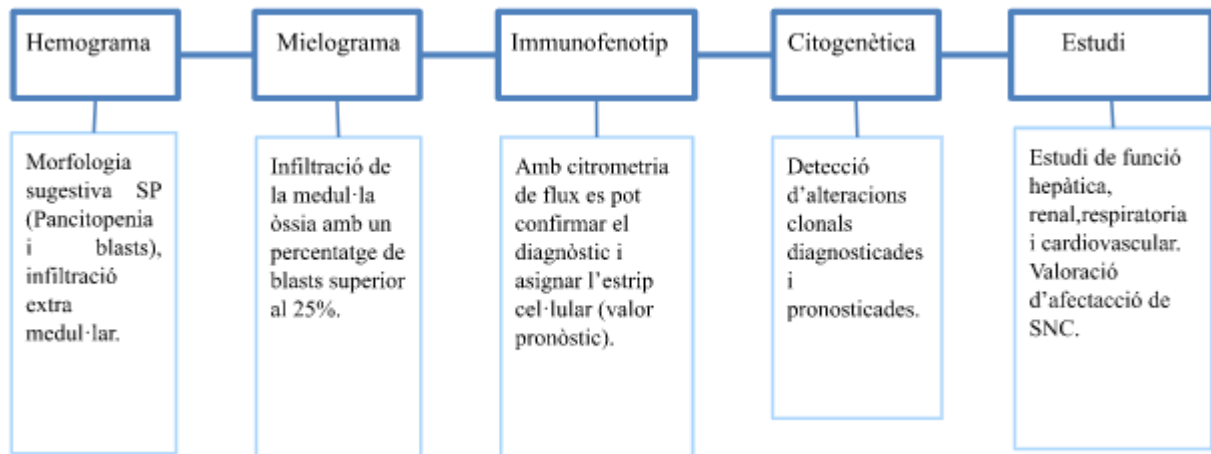
En canvi, a la imatge 29 es mostren exemples d’esquemes incorrectes



Imatge 29. Esquemes els quals segueixen per detectar cèl·lules immadures.

Font: Enviada per la Dra. Maite Serrando.

Ara bé, si ens centrem en el diagnòstic de leucèmia aguda, trobem un ordre a seguir:



Durant aquest dies al laboratori, sobretot el que he vist amb detall han sigut proves d'hemograma, però també la tècnica d'immunofenotip. Aquesta és una tècnica que s'ha tornat indispensable pel diagnòstic aquests últims anys. L'immunofenotip per citometria de flux es realitza a les cèl·lules per determinar la presència i quantificar l'expressió d'antígens. Per fer-ho s'utilitza anticossos monoclonals fluorescents de diferents colors, que marquen els antígens de la membrana plasmàtica.



Imatge 30. Imatge de tots els marcadors utilitzats (font pròpia)

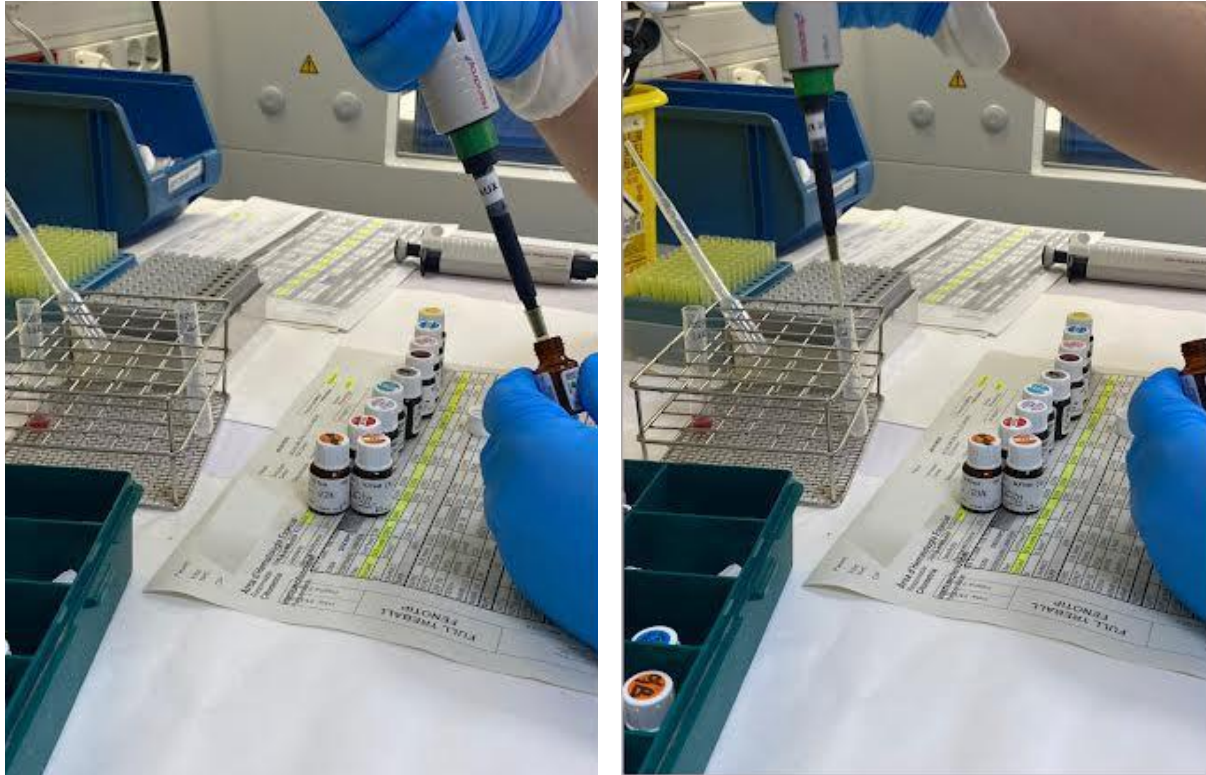
L'hemograma consta del citòmetre de flux, però és diferent del que estem parlant, ja que utilitza anticossos policlonals que són menys específics, en canvi, l'immunofenotip és més complex gràcies a que utilitza anticossos monoclonals. Les cèl·lules estan alineades per un flux, de manera que passen d'una en una a gran velocitat per un punt d'il·luminació, creant interferències en la dispersió de la llum amb múltiples fluorescències, i més tard arriba la informació al sistema informàtic. Segons les cèl·lules que es vulguin estudiar s'haurà d'aprofundir en els marcadors que interessin.



Imatge 31. Marcadors necessaris per diagnosticar la malaltia del pacient. (font pròpia)

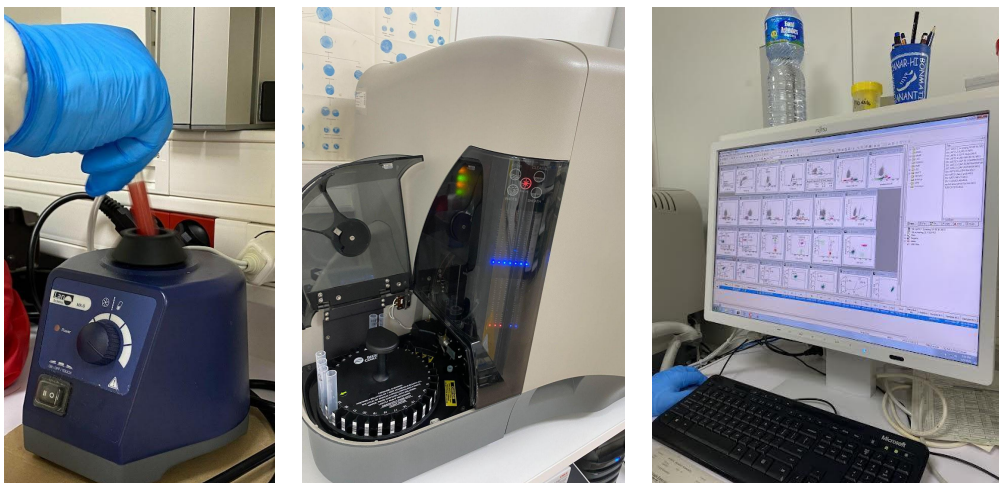
Per realitzar aquesta prova hem agafat una mostra de sang completa, amb tots els components, però l'hem hemolitzat amb una solució salina per a eliminar els eritròcits i les plaquetes i deixar únicament els leucòcits. L'hemòlisi és la desintegració dels eritròcits, ja que si es trenquen ja no seran detectats com a cèl·lules. D'aquesta manera els eritròcits trencats i les plaquetes, molt petites, no dificulten l'estudi dels leucòcits per part del citòmetre. Passaran a formar part de la substància on es trobin els leucòcits, sense influir en els resultats.

Segons la malaltia de cada pacient s'afegeixen els marcadors necessaris, però el primer marcador que s'hi insereix és el CD45, específic pels leucòcits, per a comprovar si n'hi ha. Si aquests són presents, és després quan afegirem els marcadors determinats per a estudiar la malaltia. Agafem 5 μ L de monoclonal i ho posem en un tub d'assaig i agafem 100 μ L de sang del pacient i ho introduïm al tub el qual està el monoclonal (imatge 32).



Imatges 32. Veiem com amb la pipeta extraiem el marcador (primera imatge) i l'aboquem a un tub d'assaig marcat amb el número de la mostra de sang i la tècnica que utilitzarà (imatge segona). (font pròpia)

Un cop hem introduït tots els marcadors necessaris, posarem la mostra a agitar i després la deixarem reposar 15 minuts a la foscor per tal que els marcadors tinguin temps d'enganxar-se als epítops dels antígens. L'introduïm al citòmetre i, en darrer lloc, s'interpretaran els resultats a l'ordinador (imatges 33).



Imatge 33. Procés des de que s'agita la mostra (primera imatge), fins que es deixa reposar i l'introduïm al citòmetre (imatge central) i apareixen les gràfiques a l'ordinador on veiem cada cèl·lula (última imatge). (font pròpia)

RESULTATS

En la interpretació dels hemogrames en pacients, com a conclusions puc veure quan un hemograma no estar en ordre, i, per tant, detectar que aquella persona no estar sana. L'hemograma és una de les proves més importants perquè ens marca que alguna cosa no estar bé i, doncs, ens fixarem en els gràfics. En els diferents casos que trobem en el treball, es veu com els cinc pacients no tenen ben definits els cinc colors dels leucòcits, però si ens fixem en el cas 2, dona de 62 anys amb leucèmia aguda, en els seus gràfics hi apareixen intensitats grises que són les cèl·lules immadures. Pateix una leucèmia aguda perquè té més del 20% de blasts, el nivell d'hemoglobina és baix i, en canvi, els leucòcits són alts.

Després de realitzar l'hemograma, però, passarem a observar-ho a un microscopi òptic amb el qual veiem cada tipus de blast que ens durà a un tipus de leucèmia.

2.3. Un cas especial

L'últim apartat va dedicat al meu avi, l'avi Pitu que ha sigut la meva motivació durant tot el treball. Per mi va ser un cas molt especial, però per els coneixements que he anat adquirint he pogut veure que també va ser un cas especial a nivell clínic ja que no sol ser gaire freqüent.

Durant l'estiu del 2016 a l'edat de 66 anys, després de molts dies de trobar-se cansat, l'avi es va dirigir al Centre d'Atenció Primària, on després d'extreure-li una mostra de sang i realitzar-li un hemograma li van confirmar que presentava anèmia. L'anèmia es desenvolupa quan la concentració d'hemoglobina disponible a la sang produeix que els glòbuls vermells sans en transportin menys, i per tant, el cos no obté una quantitat suficient de sang rica en oxigen. D'aquí que els pacients es trobin cansats (astènia). El cas del meu avi combinava a més una mida massa gran dels glòbuls vermells cosa que va fer sospitar d'una anèmia secundària pel que es deriva a una consulta especialitzada.

L'octubre del mateix any l'avi entra a una consulta d'hematologia i li realitzen un altre hemograma on malauradament apareix que l'anèmia és refractària (anèmia que no millora ni es resol amb cap tractament), i per tant, s'havia convertit en una possible síndrome mielodisplàsica (SMD, que es confirma amb un aspirat de moll d'os). Aquestes síndromes són molt freqüents que en el llarg del temps es transformin en leucèmia, i és per això que l'avi durant molts mesos va haver d'estar en constant contacte amb grans especialistes. El març del 2017, gràcies als estudis citogenètics que es realitzen al laboratori, es va observar com en certs cromosomes hi havia algun canvi i, per tant, això volia dir que ja no es tractava d'una síndrome, sinó d'una leucèmia, en específic la leucèmia mieloide aguda, ja que en sang perifèrica els blasts eren inferiors al 20%. Aquest canvi de SMD a LAM es habitual donada l'agressivitat de les displàsies per bé que no es massa comú que evolucionin amb aquesta celeritat. Aquestes transformacions son extremadament agressives i de molt mal pronòstic.

Malauradament un mes més tard, el 12 d'abril del 2017 amb 67 anys, l'avi Pitu ens va deixar.

CONCLUSIÓ

Un cop finalitzades les dues parts del meu treball, passo a exposar les conclusions finals.

Com a **PRIMERA CONCLUSIÓ** amb tots els gràfics i paràmetres que exposa el treball puc dir que la leucèmia mieloide aguda és més comuna en homes tant si parlem de nombre de casos com de taxa d'incidència.

Com a **SEGONA CONCLUSIÓ** puc dir que la leucèmia mieloide aguda agrupa a pacients de diferents edats, com puc veure entre el període estudiat i engloba des de nadons de mesos fins a pacients amb 102 anys, però, tot i això, és una malaltia més comuna en pacients d'edat avançada. Cal destacar que amb aquesta segona conclusió puc verificar la meva segona hipòtesi, que deia que hi ha més incidència de la leucèmia mieloide aguda en edats més avançades.

Puc dir doncs com a **TERCERA CONCLUSIÓ** que el diagnòstic de casos de leucèmia mieloide aguda ha augmentat al llarg dels anys estudiats, això podria ser degut al fet que el món de la ciència i així doncs la medicina, però, concretament el diagnòstic i el tractament de malalties ha evolucionat i continuarà evolucionant gràcies a diferents avenços tecnològics i, per tant, han facilitat la manera de confirmar malalties presents en els pacients. Així doncs, puc verificar la meva primera hipòtesi que deia que els casos diagnosticats de leucèmia mieloide aguda han incrementat aquests últims anys.

Així doncs, puc concloure com a **QUARTA CONCLUSIÓ** que quan en l'hemograma d'un pacient no podem diferenciar els 5 colors sabem que en aquell pacient li passa alguna cosa, així que tot seguit haurem de mirar al microscopi per saber si aquell pacient estar patint una malaltia o una infecció.

Puc dir doncs, com a **CINQUENA CONCLUSIÓ** que amb un microscopi quan veiem que a la mostra hi ha la presència de blasts es tractarà d'una leucèmia, però depèn del tipus de blasts serà un tipus de leucèmia o un altre, i, per tant, el seu tractament serà diferent.

Pel que fa als objectius establerts a l'inici del treball, comencem parlant dels teòrics:

El primer objectiu era conèixer els diferents subtipus de la leucèmia mieloide aguda, el qual he pogut assolir satisfactòriament. La informació es troba en el marc teòric, on exposo de forma numerada la classificació de l'OMS.

El segon objectiu era comparar els tractaments a aplicar en cada cas, aquest també l'he pogut assolir de manera teòrica. La informació es troba al marc teòric, on explico els diferents tractaments que pot rebre la leucèmia, i en específic, més endavant explico el tractament de la leucèmia mieloide aguda.

El tercer objectiu, i últim del marc teòric era aprofundir els meus coneixements de la leucèmia mieloide aguda, i així ho he fet. Tota la informació està a l'últim apartat del marc teòric, on parlo dels símptomes, el diagnòstic, els tractaments i el pronòstic.

Parlem ara dels objectius pràctics:

El primer objectiu era fer un seguiment al laboratori des que es detecta la malaltia fins que es tracta i gràcies a la Doctora Maite Serrando ho he pogut assolir. Ella m'ha ensenyat tot el que he après. Aquesta informació es troba recopilada al llarg del marc pràctic.

El segon objectiu era analitzar geogràfic de la distribució de leucèmia en la província de Girona. Aquest objectiu també l'he pogut realitzar i el podem veure en el marc pràctic on hi apareix un mapa de la província de Girona amb les seves comarques.

Per tant, puc confirmar que els cinc objectius que havia presentat a l'inici del treball, els he pogut assolir de manera satisfactòria.

Amb tota la informació que he obtingut he pogut demostrar algunes de les hipòtesis plantejades a la part introductòria del treball.

La primera hipòtesi diu els casos diagnosticats de leucèmia mieloide aguda han incrementat aquests últims anys. L'explicació que ens permet acceptar aquesta teoria la trobem exposada amb els gràfics realitzats, concretament en el gràfic 6. El nombre de casos incrementa, comença amb 18 casos i acaba amb 32, per tant puc dir que aquesta **hipòtesi no és rebutjada**.

La segona hipòtesi era hi ha més incidència de la leucèmia mieloide aguda en edats més avançades. Amb el gràfic 4 de barres, he vist que aquesta malaltia començar a ser més comuna quan la persona arribar als 60 anys. Per tant, puc dir que aquesta teoria també **l'he pogut aconseguir**.

Per últim, **la tercera hipòtesi** diu el comportament de la leucèmia mieloide aguda en totes les comarques de Girona és similar. **L'acceptació d'aquesta teoria, no l'he aconseguit** al llarg de la meva investigació, això ho puc veure en els gràfics 2 i 3 que he realitzat sobre les comarques de la província de Girona. Puc dir que les comarques de Girona no tenen un estat similar en el comportament de LMA, perquè veig que entre comarques hi ha una gran diferència en el nombre de casos, més del 15%.

Dit això, voldria dir que en aquest treball he pogut veure que el món de la medicina és molt extens i s'ha de tenir en compte les petites coses per molt insignificants que semblin, s'ha de ser curós i precís, i tot i que la medicina té un piló d'eines a utilitzar s'ha de saber escollir bé. Al laboratori he pogut veure i parlar amb l'equip tècnic que m'han fet adonar que gràcies a múltiples avenços tecnològics ha anat evolucionant aquest món, per això, no es fa estrany que en cada prestatgeria estiguessin col·locats manuals i llibres.

Mai m'hauria plantejat tot el que hi ha darrere una simple mostra de sang i tota la feina que comporta. Dins el laboratori, tot i que hi ha diferents especialistes com són metges, farmacèutics, tècnics de laboratori i personal administratiu, tots ells formen un equip el qual fa que aquesta roda funcioni.

L'oportunitat que m'han brindat poder passar uns dies al laboratori del Santa Caterina m'ha permès veure que en el meu futur més immediat és la classe de feina que m'agradaria desenvolupar. Ha sigut una experiència única per motivar-me durant els següents anys.

Per acabar, de cara a una possible continuació del treball, m'agradaria seguir amb el diagnòstic de leucèmia mieloide aguda al laboratori, ja que m'he trobat una mica limitada pel temps, trobo que calen més hores per fer un estudi complet. Jo vaig tenir temps de veure la prova de l'hemograma i la tècnica de la immunofenotip, però si hagués tingut més temps, l'hagués invertit amb la prova del mielograma, tot i que això comportaria endinsar-me a un altre laboratori, ja que aquesta no es realitza actualment al laboratori l'Hospital Santa Caterina, on vaig fer la meva estada.

WEBGRAFIA

Anàlisi de sang | Vall d'Hebron Barcelona Hospital. Hospital. (Data d'accés 24 de març). <https://hospital.vallhebron.com/assistencia/proves-diagnostiques/analisi-de-sang>

Citogenética – Instituto CBQ. (2020, March 6). Instituto CBQ. (Data d'accés 23 d'agost 2022). <https://clasesparticularescbq.com/2020/03/06/citogenetica/>

Diagnòstic | Fundació Josep Carreras contra la Leucèmia. (n.d.). Fundación Josep Carreras. (Data d'accés 7 d'abril 2022). https://www.fcarreras.org/ca/diagnostic_1797

Fundació Banc de Sang i Teixits de les Illes Balears nc de Sang i Teixits de les Illes Balears. Què és la sang?. (Data d'accés 24 de gener 2022). <https://www.donasang.org/que-es-la-sang/>

Fundació Josep Carreras. Per a què serveix la medul·la òssia?. (Data d'accés 24 de gener 2022). https://www.fcarreras.org/ca/per-a-que-serveix-la-medul-la-ossia_55013

Govern d'Andorra. Donació de sang de cordó umbilical. (Data d'accés 12 d'abril 2022). <https://www.salut.ad/temes-de-salut/donacio-de-sang-de-cordo-umbilical>

Grifols. What Is Plasma?. (Data d'accés 24 de gener 2022). <https://www.grifolsplasma.com/en/about-plasma-donation/what-is-plasma>

Guajardo, C. (2017, Març 20). *Hemograma interpretación y anomalías.* Slideshare. (Data d'accés 20 de juliol 2022). <https://es.slideshare.net/katiwis/hemograma-interpretacin-y-anomalas>

La quimioteràpia | Fundació Josep Carreras contra la Leucèmia. (n.d.). Fundació Josep Carreras. (Data d'accés 6 d'abril 2022). https://www.fcarreras.org/ca/la-quimioterapia_400063

Les cèl·lules mare i teràpia. (2019, October 7). Fisioneurológic. (Data d'accés 25 de gener 2022). <https://www.fisioneurológic.es/l/que-son-les-cel-lules-mare/>

Leucèmia mieloide aguda de l'adult | Fundació Josep Carreras contra la Leucèmia. (n.d.). Fundació Josep Carreras. (Data d'accés 6 d'abril 2022). <https://www.fcarreras.org/ca/leucemiamieloideaguda>

Liesveld, J., & Wilmot, J. P. (n.d.). *Trombocitemia esencial - Hematología y oncología - Manual MSD versión para profesionales.* MSD Manuals. (Data d'accés 1 d'abril 2022). <https://www.msmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trastornos-mieloproliferativos/trombocitemia-esencial>

Què és la leucèmia? | Fundació Josep Carreras contra la Leucèmia. (n.d.). Fundació Josep Carreras. (Data d'accés 6 d'abril 2022) https://www.fcarreras.org/ca/que-es-la-leucemia_1585

Què és la radioteràpia. (n.d.). Càncer.Net. (Data d'accés 6 d'abril 2022). <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/radioterapia/qu%C3%A9-es-la-radioterapia>

¿Qué es un hemograma? Plaquetas, glóbulos blancos y rojos. (n.d.). Redacción Médica. (Data d'accés 20 de juliol 2022) <https://www.redaccionmedica.com/recursos-salud/diccionario-enfermedades/hemograma>

Què són les cèl·lules mare?. Centro Médico Teknon. (Data d'accés 25 de gener 2022). <https://www.teknon.es/ca/preguntas-mes-frecuentes/que-son-les-cel%C2%B7lules-mare>

Signos y síntomas de la leucemia linfocítica aguda. (n.d.). American Cancer Society. (Data d'accés 11 d'abril 2022). <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-sintomas.html>

Síndromes mielodisplàstiques/ neoplàsies mieloproliferatives cròniques | *Fundació Josep Carreras contra la Leucèmia*. (n.d.). Fundación Josep Carreras. (Data d'accés 6 d'abril 2022).
https://www.fcarreras.org/ca/sindromes-mielodisplastiques-neoplasies-mieloproliferatives-croniques_364332

Teràpies biològiques. *Canal Salut - Càncer*. (n.d.). Canal Salut.(Data d'accés 9 de setembre 2022)
<https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/c/cancer/tractaments/terapies-biologiques/>

BIBLIOGRAFIA

Jimeno, A. (2016). Biologia, 1 Batxillerat. Santillana Grup Promotor.

Rodríguez Bernabé, R., Fernández Esteban, M. Á., Mingo, B., Torres Lobejón, M. D., & Fernández, M. Á. (2015). BiG, biologia i geologia 3, Educació Secundària. Vicens Vives.

ANNEX

Sessions a l'Hospital Santa Caterina. Diari de Treball.

Abans d'anar al laboratori, amb la Dra. Maite Serrando vaig trobar-me de forma online, allà va ser el primer contacte amb ella. Més tard, vaig estar un total de sis dies al laboratori, on vaig estar sempre guiada pel seu equip, sobretot per la Dra. Maite Serrando i aquí aprofito per donar les gràcies a tots ells.

ONLINE			
SESSIÓ 1			
DATA	11/07/22	HORARI	17:00 - 18:00
CONTINGUT	Avui, la primera trobada amb la Dra. Maite Serrando, ha tingut com a objectiu l'orientació de la part pràctica del treball de recerca. Un cop hem pogut veure cap on tiraria el treball, hem començat a parlar del marc pràctic d'una forma teòrica, així el primer contacte al laboratori seria més fàcil.		

ONLINE			
SESSIÓ 2			
DATA	19/07/22	HORARI	16:45 - 18:00
CONTINGUT	Seguim les classes pre laboratori i hem realitzat uns esquemes per ser més fàcil d'entendre. També m'ha explicat diferents aspectes de la leucèmia mieloide aguda per introduir a la part teòrica del treball de recerca.		

AL LABORATORI			
SESSIÓ 3			
DATA	28/07/22	HORARI	8:00 - 12:45
CONTINGUT	<p>Avui, el primer dia, he anat acompanyada per la Susanna Jordà, tènic superior de laboratori de la secció immunoquímica. L'objectiu de la primera trobada ha sigut tenir un primer contacte amb el laboratori abans de trobar-me amb la Dra Maite Serrando.</p> <p>Un cop orientada dins del laboratori, he vist els primers passos a seguir quan es rep una mostra de sang, que és realitzar un hemograma, i he pogut veure diferents cops la seva realització i algunes de les tècniques que utilitzen.</p>		

ONLINE			
SESSIÓ 4			
DATA	28/07/22	HORARI	18:00 - 19:00
CONTINGUT	<p>Aquest dia, l'últim via online, li vaig explicar a la Dra. Serrando el que havia fet i vist al laboratori al matí i, a partir d'aquí hem continuat fent la classe teòrica i gràcies al primer contacte al laboratori vaig poder posar cara a tot el que m'explicava la doctora.</p> <p>També, per altra banda, hem seguit amb la part pràctica, però aquest cop amb la part estadística que un cop feta m'ha donat algun consell.</p>		

AL LABORATORI			
SESSIÓ 5			
DATA	1/08/22	HORARI	11:30 - 14:00
CONTINGUT	<p>Avui, primer dia presencial amb la Dra. Maite Serrando. Hem mirat tota la part pràctica que porto fins el dia d'avui juntes i l'hem corregit.</p> <p>Després ens hem posat amb la part del cas de l'avi, i aquí és quan hem vist que el cas del meu avi no era del tot fàcil d'entendre, per tant, ha estat una bona estona explicant-me tot amb esquemes.</p>		

AL LABORATORI			
SESSIÓ 6			
DATA	3/08/22	HORARI	10:30 - 14:00
CONTINGUT	<p>Avui, hem seguit amb el cas de l'avi. He conegut a l'Orlando Jiménez, responsable laboratori, i ell m'ha ensenyat a validar. Gràcies a aquest pas la Dra. Serrando m'ha deixat uns seguits d'exemples per fer a casa i així veure si ho he entès correctament. A part d'això, he continuat fent la segona part del marc pràctic.</p>		

AL LABORATORI			
SESSIÓ 7			
DATA	4/08/22	HORARI	10:30 - 14:00
CONTINGUT	<p>Iniciem l'explicació sobre la tècnica d'immunofenotip i, per tant, he après diferents conceptes relacionats amb la tècnica, com ara els marcadors, l'hemòlisi... Dels conceptes principals i del seu procediment.</p>		

AL LABORATORI			
SESSIÓ 8			
DATA	5/08/22	HORARI	10:30 - 14:00
CONTINGUT	<p>Avui, ha sigut l'últim dia al laboratori. Hem establert una mica les bases de les conclusions del treball i l'hem revisat tot, ja que en aquell moment el tenia pràcticament acabat menys el cas del meu avi que faltava enllestir-lo.</p>		

A part, d'aquestes trobades, hem estat amb continu contacte amb la Dra. Maite Serrando durant tot l'estiu, resolent dubtes sobre la trobada del dia abans o dels conceptes que no he acabat d'entendre.

Sessions a l'Hospital Santa Caterina . Imatges

En aquest espai buidaré totes les imatges que vaig fer durant els dies que vaig estar al laboratori les quals no l'he adjuntat durant el treball:



Imatge 34: Apareix un agitador, on després de abocar a un tub d'assaig la mostra de sang i els marcadors l'agitavem en aquesta màquina. *(font pròpia)*



Imatge 35: Aquesta màquina sereix per centrifugar la mostra de sang amb els marcadors corresponent.*(font pròpia)*

